Descargado el: 4-11-2026 ISSN 1727-897X

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Valor del frotis de sangre periférica como orientación diagnóstica en las anemias hemolíticas

Value of the peripheral blood smear as a diagnostic guide in hemolytic anemia

Nelson Rafael Terry Leonard[1] Carlos A. Mendoza Hernández[1]

[1] Hospital General Universitario Dr. Gustavo Aldereguía Lima, Cienfuegos, Cienfuegos, Cuba

Cómo citar este artículo:
Terry-Leonard N, Mendoza-Hernández C. Valor del frotis de sangre periférica como orientación diagnóstica en las anemias hemolíticas. **Medisur** [revista en Internet]. 2019 [citado 2026 Nov 4]; 17(5):[aprox. 12 p.]. Disponible en: https://medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/4407

Resumen

Las anemias hemolíticas son un grupo de trastornos en los que se produce una destrucción precoz del hematíe. Las manifestaciones clínicas derivadas de esta hemolisis es lo que se conoce como síndrome hemolítico, en el que los resultados de la lámina periférica varían según la causa de la hemólisis, por lo que este examen constituye una valiosa orientación. Esta revisión bibliográfica aborda los resultados del estudio del frotis de sangre periférica en diferentes causas de anemia hemolítica y se describen las alteraciones morfológicas y semicuantitativas de las células de la sangre periférica con el objetivo de que constituya una guía que sugiera un diagnóstico precoz por la gravedad de algunas afecciones del síndrome hemolítico.

Palabras clave: anemia hemolítica, recuento de células sanguíneas, pruebas hematológicas, técnicas de laboratorio clínico

Abstract

Hemolytic anemia is a group of disorders in which there is an early destruction of the red blood cell. The group of clinical manifestations derived from this hemolysis is known as hemolytic syndrome, in which the results of the peripheral lamina vary according to the cause of the hemolysis, reason why this examination constitutes a valuable orientation. This bibliographical review addresses the results of the peripheral blood smear study in different causes of hemolytic anemia and describes the morphological and semi-quantitative alterations of peripheral blood cells with the aim of providing a guideline that suggests an early diagnosis due to the seriousness of some conditions of hemolytic syndrome.

Key words: anemia, hemolytic, blood cell count, hematologic tests, clinical laboratory techniques

Aprobado: 2019-08-26 14:05:29

Correspondencia: Nelson Rafael Terry Leonard. Hospital General Universitario Dr. Gustavo Aldereguía Lima. Cienfuegos. nelson.terry@gal.sld.cu

INTRODUCCIÓN

Las anemias hemolíticas (AH) son un grupo de trastornos en los que se produce una destrucción precoz del hematíe y la anemia se origina cuando la destrucción de los hematíes excede la capacidad de síntesis medular, manifestándose por la reducción en la sobrevida eritrocitos.[1,2]

El estudio del frotis de sangre periférica (FSP) consiste en determinar e informar las alteraciones morfológicas de las células de la sangre y tiene como objetivo principal orientar al médico hacia el posible diagnóstico de numerosos síndromes y enfermedades; constituye una guía hacia la indicación de los estudios especiales para confirmar o descartar el diagnóstico inicialmente sugerido, así como instaurar una evaluación de su gravedad, evolución, potenciales complicaciones y recuperación.[3-5]

En las AH la morfología de los eritrocitos es de primordial importancia para confirmar un diagnóstico planteado.[2,4,6,7] La motivación y la justificación de este trabajo se enmarcan dentro de la sensible necesidad de materiales de personalización de las alteraciones morfológicas de los eritrocitos como auxilio para el diagnóstico de las AH, pues en algunos casos la evolución del paciente depende de la premura del diagnóstico.

DESARROLLO

Gran parte del diagnóstico hematológico está relacionado con la observación e identificación de diferentes tipos celulares. En la actualidad, el uso de la automatización en hematología está muy extendida por lo que la revisión del FSP ha disminuido y en ocasiones es desplazada, ante los resultados de los contadores electrónicos de células (CEC),[3,8,9] equipos que permiten determinarcon un elevado grado de confianza todos los parámetros hematológicos de la sangre periférica (SP); contribuyen así al diagnóstico de varios tipos de anemia, proporcionan mejoras en la calidad de las investigaciones al disminuir los errores analíticos de los métodos manuales y propician el ahorro de los tiempos requeridos para estos métodos.

No obstante el FSP continúa siendo utilizado con fines de validar los métodos automatizados cuando estos modernos equipos dan una señal de alarma ante la presencia de alteraciones morfológicas en el hemograma, por lo que el ojo humano sigue siendo insustituible en el hallazgo y detección de diversas anormalidades de la morfología celular que los CEC no puedan especificar, lo que hace que el estudio del FSP continúe siendo un complementario básico para el diagnóstico hematológico y clínico en general.[3-5,8,9]

Las recomendaciones publicadas recientemente por el Comité Internacional de Estandarización en Hematología (ICSH), destacan la importancia y la vigencia del estudio microscópico del FSP.[4,10] También en este sentido, la Sociedad Internacional de Laboratorio de Hematología (ISLH) ha publicado los criterios de consenso para el examen morfológico del FSP sobre la base de los resultados del hemograma automatizado.[9] Existen algunas causas de anemias que son normocíticas normocrómicas por los CEC pero en el FSP se observan cambios morfológicos, como en la siclemia, eliptocitosis hereditaria, ovalocitosis del sudeste de Asia, etcétera.[8]Actualmente algunos CEC poseen módulos de digitalización de imágenes del FSP.[4,9]

Para establecer con mejor detalle las variaciones morfológicas de las células de la sangre, la coloración debe realizarse con los colorantes May Grunwald Giemsa, Leishmann o Wright.[3,8,9] En nuestro medio utilizamos el May-Grunwald-Giemsa.

Marcadores de hemólisis en la sangre periférica (patrón hemolítico)[11,12]

Las AH presentan un patrón morfológico periférico bastante característico donde se observan varios cambios en la morfología de los eritrocitos, también en las demás células de la sangre pueden observarse alteraciones cuantitativas y morfológicas. En los eritrocitos se observa: anisopoiquilocitosis discreta, moderada o marcada (+, ++ ó +++). Hematíes normocíticos, macrocitos redondos (causados por la reticulocitosis que se originaen los cuadros hemolíticos), dacriocitos (hematíes en lágrima), ovalocitos, eliptocitos, esferocitos, este último se presenta principalmente en las AH adquiridas (como las tóxicas, inmunes, etcétera) y esquistocitos o eritrocitos fragmentados (eritrocitos irregulares, en forma de casco romano o helmet cell, triangulares), especialmente en las AH adquiridas (AHA) de causa mecánica como la AH microangiopática.[2,4,10,12]Además, aparecepolicromatofilia, punteado basófilo (PB), corpúsculos de Howell Jolly (CHJ), anillos de Cabot (AC) y dianocitos, este último se observa con más frecuencia en las

hemoglobinopatías como la HbCC, HbE, Hb SC y los síndromes talasémicos. Pueden aparecer eritroblastos (eritrocitos inmaduros), más frecuentes en las AHA. Los leucocitos se hallan en diferentes valores, con neutrofilia y algunos neutrófilos seudo Pelger en las AH agudas y pleocariocitos en las crónicas, además, desviación a la izquierda en las anemias hemolíticas adquiridas y la exacerbación de las crónicas.[14] Las plaquetas adecuadas en cifras, trombocitosis o trombocitopenia según el tipo de AH.

Causas de anemias hemolíticas[6,7,9,15,16]

Causas congénitas

- Defectos genéticos de la membrana eritrocitaria: esferocitosis hereditaria, eliptocitosis hereditaria, eliptocitosis congénita esferocítica, piropoiquilocitosis hereditaria, ovalocitosis del sudeste de Asia.
- Trastornos congénitos de la permeabilidad iónica: xerocitosis congénita, hidrocitosis congénita (Estomatocitosis hereditaria).
- Hemoglobinopatías: talasemias y hemoglobinopatías estructurales (SS, CC, SD).
- Eritroenzimopatías: déficit em glucosa-6-fosfafodeshidrogenasa, piruvatocinasa, Piridina 5, Nucleotidasa.

Causas adquiridas:

- Presencia en el plasma anticuerpos contra la membrana eritrocitaria. Anemia hemolítica pos transfusional y autoinmune. Enfermedad hemolítica del recién nacido (EHRN).
- Lesión mecánica de la membrana eritrocitaria con rotura de los eritrocitos al atravesar capilares trombosados o con depósitos de fibrina: anemias hemolíticas microangiopáticas.
- Alteraciones adquiridas de la membrana: hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN).

DEFECTOS GENÉTICOS DE LA MEMBRANA ERITROCITARIA

Anemia hemolítica microesferocitica o esferocitosis hereditaria

Microesferocitosis hereditaria o enfermedad de Minkowsky Chaufard (EH). Se produce por defectos en las proteínas de la membrana del hematíe, lo que conduce a la formación de esferocitos.[7,14,16]Es la más frecuente de las AH congénitas.

Lámina periférica en la esferocitosis hereditaria[1,7,14]

Eritrocitos normocíticos, macrocíticos y microesferocitos, estos últimos totalizan más del 25% de los hematíes y son hipercoloreados; eritrocitos pinzados o hematíes en champiñón los cuales son muy sugestivos de esta enfermedad, son eritrocitos con un pinzamiento o estrangulamiento, se ven de forma casi exclusiva en la EH donde coexisten junto con los esferocitos en aquellas formas debidas al déficit de banda 3,[15,16] su presencia constituye un valioso criterio en la orientación diagnóstica de esta enfermedad,[15] además, se observan estomatocitos, PB, AC y CHJ, (estos últimos más frecuentes en las crisis) y policromatofilia. En los leucocitos se observa leucocitosis en las crisis de agudización y las plaquetas se encuentran adecuadas en cifras o algo aumentadas en las crisis agudas.

En varias enfermedades pueden observarse numerosos esferocitos en el FSP, pero el cuadro clínico, antecedentes patológicos personales, familiares y este estudio nos orientan a la indicación de los exámenes específicos y el diagnóstico diferencial.

Eliptocitosis hereditaria o congénita (EC).

En los síndromes eliptocíticos se agrupan todos

los trastornos de los eritrocitos de causa genética, caracterizados por la presencia de eliptocitosis en la circulación.

Su expresividad clínica es muy variable y predominan las formas asintomáticas, por lo que existen muchos casos que no se detectan.[14,15]

Lámina periférica en la eliptocitosis hereditaria

Se observa de un 25% hasta un 75% de eritrocitos ovales y elípticos, varios de ellos en forma de cigarro, esferocitos, estomatocitos y algunos macrocitos. Los leucocitos y plaquetas permanecen sin alteraciones.[12,14-16]

Eliptocitosis congénita esferocítica (ECE)[15]

La ECE es un hibrido de EH y EC, solamente descrita en individuos de etnia blanca, y cursa con hemolisis leve o moderada. En la extensión de sangre periférica se observa coexistencia de eliptocitos, esferocitos, microesferocitos y microeliptocitos, pero habitualmente no hay células fragmentadas. Leucocitos y plaquetas normales.

Piropoiquilocitosis hereditaria.

Es una enfermedad congénita, que se relaciona con la eliptocitosis (forma grave), los eritrocitos son muy sensibles al calor y se fragmentan casi por completo cuando se incuban a 46 °C, mientras que los eritrocitos normales no lo hacen hasta que se incuban a 49 °C (prueba de la estabilidad térmica de la membrana eritrocitaria).[14,15]

En el frotis periférico se observa marcada anisopoiquilocitosis, incluyendo eliptocitos, microeliptocitos, marcada microcitosis, ovalocitos, microesferocitos, esquistocitosis, eritrocitos en lágrima, policromatofilia, punteado basófilo, macrocitosis y numerosos picnocitos (eritrocitos irregulares y contraídos).[14,16]

Ovalocitosis del sudeste de Asia

Es una alteración de la morfología eritrocitaria peculiar (eritrocito ovalado y aspecto estomatocítico y algunos de los eritrocitos ovalados con dos concavidades). Cursa clínicamente con un síndrome hemolítico crónico de baja intensidad.[14,15]

Afecta preferentemente a países del sureste asiático, especialmente Malasia, Papúa, Nueva Guinea, Indonesia, Filipinas y el sur de Tailandia, donde su incidencia puede variar entre un 5 a un 25% de la población.

ESTOMATOCITOSIS CONGÉNITA (ESC): TRASTORNOS CONGÉNITOS DE LA PERMEABILIDAD IÓNICA (TCPI)

Los estomatocitos son eritrocitos en los que su zona clara se presenta como una hendidura en forma de boca.

Actualmente los TCPI se engloban bajo el título de trastornos congénitos de la permeabilidad iónica con dos fenotipos diferentes, según el trastorno produzca una deshidratación del eritrocito (estomatocitosis deshidratada o DHS) o xerocytosis congénita (XC) o una hidratación (estomatocitosis hidratada u OHS) o hidrocitosis congénita (HC). Se producen por una pérdida del mecanismo regulador del transporte de sodio y potasio a través de la membrana del eritrocito, lo que provoca un aumento de estos cationes en el interior del eritrocito que arrastran agua (hidratación) o una pérdida excesiva de estos cationes junto a una disminución del agua intracelular (deshidratación).[14,17]

Estomatocitosis hereditaria deshidratada

También llamada xerocitosis congénita, es una infrecuente AH caracterizada por la disminución de la fragilidad osmótica de los eritrocitos debido a una anomalía en la permeabilidad catiónica. Discreta anemia y con escasos macrocitos estomatociticos y algunos eritrocitos policromatófilos.[17,18]

Los leucocitos y las plaquetas sin alteraciones.

Estomatocitosis hereditaria sobrehidratada

Se le nombra hidrocitosis congénita, cursa con anemia generalmente intensa con macrocitospolicromatófilos y varios estomatocitos circulantes.[17,18] Leucocitos y plaquetas adecuados.

Estomatocitosis congénita[14]

Esta enfermedad cursa con una AH moderada.[16] Aparecen numerosos estomatocitos en sangre periférica y macrocitos.[14] Los leucocitosy las plaquetas adecuados.

TRASTORNOS DE LA HEMOGLOBINA O HEMOGLOBINOPATÍAS

Las hemoglobinopatías son alteraciones cualitativas o cuantitativas de la síntesis dela globina secundaria a mutaciones genéticas, cuyo efecto puede ser una alteración estructural (hemoglobinopatías estructurales) o una reducción variable de la síntesis de una cadena de globina, sin modificación estructural (ambos casos poseen un origen hereditario).[1,7,13]

Hemoglobinopatías estructurales

Hemoglobinopatías homocigótica (ss) o siclemia

Lámina periférica en la hemoglobinopatía SS[1,7,14]

En los eritrocitos se observa marcada anisopoiquilocitosis: macrocitos redondos y ovalados (por la reticulocitosis y el déficit de folatos, ambos aspectos muy frecuentes en esta afección), escasos eritrocitos normocíticos; drepanocitosis que es la variación morfológica predominante en esta enfermedad, la cifra de estos varía según el por ciento de hemoglobina S que posea el paciente; se observan eliptocitos, dacriocitos, policromatofilia, PB, CHJ, AC, dianocitos y en ocasiones se hallan algunos eritrocitos nucleados. Existe leucocitosis con neutrofilia, desviación a la izquierda cuando se produce un incremento en la hemólisis y pleocariocitos; en las plaquetas se presenta trombocitosis con macroplaquetas.

Existen otras hemoglobinopatías que hacen el fenómeno del sickling sin tener HbS, tal como la hemoglobina C-Harlem, hemoglobina Memphis, etcétera.[4,7,13]

HEMOGLOBINOPATÍA S HETEROCIGÓTICA (Hb AS)

Las alteraciones periféricas de la Hb AS se relacionan con la cantidad de Hb S que posea el paciente, generalmente el FSP es normal,[7,14] o a veces escasos dianocitos, alterándose generalmente frente a bajas tensiones de oxígeno.[14]

HEMOGLOBINOPATIA SC

El cuadro clínico es similar pero más severo que el de la hemoglobinopatía SS.

Lámina periférica en la Hb SC

Anisocitosis, hipocromía, cristales de Hb C curvos y fuera de los eritrocitos, varios dianocitos (más del 50c% de los eritrocitos), drepanocitos según la cantidad de Hb S y policromatofilia.[13-15,18]

HB S/β-THALASSEMIA

En la extensión de la sangre periférica se observa pronunciada microcitosis, variable hipocromía, escasos drepanocitos y la presencia de numerosos dianocitos.[14,19]

HEMOGLOBINOPATÍA C

Esta hemoglobinopatía puede ser homocigótica o heterocigótica (HB CC y AC), la hemoglobinopatía AC es asintomática o presenta discreta a moderada anemia, por el contrario, la hemoglobinopatía CC cursa con hemólisis de forma leve, anemia moderada, ictericia discreta y esplenomegalia.[1,14,15]

Lámina periférica en la hemoglobinopatía CC

Eritrocitos: algunos macrocitos, microcitos hipocrómicos, dacriocitos, picnocitos y eritrocitos nucleados (observándose muy abundantes en las crisis hemolíticas) y algunos esferocitos; se hallan numerosos dianocitos (del 25 al 80%), acentuada hipocromía, PB y policromatofilia. Dentro de algunos eritrocitos se observan cristales de Hb C, son de color pardo rojizo, tipo bastoncillo, angulares y opacos, pueden localizarse fuera de estas células.[13-15] Los leucocitos se encuentran adecuados en cifras o ligeramente aumentados y las plaquetas adecuadas en cifras y trombocitosis en las crisis.

SÍNDROME TALASÉMICO[7,13-15]

El síndrome talasémico está constituido por hemoglobinopatías hereditarias que se manifiestan por anemias hemolíticas congénitas, heterogéneas desde el punto de vista clínico, hematológico y genético, ocasionadas por una disminución o supresión de la síntesis de una o más cadenas globínicas, conduce a una eritropoyesis ineficaz.

Este síndrome incluye la talasemia mayor, menor y otros trastornos relacionados con esta como la: Alfa talasemia (α), Beta-Delta-Talasemia (βδ), seudotalasemia, Gamma-talasemia (γ), Gamma-Beta-Talasemia (γβ), Delta talasemia (δ) y otras patologías de este síndrome. Predomina la hipocromía y microcitosis.[13,14]

Beta-talasemia menor o hetericigótica

Es una talasemia leve, comúnmente asintomática. En el FSP se observa anisocitosis, microcitosis, hipocromía, ovalocitos y PB. Leucocitos y plaquetas sin alteraciones.[7,14]

Talasemia mayor o beta talasemia homocigotica.

FSP en la talasemia mayor.[7,13-15]

Hematíe: se observa microcitosis, algunos normocitos, macrocitos normocrómicos y dianocíticos, dacriocitos y escasos eritrocitos deformados, ocasionales esferocitos y esquistocitos. Hipocromía marcada (++ a +++), anulocitos (menos que en la anemia ferropénica severa), numerosos dianocitos (50% o más); en algunos de estos se observa un puente que une las zonas coloreadas (el borde externo con el centro),[15] policromatofilia, abundante PB, CHJ y AC; con frecuencia se observan variados normoblastos en ocasiones mostrando el citoplasma hipocrómico.[15] Los leucocitos están adecuados o leucocitosis discreta, leucopenia en caso de un hiperesplenismo secundario. En las plaquetas se observa trombocitosis o trombocitopenia en caso de existir un hiperesplenismo secundario.

Delta-beta-talasemia (es un síndrome talasémico leve)

En los eritrocitos se halla anisocitosis, microcitosis, hipocromía, ovalocitos y PB. Los leucocitos y las plaquetas sin alteraciones.[7]

El resultado del FSP en la Hb CC es similar al de la talasemia mayor por la elevada cifra de dianocitos que se presentan en ambas enfermedades, pero en esta última no aparecen los cristales de Hb C y el punteado basófilo es más abundante y de mayor tamaño. Se diagnostican por la electroforesis de Hb.[1]

ERITROENZIMOPATÍAS

Las deficiencias enzimáticas que generan cuadros hemolíticos se hallan vinculados a la vía glicolítica (vía Embden-Meyerhof) que cumple los requerimientos energéticos del eritrocito y la vía de las pentosas (shunt hexosa monofosfato) que protege a la célula del daño oxidativo.[1,7]

Déficit de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa (G6PD)

Déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. Favismo (sensibilidad a las habas).

Esta enfermedad es asintomática, hasta que el paciente entra en contacto con algún agente oxidante intenso, como determinados medicamentos, habas, etcétera., lo que pudiera provocar una crisis hemolítica intensa. El favismo o la hemolisis causada por medicamentos en el déficit de G6PD aparece a las 12 ó 24 horas después de la ingesta del agente desencadenante.Es la enzimopatía más frecuente.[14]

Durante la crisis:

Macrocitosis, PB, varios excentrocitos (blister cell o célula con ampolla),[14,15,18,19] además, eritrocitos con mordida o degmatocitos (bite cells),[12,18] estos eritrocitos son el patrón de hemólisis oxidativa,[7,19] se hallan microcitos, esquistocitos, picnocitos, policromatofilia y a veces normoblastos. Se presenta una leucopenia inicial seguida de una leucocitosis. Fuera de la crisis se observa discreta anisocitosis.

Déficit de piruvato quinasa (PK)

La deficiencia de la enzima PK se halla en todo el mundo, pero es más común en pacientes descendientes de Europa.

Lámina periférica en la deficiencia de piruvato quinasa (PK)[18]

Anisocromía, discreta policromatofilia, macrocitosis, escasos acantocitos, burr cells, taurocitos y normoblastos. Es la segunda causa de anemia por enzimopatía.

Existen otras anemias hemolíticas por enzimopatías como la deficiencia hexocinasa (HK), fosfofructocinasa (PFK), fosfoglicerato cinasa (PGK), triosa fosfatoisomerasa (TPI), se caracterizan por pocas alteraciones morfológicas en la sangre periférica.[14]

Déficit de piridina-5`-nucleotidasa (P5N)

En el FSP se observan numerosos eritrocitos con PB y algunos macrocitos. Es una anemia hemolítica hereditaria, aunque existen formas adquiridas de deficiencia de esta enzima como en la intoxicación por plomo y en la talasemia.[3,14,15]

ANEMIAS HEMOLÍTICAS ADQUIRIDAS (AHA)

Las AH adquiridas se dividen en las que tienen

una causa inmune y en las que su origen es no inmune. Las más importantes en este grupo son las AH autoinmunes por su frecuencia y las microangiopatías trombóticas por su gravedad.[1] El diagnóstico debe realizarse lo antes posible por su gravedad.[2]

Transfusión de sangre incompatible (TSI)

Incompatibilidad ABO: es la causa evitable más frecuente de morbimortalidad ligada a la transfusión. Los anticuerpos (Ac) IgM producen una hemolisis intravascular aguda y masiva.[1]

Frotis de sangre periférica en la AH por TSI[1,12,15,19]

Se produce una AH severa con múltiples esquistocitos, numerosos esferocitos,[12,19] aglutinación de los eritrocitos, leucocitosis y trombocitopenia.[1]

Incompatibilidad Rh y por otros grupos: Se producen por Ac de tipo IgG contra los antígenos del sistema Rh u otros (Kell, Kidd, Duffy, MNS, etcétera). Se origina una hemólisis extra vascular y es habitualmente menos intensa que el anterior.[1]

ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOINMUNE O ADQUIRIDA INMUNE (AHAI)[1,20]

Es una anemia hemolítica adquirida poco común que ocurre por la presencia en la superficie del hematíe de auto Ac contra los hematíes del paciente, de complemento o de ambos a la vez.[1,7,21] Se divide en AHAI por Ac fríos (síndrome de aglutininas frías o SAF) y AHAI por Ac calientes.[21,22] En el FSP de la AHAI pueden aparecer los cambios morfológicos de la enfermedad de base junto a las expresiones periféricas de la variedad de AHAI; la evaluación del FSP es muy útil para establecer su diagnóstico.[7,25]

Resultados del estudio de la lámina periférica en la AHAI [15,20,23-25] lámina periférca en la AHAI por anticuerpos fríos:

Eritrocitos: anisopoiquilocitosis discreta y anisocromía. Marcada aglutinación de los eritrocitos y escasos esferocitos.[1,7,14,15] Leucocitos variables y trombocitopenia.

Lámina periférica en la AHAI por anticuerpos calientes:[1,7,15]

Anisopoiquilocitosis moderada, autoaglutinación de eritrocitos la cual desaparece al calentar la muestra,[1] numerosos esferocitos, la severidad de la hemolisis concuerda con el grado de esferocitosis,[24] eritrocitos microcíticos normocoloreados junto con eritrocitos normales, macrocitos policromatófilos (debido a la reticulocitosis presente en las AH),[7] esferoestomatocitos, punteado basófilo. Si el cuadro hemolítico es muy intenso pueden observarse eritrocitos inmaduros (eritroblastos).[1] Leucocitosis con neutrofilia y desviación a la izquierda, neutrófilos seudo-Pelger y varios monocitos o neutrófilos fagocitando eritrocitos (eritrofagocitosis).[20,26] En el frotis de la capa de leucocitos se observan eritrocitos en roseta (rodeados por neutrófilos).[15] Las cifras de plaquetas varían en relación con la enfermedad de base, si están disminuidas debe pensarse en HPN o en Lupus eritematoso sistémico (LES).

Si en un paciente, durante el curso de una AHAI, esta se relaciona con una púrpura trombocitopénica inmunológica (PTI) a esta combinación se le denomina síndrome de Evans y se caracteriza por trombocitopenia, anemia y leucopenia con neutropenia (pancitopenia), aparece el cuadro periférico de ambas patologías.[1,2,20,27,28]

La AHAI es una emergencia en la clínica hematológica y debe actuarse frente a la sospecha diagnóstica esperando la confirmación de resultados.[7] Con la excepción de los países donde el paludismo es endémico, la anemia auto inmunitaria es la forma más frecuente de anemia hemolítica adquirida.[14]

ENFERMEDAD HEMOLÍTICA DEL RECIÉN NACIDO (EHRN)

Se produce por AcIgG de la madre que atraviesan la placenta y reaccionan contra antígenos de origen paterno heredados por el feto, pero que no posee la madre, previamente sensibilizada por embarazos o transfusiones previas. La EHRN por incompatibilidad ABO es muy infrecuente porque el grupo ABO en el feto y en el recién nacido (RN) está poco desarrollado.[1,14]

Resultados del estudio del FSP en la EHRN por RH[14,15]

Eritrocitos: anisopoiquilocitosis discreta a moderada. Macrocitosis acentuada (por el aumento de los reticulocitos característico de esta etapa de la vida y por la hemólisis en curso). Algunos esferocitos; pueden hallarse escasos esquistocitos y dacriocitos, marcada

policromatofilia, PB, CHJ, AC, cifras elevadas de eritroblastos (más de 10 por cada 100 leucocitos contados) en diferentes estadios de maduración.[14] En el RN normal hasta el séptimo día se observan eritroblastos, pero menos 10 por cada 100 leucocitos contados. Leucocitosis marcada (de 25 a 50x10^{9}xL) con neutrofilia,[14] desviación a la izquierda y neutrófilos seudo-Pelger, linfocitos grandes dismaduros, propios del RN y las plaquetas se hallan en cifras variables.

ANEMIA HEMOLÍTICA POR CONFLICTO ABO EN EL RN

Se produce en el RN cuyo padre es del grupo AB y la madre del grupo O y esta crea Ac contra los hematíes A o B del feto.[14]

Lámina periférica en la anemia hemolítica por conflicto ABO

Eritrocitos: anisopoiquilocitosis y anisocromía. Escasos normocitos, macrocitos redondos y numerosos esferocitos,[12,14,15,19] que llegan a ser más abundantes que en la EH, eritroblastos y policromatofilia. Leucocitosis con neutrofilia y desviación a la izquierda,[14] y las plaquetas adecuadas en cifras a discreta trombocitosis.

La EHRN por Rh se diferencia de la hemolisis por conflicto ABO pues en la primera predominan los macrocitos y en la segunda los microesferocitos.[29]

En las AHA el grado de esferocitosis puede ser mayor que en la EH por el daño metabólico sufrido por el eritrocito como resultado de la absorción de anticuerpos en su superficie.[13]

ANEMIAS HEMOLÍTICAS EXTRÍNSECAS NO INMUNES O MICROANGIOPATÍAS TROMBÓTICAS

Las microangiopatías trombóticas (MAT) son un conjunto de entidades de naturaleza y formas de presentación heterogéneas, caracterizadas por la presencia de anemia hemolítica microangiopática no inmune, trombocitopenia, esquistocitos, eritroblastos, granulocitos inmaduros y compromiso de órganos.[30-32] Se producen por anomalías en el ambiente en el cual circulan los eritrocitos, fragmentándose al pasar a través de los capilares, lugar donde existen depósitos de fibrina u otra causa de obstrucción de la microcirculación. En estas AH el FSP juega un rol fundamental en su orientación y es esencial para el diagnóstico del componente microangiopático propio de las MAT.[2,7,31,33,34]

ANEMIA HEMOLÍTICA MICROANGIOPÁTICA (AHMA)

A esta enfermedad también se le denomina anemia hemolítica esquistocítica debido a que en ella aparecen numerosos esquistocitos y pertenece al grupo de anemias hemolíticas tromboangiopáticas.[29,31]

Alteraciones del FSP en la AHMA

El examen del FSP para la orientación del diagnóstico de la AHMA (esquistocitosis, policromatofilia y trombocitopenia)[3,7,10,30,34] debe efectuarse lo antes posible cuando se sospeche esta variedad de AH,[33] pues un diagnóstico en las primeras horas de su instauración reduce marcadamente su mortalidad.[2] En los eritrocitos se halla anisopoiquilocitosis marcada y anisocromía. Microcitos normocoloreados, macrocitos policromatofílicos y numerosos esquistocitos.

Debido a la extrema gravedad de estas afecciones, el Comité Internacional de Estandarización en Hematología (ICSH) elaboró un conjunto de recomendaciones para la identificación morfológica de los esquistocitos y recomienda su cuantificación estableciendo como criterio diagnóstico de AHMA cuando el porcentaje de esquistocitos es mayor del 1% de los eritrocitos observados,[2,4,10,33] también este conteo se utiliza en el seguimiento de las MAT,[4] además, se hallan equinocitos, taurocitos, acantocitos y blister cells o hematíes con ampolla, numerosos microesferocitos por ser una AHA, AC, PB,CHJ y eritroblastos. Se hallan todos los cambios morfológicos del patrón hemolítico. Los resultados de los leucocitos varían en dependencia de la etiología, aunque en general aparece leucocitosis con neutrofilia y pronunciada desviación a la izquierda[3] y en cuanto a las plaquetas se observa trombocitopenia marcada, macroplaquetas y fragmentos plaquetarios. Se produce un cuadro leucoeritroblástico (presencia de células inmaduras de las series eritropoyética y granulopoyética).[14]

PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA TROMBÓTICA (PTT)

Se presenta una hemólisis extra corpuscular (extrínseca) tipo microangiopática. Esta enfermedad es una vasculitis generalizada que afecta el endotelio de arteriolas y capilares de muchos órganos, particularmente el cerebro,

corazón, pulmones, páncreas y riñones. Se clasifica entre las MAT, comparte caracteres comunes con el síndrome hemolítico urémico (SHU), algunas de ellas como el daño neurológico y renal, pero en el SHU el daño renal es agudo y más severo.[1,14,32,35]

Alteraciones de la lámina periférica en la PTT[1,14,15,32,35]

En la PTT si no se identifica y la sospecha de MAT es firme, debe repetirse el FSP y el recuento sanguíneo diariamente,[32] pues estos exámenes son fundamentales en el diagnóstico de esta enfermedad, principalmente en la búsqueda de esquistocitos.[32,33]

Eritrocitos: se observa el cuadro sanguíneo periférico de una AHMA con manifiesta anisopoiquilocitosis, eritroblastosis, marcada esferocitosis, numerosos esquistocitos, queratocitos; en los individuos sanos el conteo normal de esquistocitos está debajo de 0,5%,un conteo superior al 1% es típico de la PTT,[2,32,33] con un rango común de 3 a 10%. Además aparecen macrocitos redondos y policromatofilia. Leucocitosis con marcada neutrofilia y desviación a la izquierda. Trombocitopenia severa, anisocitosis plaquetaria y varios fragmentos de plaquetas.

El parámetro hematológico más importante en el diagnóstico de la PTT es la AHMA y la trombocitopenia.[32,36] Es una emergencia médica por su extrema gravedad.[4,36]

SÍNDROME HEMOLÍTICO URÉMICO

El SHU forma parte del síndrome de fragmentación eritrocitaria. Es más frecuente en los niños, en el FSP se observa el cuadro periférico de una AHMA (más del 1% de esquistocitos, esferocitos, burrcells, trombocitopenia marcada, etcétera).[4,15,16,23,29]

COAGULACIÓN INTRAVASCULAR DISEMINADA (CID), ECLAMPSIA GRAVE Y SÍNDROME HELLP

En el estudio de la lámina periférica en la CID, pre eclampsia, eclampsia grave y el síndrome HELLP se observa un cuadro periférico muy similar (AHMA), donde la morfología de los hematíes es de fundamental importancia para su diagnóstico,[3,4,33] siendo necesario realizar otros exámenes de laboratorio y junto al cuadro clínico se obtiene el diagnóstico diferencial. En la pre-eclampsia y eclampsia a mayor alteraciones de los hematíes (esquistocitos) es mayor la gravedad,[37] por lo tanto un diagnóstico y un tratamiento puntual de estas enfermedades dentro de las primeras horas del diagnóstico disminuye su mortalidad dramáticamente.[2]

Lámina periférica en la eclampsia grave

El FSP permite predecir el impacto multiorgánico que puedan tener las pacientes, pues la microangiopatía es el sustrato común de un grupo importante de pacientes que desarrollan preeclampsia–eclampsia por lo que contar con una prueba sencilla como el FSP, permite predecir el impacto multiorgánico que puedan tener las pacientes,[38] que requiere ser analizada y tomada en cuenta de manera anticipada para aminorar las complicaciones, destacando la posibilidad de una embarazada con preeclampsia-eclampsia desarrolle alteraciones orgánicas y esta es 34 veces mayor cuando un FSP positivo.[37]

Hematíes: anisocitosis, policromatofilia, varios esquistocitos,[37,39,40] estos se hallan casi en el 100% de los casos debido a la hemólisis ocasionada por el daño vascular periférico que se produce en esta enfermedad, también aparecen microesferocitos y taurocitos. Es muy importante contabilizar el por ciento de esquistocitos.[37] Leucocitosis variable con neutrofilia y desviación a la izquierda, así como neutrófilos seudo Pelger y trombocitopenia de marcada a severa con varios fragmentos plaquetarios.

SÍNDROME HELLP (SHELLP)

Este síndrome es una de las complicaciones más graves del embarazo. Significa que se produce hemólisis (H), enzimas hepáticas elevadas (EL), AST, ALT, LDH, etcétera y trombocitopenia marcada (LP).[2,41] El estudio del FSP a veces es idéntico al de una autentica CID, pero la hipertensión arterial es muy rara en esta y muy frecuente en el SHELLP. Se produce un franco cuadro periférico de una AHMA (esquistocitosis, esferocitosis, severa trombocitopenia, policromatofilia, etcétera).[41]

COAGULACION INTRAVASCULAR DISEMINADA (CID)

Se produce una hemolisis extra corpuscular (extrínseca) de tipo microangiopática. El diagnóstico de la CID se basa preferentemente en el cuadro clínico, historia clínica y los factores desencadenantes complementado con las

alteraciones en definidas pruebas de laboratorio.[1,42] Es una complicación de extrema gravedad.

Lámina periférica en la CID[12,34,42]

Eritrocitos: sus alteraciones están en relación con la etiología de la CID, pero en la fase de estado de esta aparecen numerosos esquistocitos; policromatofilia discreta y anisopoiquilocitosis. Las variaciones de los leucocitos (en morfología y cantidad) depende del origen de la CID, por ejemplo leucocitosis en casos de una CID por sepsis severa, acompañándose del patrón séptico (gránulos tóxicos, cuerpos de Döhle, etcétera), promielocitos en la CID por una leucemia mieloide aguda (LMA) principalmente la M3 o promielocítica.[42]

Plaquetas: se observa trombocitopenia severa y plaquetas fragmentadas.

También existe la llamada AHMA producida por lesiones en los grandes vasos, prótesis valvulares, etcétera; el cuadro periférico es similar al de AHMA.[14]

FSP en la AHA en el curso de una sepsis severa[15]

Esta complicación es más frecuente en la septicemia producida por bacterias Gram negativo, hasta un 40% de los casos.[43]

Se observa el patrón hemolítico junto al patrón séptico. Las plaquetas con cifras variables, aunque generalmentese observa trombocitopenia marcada.

ALTERACIONES ADQUIRIDAS DE LA MEMBRANA DEL HEMATÍE. HEMOGLOBINURIA PAROXISTICA NOCTURNA (HPN).[1,14]

La HPN es una enfermedad adquirida y clonal no maligna de células progenitoras de la hematopoyesis, el inicio y el curso evolutivo son variables.[14]

Lámina periférica en la HPN.[2,14]

Puede presentarse como una anemia normocítica, pero a medida que avanza la enfermedad es microcítica hipocrómica por la pérdida de hierro por la orina, pueden observarse algunos microesferocitos y macrocitos policromatófilos, leucopenia con neutropenia variable en el 60% de los pacientes y trombocitopenia en alrededor de dos tercios de los pacientes, por lo cual puede existir pancitopenia.[14,15]

OTRAS CAUSAS DE ANEMIAS HEMOLÍTICA ADQUIRIDAS

Quemaduras extensas: anemia hemolítica causada por quemaduras extensas. Se observa anisocitosis, macrocitos, marcada esferocitosis,[4] microesferocitos, burrcells (equinocitos) y eritrocitos en forma de pesa.[15] Leucocitos con granulaciones tóxicas aun sin sepsis y cuerpos de Döhle en los neutrófilos.[29]

FSP en la malaria: las alteraciones del FSP están en relación con la variedad de plasmodio, por ejemplo gránulos de Schüffner en el plasmodio Vivax, gránulos de Maurer el plasmodio Falciparum, etcétera.[15,29]

Síndrome de Zieve: este síndrome es un tipo especial de hepatitis alcohólica que cursa con hemólisis e hiperlipidemia. En el FSP: anisocitosis, macrocitosis, dianocitos, acantocitos, estomatocitos y policromatofilia.[44,45]

ANEMIA HEMOLÍTICA CON CÉLULAS EN ESPUELA (SPUR CELL ANEMIA)

Es un serio trastorno en pacientes con cirrosis alcohólica, con una severa AH y se asocia a un mal pronóstico.[46] En el FSP se observa macrocitosis, numerosas células en espuela que es una variedad de acantocito (90%), acantocitos, taurocitos.[11,46]

El diagnóstico temprano es crucial ante la gravedad del paciente.[46]

CONCLUSIONES

Como hemos podido observar en esta revisión, el estudio del frotis de sangre periférica es una investigación fundamental como orientación hacia el diagnóstico de diferentes tipos de anemias hemolíticas, se reafirma lo descrito por varios autores quienes resaltan el valor de este examen como guía para la indicación de otras investigaciones con el fin de confirmar o descartar el diagnóstico planteado inicialmente. La orientación diagnóstica de este complementario es fundamental en las anemias hemolíticas microangiopáticas debido a su gravedad y en el seguimiento de estas.

Contribución de autoría:

Los autores participaron en la búsqueda y análisis de la información así como en la redacción del manuscrito.

Conflicto de intereses:

Lo autores declaran no tener conflicto de intereses.

Financiación:

Hospital General Universitario Dr. Gustavo Aldereguía Lima. Cienfuegos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Berenguer Piqueras M, Cabañas Perianes V, Moya Arnao M, Salido Fiérrez E. Actualización en anemias hemolíticas. Medicine. Programa de Formación Médica Continuada Acreditado. 2016 ; 12 (20): 1148-58.

2. Barcellini W, Fattizzo B. Clinical Applications of Hemolytic Markers in the Differential Diagnosis and Management of Hemolytic Anemia. Dis Markers. 2015 ; 6: 7.

3. Adewoyin AS, Nwogoh B. Peripheral Blood Film. Ann Ib Postgrad Med. 2014 Dic ; 12 (2): 71-9.

4. Ventimiglia FD, Rivas-Ibargüen MA, Vildoza A, Orsilles MA. Valor diagnóstico de la morfología eritrocitaria en las anemias. Acta Bioquím Clín Latinoam. 2017 ; 51 (3): 379-86.

5. Rosenthal D, Schrier S, Timauer J. Evaluation of the peripheral blood smear [Internet]. Alphenaan den Rijn: Up to Date; 2016. [cited 5 May 2018] Available from: http://www.uptodate.com/contents/evaluation-of-the-peripheral-blood-smear.

6. Bunn HF. Approach to the anemias. In: Goldman L, Schafer AI, editors. Goldman's Cecil Medicine. 25th. ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2016. p. 158-73.

7. Aixalá M, Basack N, Deana A, Depaula S, Donato H, et al. Eritropatías. Guías de diagnóstico y tratamiento [Internet]. Buenos Aires: SAH; 2017. [cited 7 Jul 2018] Available from: http://sah.org.ar/docs/2017/001-Eritropatías.pdf.

8. Greer JP, Arber DA, Glader B, List AF, Means RJ, Parashevas F, Rodgers GM. Examination of the Blood and Bone Marrow. In: Greer JP, Arber DA, Glader B, et al. Wintrobe's Clinical Hematology. 13th. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2013. p. 9-35.

9. Vives Corrons JL, Aguilar Bascompte JL. Examen morfológico de las células sanguíneas. In: Vives Corrons JL, Aguilar I Bascompte JL. Manual de técnicas de laboratorio en hematología. 4ta. ed. Barcelona: Elsevier Masson; 2014. p. 59-72.

10. Palmer L, Briggs C, McFadden S, Zini G, Burthem J, Rosenberg G, et al. ICSH recommendations for the standardization of nomenclature and grading of peripheral blood cell morphological features. Int Jnl Lab Hem. 2015 ; 37: 287-303.

11. Terry-Leonard N, Mendoza-Hernández C. Importancia del estudio del frotis de sangre periférica en ancianos. Medisur [revista en Internet]. 2017 [cited 14 Jun 2017] ; 15 (3): [aprox. 10p]. Available from: http://www.medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/3597.

12. Constantine BT. Reporting and grading of abnormal red blood cell morphology. Int J Lab Hem [revista en Internet]. 2014 [cited 6 May 2016] ; 37 (1): [aprox. 9p]. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/ijlh.12215.

13. Higginst JH, Barton JC, Doumas BT. Iron, Hemoglobin and Bilirubin. In: Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE. Tietz. Textbook of Clinical and Molecular Diagnostic. St. Louis: Saunders; 2012. p. 85-003.

14. Tarek Elghetany M, Banki KM. Erythrocytic disorders. In: McPherson RA, Pincus MR. Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013. p. 557-99.

15. Hoffbrand AV, Pettit J, Vyas P. Color Atlas of Clinical Hematology. Philadelphia: Edit. MosbyElsevier; 2010.

16. Vives Corrons JL. Métodos para la clasificación y el diagnóstico de las anemias. In: Vives Corrons JL, Aguilar I, Bascompte JL. Manual de técnicas de laboratorio en hematología. 4ta. ed. Barcelona: Elsevier Masson; 2014. p. 373-83.

17. Archer NM, Shmukler BE, Andolfo I, Vandorpe DH, Gnanasambandam R, Higgins J, et al. Hereditary Xerocytosis revisited. Am J Hematol.

2014 Dic ; 89 (12): 1142-1146.

18. Suardíaz J, Cruz C, Colina A. Laboratorio Clínico [Internet]. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2012. [cited 1 Jun 2016] Available from: http://www.bvs.sld.cu/libros_texto/laboratorio_clinico.

19. López Odría O. Interpretación de lámina periférica y hemograma automatizado [Internet]. Miraflores: SPH; 2015. [cited 5 May 2018] Available from: http://sph-peru.org/wp-content/uploads/2016/01/Interpretacion-de-lamina-periferica-y-hemograma-automatizado.pdf.

20. Packmau Charles H. The Clinical Pictures of Autoimmune Hemolytic Anemia. Transf Med Hemother. 2015 ; 42 (5): 317-24.

21. Acosta Pilotos JM, Valdés Sojo C. Anemia hemolítica autoinmune con prueba de Coombs negativa. Rev Ciencias Médicas [revista en Internet]. 2017 [cited 5 May 2018] ; 21 (4): [aprox. 8p]. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-31942017000400017.

22. Hyuk Park S. Diagnosis and treatment of autoimmune hemolytic anemia: classic approach and recent advances. Blood Res. 2016 ; 51 (2): 69-71.

23. Schick P. Peripheral Blood Smear [Internet]. Silicon Alley: Medscape; 2017. [cited 2018] Available from: https://emedicine.medscape.com/article/201066-workup#c9.

24. Berentsen S, Sundic T. Red Blood Cell Destruction in Autoimmune Hemolytic Anemia: Role of Complement and Potential New Targets for Therapy. Biomed Res Int [revista en Internet]. 2015 [cited 4 May 2018] ; 432: [aprox. 9p]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4326213/.

25. Carrillo-Esper R, Anguiano-Álvarez VM, Ramírez-Rosillo FJ. Frotis de sangre periférica en anemia hemolítica autoinmune. Rev Invest Med Sur Mex. 2014 ; 21 (1): 46-50.

26. . Eritrofagocitosis. In: Medciclopedia. Diccionario ilustrado de términos médicos [Internet]. Madrid: Instituto Químico Biológico; 2011. [cited 9 Jun 2016] Available from: http://www.iqb.es/diccio/e/er.htm#Eritrofagocitosis.

27. Mathew P. Síndrome de Evans [Internet]. Silicon Alley: Medscape; 2016. [cited 4 May 2018] Available from: https://emedicine.medscape.com/article/955266.

28. Cimá-Castañeda MA, Ayala-López PM, Lara-Palacios MI, Abblitt-Luengas SM, Jiménez-Báez MV. Síndrome de Fishers-Evans o de Evans. Rev Hematol Mex. 2016 ; 17 (2): 144-9.

29. Retamales Castelletto E. Recomendaciones para la interpretación del frotis sanguíneo del subprograma de morfología sanguínea [Internet]. Santiago de Chile: Laboratorio Biomédico Nacional y de Referencia. Instituto de Salud Pública de Chile; 2016. [cited 5 May 2018] Available from: http://www.ispch.cl/sites/default/files/interpretacionhemograma-19032013A.pdf.

30. Castillo Ramírez A, Burillo Lorente C, Marchena Yglesias PJ. Microangiopatía trombótica en Paciente con cáncer de origen desconocido. Rev Colomb Cancerol. 2018 ; 22 (2): 84-7.

31. Chiappe G. Anemias hemolíticas. Revisión de algoritmos diagnósticos de anemias hemolíticas no autoinmunes en nuestro país. Hematología. 2015 ; 19: 20-4.

32. Sánchez Luceros A. Actualización en microangiopatías trombóticas. Hematología. 2015 ; 19: 21-8.

33. Zini G. Stability of complete blood count parameters with storage: toward defined specifications for different diagnostic applications. International Council for Standardization in Hematology (ICSH). Int J Lab Hem. 2014 ; 36: 111-3.

34. Bonduel M. Coagulación intravascular diseminada en Pediatría. HEMATOLOGÍA. 2016 ; 20: 72-5.

35. Olaya V, Montoya JP, Benjumea AM, Gálvez K, Combariza JF. Púrpura trombocitopénica trombótica. Descripción del diagnóstico y manejo de una entidad poco frecuente y de alta mortalidad. Acta Med Colomb. 2012 ; 37 (4): 201-6.

36. Quirós Bonilla C, Aragón González M. Púrpura

trombocitopénica trombótica. Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica. 2014 ; 144: 723-8.

37. Torrez Morales F, Morales Céspedes LS. Esquistocitos en frotis de sangre periférica como predictor de morbilidad en preeclampsia. Gac Med Bol. 2017 ; 40 (1): 23-9.

38. Ugarte PS. Clasificación de la enfermedad hipertensiva en la gestación. Rev Peruana Ginecol Obstetricia. 2015 ; 52 (4): 219-25.

39. Duarte Mott J, Espinosa López RF, Romero Figueroa S, Lee Eng-Castro V, et al. Microangiopatía en la pre eclampsia. Hospital Central Norte-México. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2012 ; 50 (5): 511-6.

40. Carrillo-Esper R, Rosales-Gutiérrez RO. Anemia hemolítica microangiopática no inmune en pre eclampsia-eclampsia. Rev Invest Med Sur Mex. 2015 ; 22 (1): 42-43.

41. Homero Gutiérrez C, Julio Alatorre R, Rodríguez Cantú D, Almaguer Gómez B. Síndrome HELLP, diagnóstico y tratamiento. Rev Hematol Mx. 2012 ; 13 (4): 195-200.

42. Valder Arruda I, High KA. Trastornos de la coagulación. In: Longo DL, Kasper DL, Jameson JL, Fauci AL, Hanser SL, Loscalzo J. Harrison. Principios de Medicina Interna. 19a. ed. México, DF: McGraw-Hill; 2015. p. 728-30.

43. Pérez Benítez MR. Actualización de la sepsis en adultos. Código sepsis. Andalucía: Universidad Internacional de Andalucía; 2017.

44. Miao-Xia L, Xiao-Yu W, Ying-Kit L, Yi-Jie Zh, Mei-Shan J, et al. Hemolytic anemia in alcoholic liver disease: Zieve syndrome. Medicine (Baltimore). 2017 ; 96 (47): e8742.

45. Márquez F, Moreno A, Pérez A, Jansen S, Mangas C, Aguilera M. Síndrome de Zieve. An Med Interna(Madrid) [revista en Internet]. 2012 [cited Ene 5] ; 19 (4): [aprox. 8p]. Available from: http://scielo.isciii/scielo.php?pid=S0212-71992002200400012&script=sci_arttext.

46. Privitera G, Meli G. An unusual cause of anemia in cirrhosis: spur cell anemia, a case report with review of literature. Gastroenterol Hepatol Bed Bench. 2016 ; 9 (4): 335-9.