

CARRERA DE MEDICINA

Nombre del Ensayo

Esferocitosis hereditaria, un tipo de anemia
hemolítica congénita

Autor

Benavidez Paredes Bryan Ricardo

Curso & Paralelo

4° Semestre "B"

Asignatura

Fisiopatología

Fecha

01 12 2018

Manta- Manabí - Ecuador



Resumen

Los glóbulos rojos poseen una membrana compuesta por una doble capa lipídica y proteínas integrales incrustadas que median todas las interacciones necesarias para el correcto funcionamiento y supervivencia de los eritrocitos durante los 120 días. Sin embargo, en la esferocitosis hereditaria (EH) existen defectos en tales proteínas que producen la deformación del eritrocito, volviéndolo denso, hipercrómico, esférico e incapaz de deformarse para atravesar los cordones esplénicos, quedando atrapados y siendo condicionados para su posterior lisis en el bazo, produciendo una anemia hemolítica. El diagnóstico se basa primordialmente en el estudio familiar y el examen clínico, pero también se pueden emplear ciertas pruebas confirmatorias. La esplenectomía es lo más usado como terapia, pero puede traer complicaciones en niños, y por ello existen otros tratamientos dependiendo de lo que requiera el paciente.

Palabras claves: Esferocitosis hereditaria, anemia hemolítica, autohemólisis.

Summary

Red blood cells have a membrane composed of a double lipid layer and embedded proteins that mediate all the interactions necessary for the proper functioning and survival of erythrocytes during 120 days. However, in hereditary spherocytosis (EH) there are defects in such proteins that produce the erythrocyte deformation, making it dense, hyperchromic, spherical and unable to deform to cross the splenic cords, being trapped and being conditioned for subsequent lysis in the spleen, producing a hemolytic anemia. The diagnosis is based primarily on family study and clinical examination, but certain confirmatory tests can also be used. Splenectomy is the most used as therapy, but it can bring complications in children, and therefore there are other treatments depending on what the patient requires.

Keywords: Hereditary spherocytosis, hemolytic anemia, autohemolysis.

1. INTRODUCCIÓN

Los glóbulos rojos son capaces de realizar sus funciones específicas (transportar oxígeno a los tejidos corporales e intercambiarlo por dióxido de carbono) de forma correcta, siempre y cuando no sufran alguna alteración. La membrana eritrocitaria es la responsable de estas propiedades mecánicas e interviene en la mayoría de las funciones fisiológicas de la célula; por ello, es lógico pensar que cualquier defecto en la membrana provocaría un trastorno, impidiendo a los hematíes cumplir su rol e inclusive llegando a destruirlos antes de tiempo.

Estas alteraciones en la membrana del eritrocito se dan por predisposición genética, es decir, son enfermedades hereditarias donde existe mutaciones en las proteínas del citoesqueleto de la membrana eritrocitaria alterando la cohesión y su estabilidad mecánica, dando como consecuencia final la *“disminución de la capacidad de la deformación del eritrocito, acortamiento de la vida media y remoción prematura del eritrocito de la circulación”* (CENETEC 2014).

En base a estas alteraciones, se han identificado varios trastornos hereditarios: la esferocitosis, eliptocitosis y ovalocitosis hereditaria; de las cuales, las dos primeras son las más comunes en el mundo con una prevalencia de 1 de cada 2000 casos afectados en América del Norte y países del norte de Europa. La esferocitosis hereditaria, también conocida con el nombre de enfermedad de Minkowski-Chauffard, es una enfermedad autosómica dominante caracterizada por la presencia de eritrocitos con forma esférica -de allí el nombre de la patología- en frotis sanguíneos de sangre periférica (Figura 1).

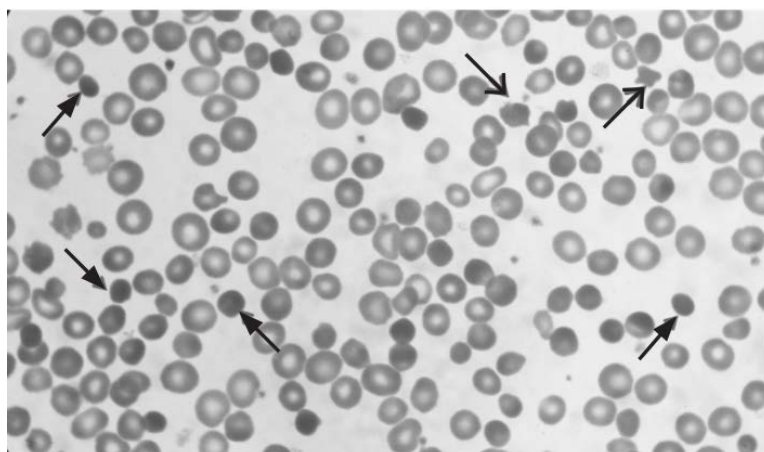


Figura #1: Extendido de sangre periférica de un paciente con esferocitosis hereditaria. Tomada de (Donato, y otros 2015).

La morfología anormal del eritrocito es producto de defectos cuali-cuantitativos de algunas proteínas de su membrana produciendo la formación de hematíes densos, esféricos y osmóticamente frágiles, que luego son atrapados y destruidos mediante lisis en el bazo. Por si fuese poco, *“es la causa más común de anemia hemolítica en las personas de ascendencia europea”* (Edgardo 2003).

Las manifestaciones clínicas de la EH incluyen anemia hemolítica, ictericia, reticulocitosis, cálculos biliares y esplenomegalia. Para que ocurra la anemia hemolítica, debe existir trastorno de espectrina u otra proteína que participe en el anclaje de la espectrina a la membrana, conllevando a la reducción de la superficie del glóbulo rojo y terminando en su secuestro por el bazo.

Tal y como detallan Esper junto a sus colegas en *“Esferocitosis hereditaria”*, las bases moleculares de la esferocitosis hereditaria son multifactoriales, y se han relacionado con alteraciones de las siguientes proteínas:

- 🚦 Banda 3 o proteína intercambiadora de aniones
- 🚦 Espectrinas (α y β)
- 🚦 Ankirinas
- 🚦 Proteína 4.1
- 🚦 Proteína 4.2 o pallidina

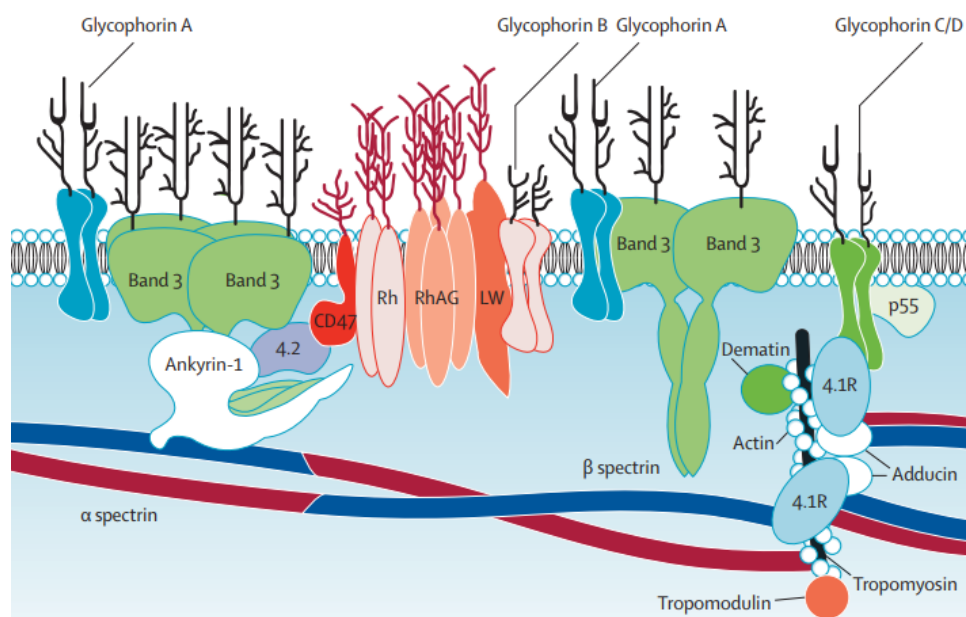


Figura #2: Proteínas estructurales de la membrana del eritrocito. Tomada de:
(Esper, y otros 2011).

2. ETIOLOGÍA

La esferocitosis hereditaria se produce por un defecto intrínseco del glóbulo rojo, más específicamente, por defectos moleculares de las diferentes proteínas que conforman el citoesqueleto de su membrana. Las alteraciones del metabolismo, transporte catiónico, fosforilación de las proteínas y descomposición lipídica de la membrana, son efectos secundarios a la causa primaria de la enfermedad.

La EH se produce por mutaciones en los genes que codifican las proteínas de la membrana eritrocitaria, los cuales son: “*SPTA1* (1q21), *SPTB* (14q23.3), *ANK1* (8p11.21), *SLC4A1* (17q21.31) y *EPB42* (15q15-q21)” (Barcellini 2016). Por lo tanto, el defecto en un solo gen conlleva a que el paciente presente la enfermedad, provocando una pérdida de cohesión de la membrana del glóbulo rojo y de su área superficial. Entonces, en base a los genes y proteínas, podemos dividir las causas de la EH en distintos subconjuntos:

1. Deficiencia aislada de espectrina
2. Deficiencia combinada de espectrina y ankirina
3. Deficiencia de la proteína banda 3
4. Deficiencia combinada de banda 3 y proteína 4.2
5. Defecto de proteína 4.2

Tipo	Defecto	Frecuencia ¹	Herencia ²	Proteínas	Curso ³	OMIM ⁴
1	Ankyrin-1	EEUU y Europa: 40 - 65% Japón: 5 - 10%	autos dom., autos. rec.	Ankyrin-1 y Spectrin	Mayormente moderado; rara vez leve o severa	# 182900
2	β espectrina	15 - 30%	autos dom.	β espectrina	Leve a moderada	# 182870
3	α espectrin	<5%	autos rec.	α espectrin	Mayormente severo	# 270970
4	Banda 3	20 - 35%	autos dom.	Banda 3	Leve a moderada; muy rara forma severa recesiva	# 109270
5	Proteína 4.2	EEUU y Europa: <5% Japón: 45 - 50%	autos rec.	Proteína 4.2	Leve a moderada	# 612690

Figura #3: Clasificación molecular de la esferocitosis hereditaria. Tomada de: (Eber, y otros 2012)

✧ **Mutaciones en el gen ANK1 (Ankirina 1)**

Es el gen más frecuente en la esferocitosis hereditaria con un aproximado de 50% de los casos, junto a las mutaciones del gen SLC4A1 (Banda 3). Se asocian a patrones de herencia dominante y aparentemente, aparecen *de novo*; aunque no se puede descartar que estos casos aparezcan del resultado de mutaciones homocigotas muy leves o doble heterocigotas. Gracias a estudios como la densitometría, se ha detectado que, si hay mutación en este gen, se produce déficit de proteína 4.2 además de reducirse la espectrina como efecto secundario, *“debido a que se reduce su ingreso al citoesqueleto por el déficit de Ankirina”* (M., y otros 2012).

✧ **Mutaciones en el gen SPTB (β Espectrina)**

Se la ha relacionado como causa en el 20% de casos de esferocitosis hereditaria y es más común que las alteraciones de SPTA1. Al igual que con el gen ANK1 su transmisión es dominante, aunque se han identificado algunas mutaciones esporádicas. No existen datos de casos homocigóticos o doble heterocigóticos.

✧ **Mutaciones en el gen SLC4A1 (Banda 3)**

También tiene patrón de herencia dominante, y se lo ha encontrado tanto en forma heterocigota como homocigota. En la primera, se asocia a las mutaciones del gen ANK1, las cuales se dan tanto en el dominio citoplasmático como en el transmembrana. No representa tanto peligro, puesto que clínicamente es de severidad moderada. En la densimetría, la Banda 3 está disminuida en un 20-30% y suele asociarse como déficit secundario de proteína 4.2. Por otra parte, la forma homocigota solo se ha observado en 3 casos de mutaciones para Banda 3.

Es importante destacar que la ausencia o reducción de la Banda 3 no es tan peligroso, mientras que la ausencia de las cadenas de Espectrina o Ankirina si lo son. Las mutaciones que afecten la función de transporte de la Banda 3 puede complicar el cuadro de anemia hemolítica y presentar una reducción en el transporte de Na y K, llegando a ocasionar pseudohiperkalemia.

✧ **Mutaciones en el gen EPB42 (Proteína 4.2)**

Las mutaciones en este gen son raras y presenta un patrón de herencia recesiva. En base a la densimetría (SDS-PAGE) se ha demostrado mutaciones homocigotas o

heterocigotas compuestas, y todas ellas se informan en la región NH₂-terminal de la proteína 4.2. El cuadro clínico que presenta generalmente es moderado. Su ausencia y las del miembro del complejo Banda 3, producen disminución en CD47, un miembro del complejo Rh (M., y otros 2012).

* **Mutaciones en el gen SPTA1 (α Espectrina)**

Se asocian raramente con la esferocitosis hereditaria, debido a que la producción de α Espectrina es 4 veces mayor que la β Espectrina, es decir, que si existe un alelo heterocigoto débil o nulo no se tendrá consecuencia clínica, mientras que un alelo homocigoto o doble heterocigoto sí.

3. Fisiopatología

La membrana de los eritrocitos o glóbulos rojos, es una estructura dinámica y fluida con la fuerza y flexibilidad necesarias para sobrevivir 120 días en la circulación. Esta membrana es una bicapa lipídica compuesta principalmente por fosfolípidos y colesterol, con proteínas integradas incrustadas y un citoesqueleto. Las cabezas polares de la bicapa lipídica tienen su dirección hacia fuera, mientras que las cadenas de ácido grasos apolares se enfrentan entre sí y forman el núcleo interno. Tanto las interacciones verticales como las interacciones horizontales son esenciales para la integridad y estabilidad de la membrana eritrocitaria al momento de deformarse para poder pasar en la microvasculatura.

Las uniones horizontales permiten que el eritrocito pueda extenderse elásticamente y luego retornar a su forma inicial, es decir, *“soportan la integridad estructural de la célula y su exposición al estrés mecánico”* (Donato, y otros 2015). Las uniones verticales se encargan de estabilizar la bicapa lipídica y constituyen un anclaje del citoesqueleto con la membrana plasmática. Por ende, cualquier alteración cualitativa de las proteínas produce menor capacidad de deformación del eritrocito y una relación/volumen alterada.

Aunque debe darse un defecto en cualquiera de las proteínas ya mencionadas, la esferocitosis hereditaria se asocia a aquellas proteínas involucradas en mantener el citoesqueleto unido a la bicapa lipídica, como la Ankirina y la Espectrina. Ahora bien, se conoce que la lesión en la membrana se da por la pérdida del área de la célula, lo que se desconoce es *“si esto se debe a una pérdida física (fragmentación) o a una*

contracción de la superficie de la membrana” (García y Cueto 2002); aunque hay mayor predisposición por la primera causa, ya que la fuerza necesaria para fragmentar los esferocitos es mínima y estos hematíes defectuosos tienden a perder su membrana más rápido que los normales cuando se deprime su metabolismo.

Dos factores se encuentran implicados en los efectos fisiopatológicos de la esferocitosis hereditaria: un defecto intrínseco de la membrana de los glóbulos rojos, y el bazo intacto que retiene, daña y elimina selectivamente los eritrocitos defectuosos.

✱ **Eritrostasis**

En la esferocitosis hereditaria, los glóbulos rojos se incuban en ausencia de glucosa y sus membranas se encuentran más permeables al sodio y potasio (su flujo excesivo activa la ATPasa y por ende aumenta la demanda de ATP), conllevándolos a que se depleten de ATP más rápidamente que lo normal y terminen en auto hemólisis. Como se sabe, el ATP es esencial en la célula para el transporte activo de electrolitos como el Na y K; entonces, a medida que los niveles de ATP disminuyen, falla la bomba de cationes y penetra agua y sodio en la célula. Cuando los niveles de ATP ya son demasiado bajos, el calcio intracelular también aumenta, conllevando al fallo de la bomba de calcio y la salida del potasio intracelular.

Conforme vaya disminuyendo el potasio, el agua responde al cambio en osmolaridad y las células se encogen. Sin embargo, hay que recordar que los esferocitos tienen menor elasticidad y flexibilidad, por lo que no son capaces de soportar tales cambios y se *“fragmentan excesivamente..., los lípidos de la membrana se pierden a una velocidad superior al doble de lo normal y... existe una pérdida proporcional de proteínas integrales de la membrana”* (García y Cueto 2002).

✱ **Atrapamiento y acondicionamiento esplénico**

Algo que no es conocido en la fisiopatología de la esferocitosis hereditaria, es si el bazo interviene en el incremento de la esferoididad y auto hemólisis durante la eritrostasis mediante el acondicionamiento y destrucción de los glóbulos rojos esferocíticos; ya que como se sabe, mientras la célula se vuelve más esférica, pierde su capacidad de deformarse *“lo que representa un obstáculo para su paso por el bazo, lo que ocasiona su atrapamiento, fragmentación y hemólisis, además de*

acompañarse de fragilidad osmótica” (Esper, y otros 2011). Este acondicionamiento, sucede después del atrapamiento esplénico, pues el bazo posee una masa tortuosa de pasajes estrechos interconectados entre sí denominados cordones esplénicos. Entonces, para que los esferocitos reingresen a la circulación deben atravesar los espacios entre las células endoteliales, el único inconveniente, es que estos espacios aun en su máximo punto de distensión son más pequeños que los glóbulos rojos.

Es aquí donde la flexibilidad y capacidad de deformación del eritrocito juegan un papel crucial, y dado que los esferocitos ya han perdido tales capacidades, son “selectivamente” secuestrados, para sufrir daños adicionales o condicionamiento esplénico. El pH bajo, las concentraciones bajas de glucosa y trifosfato de adenosina, el contacto de los eritrocitos con los macrófagos y las concentraciones altas de oxidantes, son los factores que contribuyen al “acondicionamiento” (Figura #4). Estudios cinéticos indican que cuando los glóbulos rojos son atrapados dentro de los cordones esplénicos, se les induce *“la forma esferoidal pasiva y la autohemólisis por depleción metabólica”* (García y Cueto 2002).

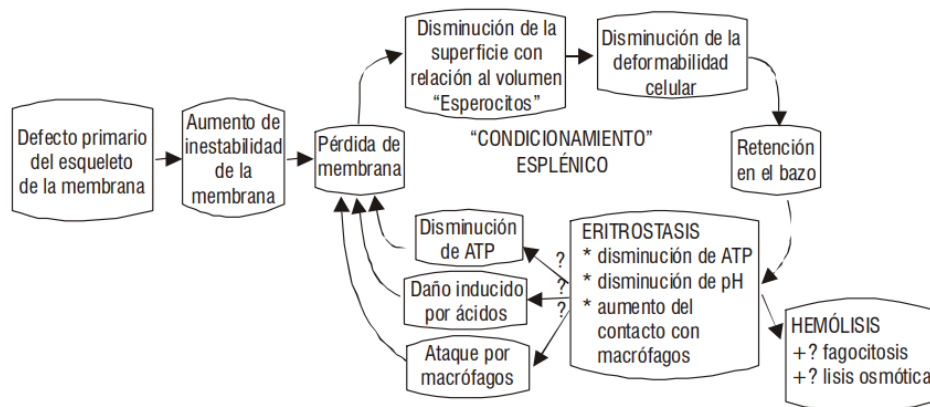


Figura #4: Fisiopatología del condicionamiento. Tomado de: (García y Cueto 2002)

4. Clasificación de la esferocitosis hereditaria (EH)

Debido a que la esferocitosis hereditaria es una enfermedad muy heterogénea, puede presentarse con diferentes grados de gravedad, existiendo casos desde un portador asintomático o silente hasta pacientes que presentan anemias hemolíticas crónicas que requieren de transfusiones. La clasificación tradicional *“considera niveles de hemoglobina, bilirrubina y reticulocitos, contenido de espectrina y otros parámetros”* (Donato, Crisp, y otros, Esferocitosis hereditaria. Revisión. Parte II. Manifestaciones

clínicas, evolución, complicaciones y tratamiento 2015). La clasificación consta de 4 formas: portador asintomático, EH ligera, EH moderada o típica y EH severa.

➤ **Portador silente**

Clínicamente es asintomático y se lo relaciona a un patrón de herencia autosómico recesivo. En ocasiones la afección es muy leve, con escasos o nula cantidad de esferocitos en extendidos de sangre periférica, ligero incremento de reticulocitos, leve incremento de la fragilidad osmótica o autohemólisis y disminución de los niveles de haptoglobina.

➤ **EH ligera**

Representan entre el 20-30% de los pacientes con esferocitosis hereditaria autosómica dominante. En general es asintomática, llegando a ser difícil de diagnosticar en algunos casos. Los pacientes presentan hemólisis ligera compensada, aunque puede llegar a ser severa con infecciones virales, *“como mononucleosis, parvovirus o citomegalovirus, así como durante el embarazo, por esfuerzos físicos intensos o por sangramiento”* (García y Cueto 2002). La anemia y la esplenomegalia no son tan notorias e inclusive pueden no estar presentes. Se diagnostica en etapa adulta cuando ya aparece litiasis vesicular, ictericia o esplenomegalia; o en base a un estudio familiar.

➤ **EH moderada o típica**

Representan entre el 50-60% de pacientes con esferocitosis hereditaria autosómica dominante. Clínicamente presenta: hemólisis compensada incompleta, ictericia -que es más común en niños, aunque también se puede ver en adultos cuando existen infecciones virales ligeras-, esplenomegalia en el 50% de los niños y 75% de los adultos.

➤ **EH severa**

El 5-10% de pacientes presentan esta forma, con una evolución de hemólisis severa que aun después de la post-esplenectomía, los pacientes permanecen anémicos y requieren de transfusiones de glóbulos rojos. Estos casos presentan patrones de herencia autosómica recesiva. Tal y como detallan García y Cueto, los individuos

afectados pueden presentar crisis aplásicas, retardo del crecimiento y de la maduración sexual.

Otra clasificación reciente

Si se consideran exclusivamente los niveles de hemoglobina, se obtiene 3 formas: leve ($Hb > 10 \text{ g/dL}$), moderada ($Hb 8-10 \text{ g/dL}$) y grave ($Hb < 8 \text{ g/dL}$).

5. Manifestaciones clínicas

Los signos clínicos típicos son anemia, ictericia y esplenomegalia, aunque la litiasis biliar se ha hecho frecuente. A pesar de que esta enfermedad se presenta típicamente en la infancia, también puede diagnosticarse en adultos, aunque es mucho más raro. La anemia es la presentación más común y puede presentarse con astenia y leve palidez, siendo observada en aproximadamente el 50% de los casos, y tan solo el 10-15% la ictericia o la esplenomegalia (Donato, Crisp, y otros, Esferocitosis hereditaria. Revisión. Parte II. Manifestaciones clínicas, evolución, complicaciones y tratamiento 2015). Sin embargo, otros autores, indican que la ictericia representa el 50% en pacientes neonatales llegando a requerir exanguinotransfusión.

En rara ocasiones pueden llegar a aparecer complicaciones cardiovasculares, hematopoyesis extramedular (causada por una hemólisis intensificada crónica), tumores paraortebrales intratorácicos o hemocromatosis secundaria. En ancianos pueden surgir úlceras varicosas. Los pacientes con formas graves presentan los mismos signos más intolerancia al ejercicio (más que nada en la infancia), y debido al recambio eritrocitario acelerado, también *“pueden desarrollar litiasis biliar y son susceptibles a crisis aplásicas”* (Edgardo 2003).

6. Diagnóstico

Se basa principalmente en la historia clínica del paciente, antecedentes familiares y examen físico, pues proporcionan la base de diagnóstico. Luego se encuentran los resultados de laboratorio, como el hemograma -considerando la morfología e índices eritrocitarios-, recuento reticulocitario y prueba de Coombs Directa negativa. Los hallazgos morfológicos que se encuentran en la esferocitosis hereditaria son los mismos que en otros procesos hemolíticos: *“hiperplasia de precursores eritroides en la médula ósea, cifra elevada de reticulocitos en sangre periférica, aumento de la bilirrubina no conjugada en el plasma y una elevada excreción de urobilinógeno”*

(García y Cueto 2002); además, los esferocitos han perdido su forma bicóncava, se han vuelto hiperocrómicos y sin el halo claro central.

La anemia por lo general es normocítica y normocrómica, con un VCM normal o subnormal; la HCM es normal a diferencia de la concentración hemoglobínica corpuscular media que se encuentra aumentada (≥ 36 g/dl como parámetro indicador de EH), dato que indica la deshidratación de la población celular. En cuanto al patrón morfológico eritrocitario, los pacientes con EH autosómica dominante solamente muestra esferocitos, mientras que los pacientes con deficiencia de β Espectrina presentan tanto acantocitos como poiquilocitos.

Aunque la enfermedad puede diagnosticarse en el período neonatal, hay que tener sumo cuidado debido a que el principal diagnóstico diferencial es la enfermedad hemolítica del recién nacido por incompatibilidad ABO (EHRN-ABO), para ello es aconsejable realizar las tes de diagnóstico después de los 6 meses de edad, ya que es allí donde la morfología eritrocitaria genera menor confusión para el diagnóstico.

La EH típica no presenta mayores inconvenientes para ser diagnosticada, pues en base a los antecedentes familiares, manifestaciones clínicas características, evidencia de hemólisis extravascular y visualización de esferocitos en sangre periférica es más que suficiente para confirmar el diagnóstico. Pero en el caso de la EH leve o grave, donde hay otras alteraciones morfológicas eritrocitarias, se debe plantear diagnóstico diferencial con otras alteraciones hemolíticas (Donato, Crisp, y otros, Esferocitosis hereditaria. Revisión. Parte I. Historia, demografía, etiopatogenia y diagnóstico 2015).

Por ello, es imprescindible realizar pruebas especiales confirmatorias, y la más utilizada debido a su alta sensibilidad, es la fragilidad osmótica eritrocitaria (FOE), la cual mide la capacidad de los glóbulos rojos de incrementar su volumen al someterse a soluciones hipotónicas, y debido a que los esferocitos poseen una relación de superficie/volumen disminuida, no tienen capacidad para aumentar su volumen por ende se lisan. Aparte de la FOE, hay otros estudios como la prueba de autohemólisis, prueba del glicerol acidificado, ectacitometría, análisis de proteínas en electroforesis de poliacrilamida, entre otros.

7. Tratamiento

Aunque la esplenectomía es la medida de elección para los pacientes con esferocitosis hereditaria, existen otras vías para tratar la enfermedad dependiendo del grado de severidad de la enfermedad. Por ejemplo, el suplemento de folato se puede emplear en caso de niños con hemólisis moderada y severa, en dosis de 2-5 mg por día en menores de 5 años de edad y 5 mg por día en mayores de los 5 años de edad.

- ☞ **Terapia transfusional de soporte:** Es la transfusión de glóbulos rojos desplasmalizados acorde a los requerimientos de cada paciente, debido a que la indicación de esta práctica depende de *“la edad gestacional, la edad cronológica, los niveles de bilirrubina indirecta alcanzados y el ritmo de ascenso de la bilirrubinemia”* (Donato, Crisp, y otros, Esferocitosis hereditaria. Revisión. Parte II. Manifestaciones clínicas, evolución, complicaciones y tratamiento 2015).
- ☞ **Esplenectomía:** Contribuye a eliminar la anemia y reduce los parámetros de hemólisis aumentados, debido a que se elimina el órgano que provoca la destrucción eritrocitaria y con ello prolonga la vida media del eritrocito, reduciendo las manifestaciones clínicas y sus complicaciones en los casos más graves. Sin embargo, la esplenectomía solo debe realizarse en niños con EH severa y considerablemente en la forma moderada, más no en la leve. El único inconveniente para la realización de esta práctica, es que en los niños existe un riesgo de sepsis posesplenectomía siendo fatal en el 60% de los casos.
- ☞ **Ácido fólico:** Debido a que en la EH se presenta actividad eritropoyética aumentada, el consumo de folatos se encuentra aumentado, y ante ello, es imprescindible la suplementación de ácido fólico, especialmente en las formas moderadas y graves.
- ☞ **Corticoides:** Se emplean con el fin de mantener niveles elevados de hemoglobina durante las crisis hemolíticas.
- ☞ **Estimulación de la eritropoyesis:** Los niveles de eritropoyetina en neonatos y lactantes menores de 6 meses, se encuentran disminuidos, por ello algunos autores indican que se puede emplear eritropoyetina humana recombinante para que se produzca eritropoyesis.

Conclusión

La esferocitosis hereditaria es una afección que afecta a los glóbulos rojos volviéndolos esféricos, hipercrómicos y densos, debido a defectos en las proteínas de la membrana eritrocitaria. Como es hereditaria, va a existir mayor afección en niños, y por ello se debe tener en cuenta la anemia, hiperbilirrubinemia, esplenomegalia o litiasis biliar para deducir que tan severa es la enfermedad. Además, gracias a un estudio de antecedentes familiares, un correcto examen clínico junto a las pruebas confirmatorias, permiten un correcto diagnóstico para poder empezar a tratar al paciente. Es recomendable emplear el test de fragilidad osmótica eritrocitaria combinada con cualquier otra prueba para obtener un resultado más verídico.

Dada la similitud de los signos y síntomas de esta enfermedad con otras de igual presentación clínica, es de vital importancia que el médico tenga una agudizada su percepción para llegar al diagnóstico correcto. Y aunque la esplenectomía es lo más “recomendado”, es bueno optar por otras medidas dependiendo de los requerimientos del paciente, ya que en niños puede causar sepsis y agravar la situación.

Bibliografía

- Barcellini, Wilma. «Esferocitosis hereditaria.» *Orphanet*. 2016.
https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=ES&Expert=822.
- CENETEC. «Diagnóstico y tratamiento de la Esferocitosis hereditaria.» *Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud*. 2014.
http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/IMSS-708-14-Esferocitosis_hereditaria/708GER.pdf.
- Donato, Hugo, Renée Leonor Crisp, María Cristina Rapetti, Eliana García, y Myriam Attie. «Esferocitosis hereditaria. Revisión. Parte I. Historia, demografía, etiopatogenia y diagnóstico.» *Sociedad Argentina de Pediatría*. 2015.
<https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2015/v113n1a22.pdf>.
- . «Esferocitosis hereditaria. Revisión. Parte II. Manifestaciones clínicas, evolución, complicaciones y tratamiento.» *Sociedad Argentina de Pediatría*. 2015.
<https://www.sap.org.ar/uploads/consensos/esferocitosis-hereditaria-revisi-oacuten-parte-ii-manifestaciones-cl-iacutenicas-evoluci-oacuten-complicaciones-y-tratamiento.pdf>.
- Eber, Stefan, y otros. «Esferocitosis hereditaria (anemia esferocítica).» *Onkopedia*. 2012.
https://www.onkopedia-guidelines.info/en/onkopedia/guidelines/hereditary-spherocytosis-spherocytic-anemia/@_view/html/index.html.
- Edgardo, Checcacci. «Esferocitosis Hereditaria.» *IntraMed*. 2003.
<https://www.intramed.net/contenido/ver.asp?contenidoID=21805>.
- Esper, Raúl Carrillo, Gabriela Andrade Montes de Oca, Verónica Zárate Vega, y Silvia Ojeda Gómez. «Esferocitosis hereditaria.» *medigraphic*. 2011.
<http://www.medigraphic.com/pdfs/medsur/ms-2011/ms112f.pdf>.
- García, Mayelín Herrera, y Marianela Estrada del Cueto. «Esferocitosis hereditaria: Aspectos clínicos, bioquímicos y moleculares.» *Biblioteca virtual en salud Cuba*. 2002. http://bvs.sld.cu/revistas/hih/vol18_1_02/hih01102.pdf.
- M., Attie, Cocca A., Basack N., Schwalb G., Drelichman G., y Aversa L. «Actualización en Esferocitosis Hereditaria.» *Sociedad Argentina de Hematología*. 2012.
<http://www.sah.org.ar/revista/numeros/vol16-n2-106-113.pdf>.