



## Protocol d'anèmies

### 1. Títols dels protocols

- [Protocol estudi inicial d'anèmia \(5.1\)](#)
- [Protocols de seguiment \(5.2\)](#)

### 2. Introducció i justificació

L'anèmia és un dels principals problemes de salut pública, ja que afecta aproximadament més de 2.000 milions de persones a tot el món. Segons l'OMS l'anèmia es defineix com una disminució en els nivells d'hemoglobina (Hb) en sang, que depenen de l'edat i del sexe.

Les deficiències carencials són les principals causes d'anèmia en el nostre entorn. Les anèmies per dèficit de ferro són gairebé el 50 %, mentre que prop del 10 % són casos de dèficits de folats i/o cobalamines. Altres tipus d'anèmies presents en la pràctica diària serien les degudes a processos crònics, les associades a insuficiència renal, les multifactorials, les degudes a la presència d'hemoglobinopatia o a hemòlisi autoimmunitària, entre d'altres.

L'atenció primària ha de poder abordar el diagnòstic de la majoria d'anèmies presents en la pràctica clínica, a partir de les proves de laboratori que es proposen en aquest protocol.

En aquesta nova versió del protocol d'anèmies s'ha modificat l'ordre d'alguns subprotocols segons la freqüència de l'anèmia. També s'han modificat les proves de diversos protocols, i s'hi han inclòs alguns comentaris i recomanacions pràctiques i útils, cosa que facilita la interpretació dels resultats i dona un valor afegit des del laboratori. La implantació de l'Estudi inicial d'anèmia i dels protocols de seguiment actuals té l'objectiu de facilitar als metges d'atenció primària l'orientació diagnòstica de l'anèmia.

### 3. Finalitat i aplicabilitat

L'objectiu d'aquest protocol és permetre el diagnòstic per a un adequat tractament i seguiment de les anèmies més freqüents en l'àmbit clínic de l'atenció primària: anèmia per dèficit de ferro, anèmies megaloblàstiques per dèficit de folats i/o cobalamines, anèmies en processos crònics, anèmies per alcoholisme, hepatopatia, insuficiència renal, hemoglobinopaties, etc. També vol contribuir a limitar les consultes hospitalàries a aquelles anèmies amb diagnòstic i/o tractament més especialitzat.

#### 3.1 Estudi inicial d'anèmia

S'aplica un algoritme per a l'estudi inicial d'anèmia, en cas de sol·licitar específicament aquest protocol.

**L'algoritme també es genera** en el cas d'anèmies que tinguin resultats amb valors d'Hb inferiors a 115 g/L en dones, o inferiors a 125 g/L en homes; que no tinguin perfil associat de seguiment d'anèmia (de qualsevol subprotocol) amb resultats en els 4 mesos anteriors; quan no es tracti d'una anèmia considerada greu (Hb < 85 g/L), i sempre que es disposi d'un tub de sèrum per realitzar les proves generades a l'algoritme. En cas d'anèmies greus, cada laboratori ha d'adoptar el seu propi criteri en l'ampliació de proves per facilitar el tractament dels pacients des de l'atenció primària.

#### 3.2 Seguiment de l'anèmia ferropènica

En pacients amb diagnòstic previ d'anèmia ferropènica es recomana realitzar un primer seguiment al cap de 4 - 6 setmanes amb la sol·licitud del **protocol: Primer seguiment d'anèmia ferropènica**. L'objectiu és comprovar la resposta inicial al tractament amb ferro, observant l'evolució tant dels paràmetres de la sèrie vermella com de la concentració de ferritina.

Un cop realitzat el primer seguiment d'anèmia ferropènica, es recomana sol·licitar un seguiment final al cap de 4 mesos (**protocol: Seguiment d'anèmia ferropènica**) amb l'objectiu de comprovar la normalització dels dipòsits de ferro i la completa recuperació de l'anèmia.

#### 3.3 Seguiment d'anèmia per dèficit de folats

En pacients amb diagnòstic previ d'anèmia per dèficit de folats es recomana realitzar un primer seguiment al cap de 4-6 setmanes amb el **protocol: Primer seguiment d'anèmia per dèficit de folats**. L'objectiu és comprovar la resposta inicial al tractament amb folat, observant l'evolució tant dels paràmetres de la sèrie vermella com dels nivells de folat sèric. A part, davant la detecció de nivells baixos de folat sèric persistents, es pot sospitar la presència de possibles portadors de la mutació metilentetrahidrofolat reductasa (MTHFR); en aquest cas, es recomana derivar el pacient a un servei d'hematologia clínica hospitalari.

Un cop realitzat el primer seguiment d'anèmia per dèficit de folat, es recomana sol·licitar un seguiment final al cap de 6 mesos amb el **protocol: Seguiment d'anèmia per dèficit de folats**. L'objectiu és comprovar la normalització dels nivells de folat sèric i la completa recuperació de l'anèmia.

### 3.4 Seguiment d'anèmia per dèficit de cobalamines (vitamina B12)

En pacients amb diagnòstic previ d'anèmia per dèficit de cobalamines es recomana realitzar un primer seguiment a les 4-6 setmanes, amb el **protocol: Primer seguiment d'anèmia per dèficit de cobalamines**. L'objectiu és comprovar la resposta inicial al tractament amb cobalamina, observant l'evolució, tant dels paràmetres de la sèrie vermella com dels nivells de cobalamina. A més, es podran detectar possibles hipofolatèmies per hiperconsum, degudes al metabolisme relacionat entre el folat i la vitamina B12 en el tractament inicial amb aquesta vitamina.

Un cop realitzat el primer seguiment d'anèmia per dèficit de cobalamines, es recomana sol·licitar un seguiment final al cap de 6 mesos (**protocol: Seguiment d'anèmia per dèficit de cobalamines**) amb l'objectiu de comprovar la normalització dels nivells de vitamina B12 i la completa recuperació de l'anèmia.

### 3.5 Seguiment de l'anèmia en processos crònics

Els pacients amb anèmia en processos crònics i en tractament haurien de ser controlats periòdicament segons criteri clínic.

### 3.6 Confirmació de sobrecàrrega de ferro

En els casos que des de l'Estudi inicial d'anèmia es detecti una sobrecàrrega de ferro —definida per una ferritina augmentada, transferrina normal o disminuïda i un índex de saturació superior a 45%—, es recomana sol·licitar al cap de 2 mesos un estudi complet del metabolisme del ferro mitjançant el protocol **Confirmació de sobrecàrrega de ferro**.

## 4. Àmbit d'aplicació

Abordatge del diagnòstic de les anèmies més prevalents en l'atenció primària en població d'edat superior a 8 anys. Queden excloses les gestants, per ser un grup on els valors d'hemoglobina oscil·len des de la normalitat a la patologia, en funció de les setmanes de gestació i d'altres patologies associades a la gestació mateixa, per la qual cosa es creu més adequat que els professionals que atenen les gestants els facin un seguiment específic en funció de cada cas.

## 5. Relació de proves incloses segons protocol

### 5.1. Protocol estudi inicial d'anèmia

Hemograma

A partir de l'alteració en la concentració d'hemoglobina i de la sol·licitud del protocol de **l'Estudi inicial d'anèmia**, es generen proves complementàries segons el valor del volum corpuscular mitjà (**VCM**), seguint els diversos algoritmes de decisió indicats més endavant.

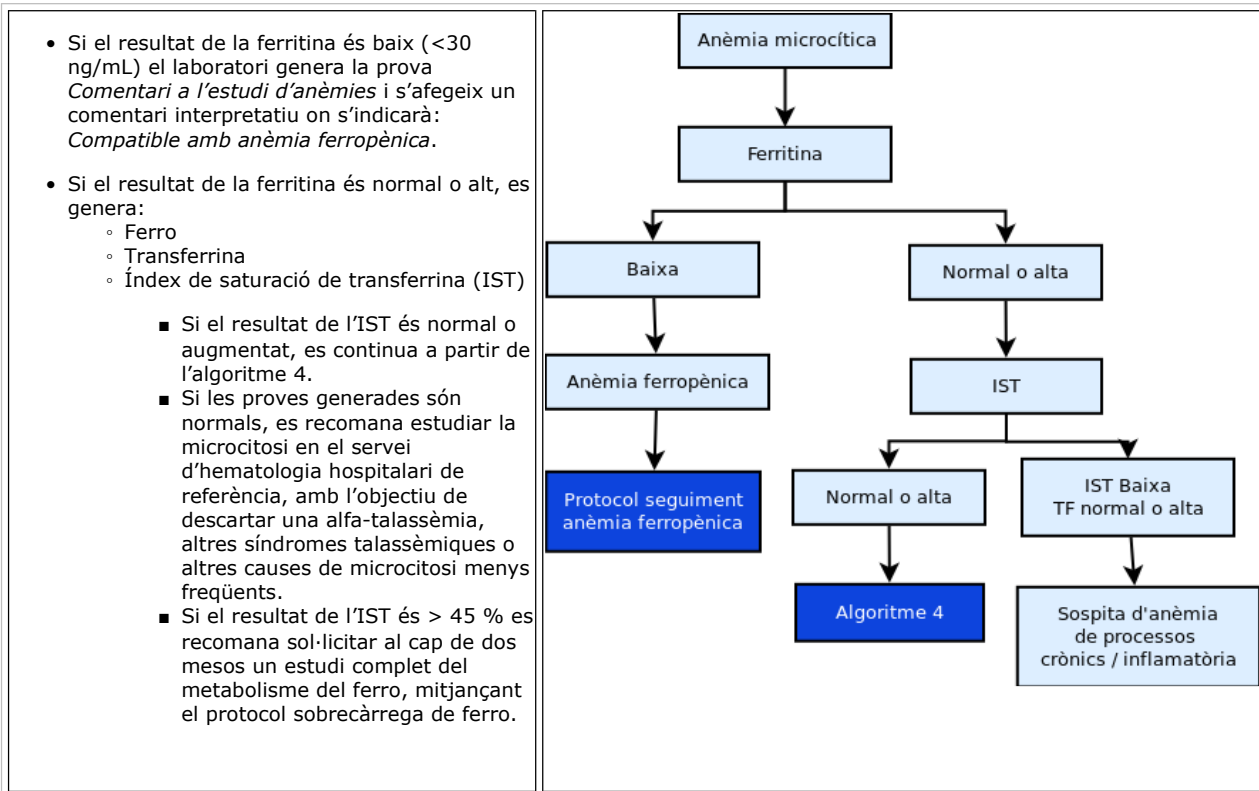
L'estudi de la morfologia de sang perifèrica no sempre és necessari en tota anèmia carencial, però es recomana en anèmies no filiades a criteri del laboratori, així com quan es presenta una pancitopènia o alteracions d'altres sèries, anèmies macrocítiques no filiades, augment de reticulòcits i alteracions significatives dels índexs eritrocitaris.

		Hb < 115 (dones) <125 (homes)	
		Sí	No
VCM	<80 fL	Anèmia microcítica (algoritme 1)	Microcitosi (algoritme 4)
	≥80 fL ≤100 fL	Anèmia normocítica (algoritme 2)	
	>100 fL	Anèmia macrocítica (algoritme 3)	

#### 5.1.1. Algoritme 1: Es genera quan els valors de l'Hb són < 115 g/L en dones o < 125 g/L en homes, i el VCM < 80 fL

Proves generades en els laboratoris:

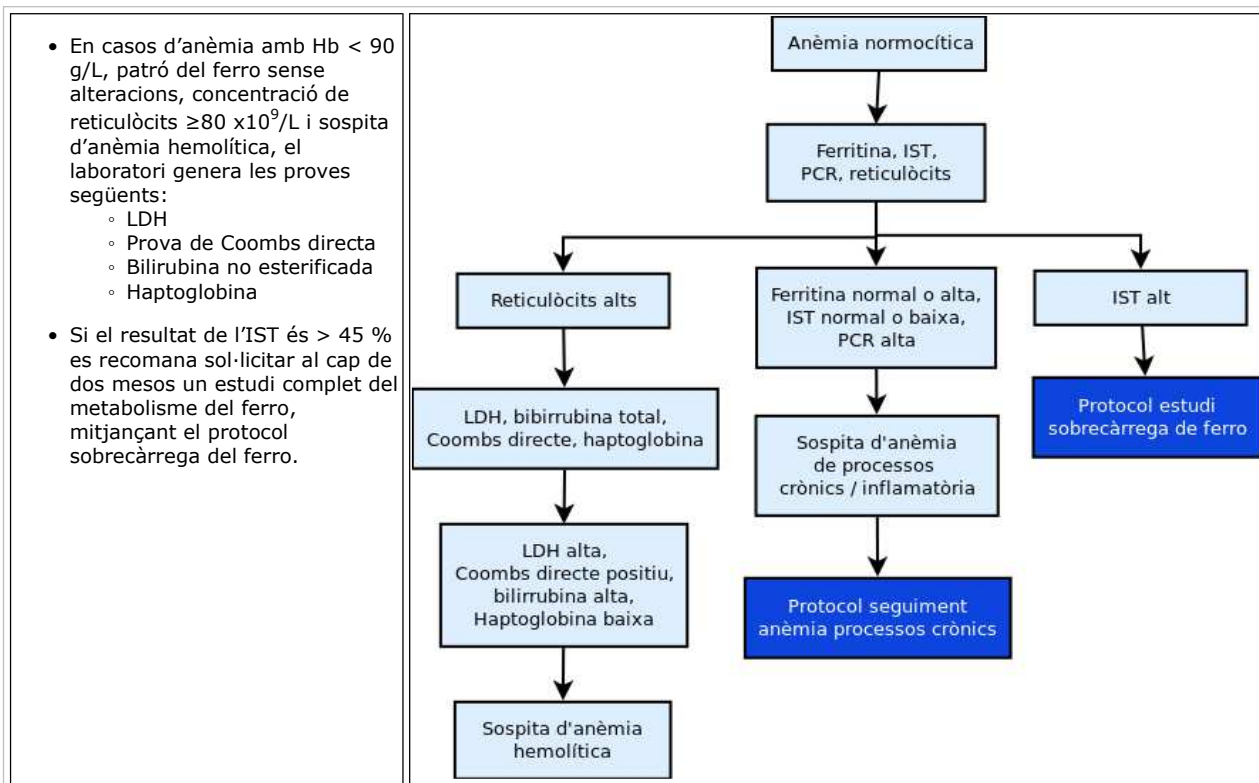
- Ferritina
- Comentari a l'estudi d'anèmies



**5.1.2. Algoritme 2. Es genera quan els valors de l'Hb són ≤ 115 g/L en dones o < 125 g/L en homes, i el VCM presenta un valor ≥80 i ≤100 fL**

Proves generades en els laboratoris:

- Ferritina
- Ferro
- Transferrina
- Índex de saturació de la transferrina (IST)
- Proteïna C reactiva (PCR)
- Reticulòcits
- Comentari a l'estudi d'anèmies

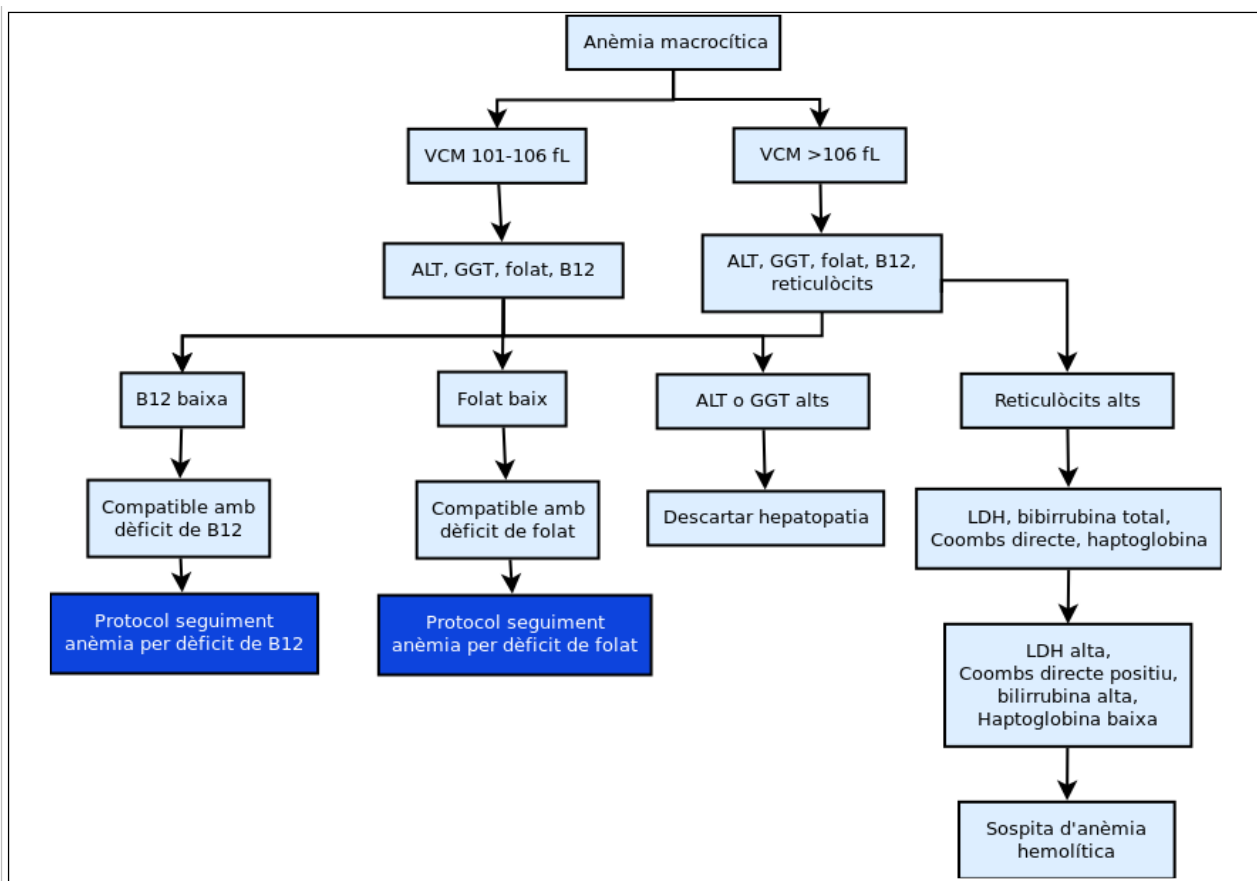


**5.1.3. Algorisme 3. Es genera quan els valors de l'Hb són <115 g/L en dones o < 125 g/L en homes, i el VCM sigui > 100 fL**

Proves generades en els laboratoris:

- Si VCM és 101-106 fL
  - Alanina aminotransferasa (ALT, GPT)
  - Y-glutamilttransferasa (GGT)
  - Folats
  - Cobalamines
- Si VCM >106 fL
  - Alanina aminotransferasa (ALT, GPT)
  - Y-glutamilttransferasa (GGT)
  - Folats
  - Cobalamines
  - Reticulòcits

- Si el resultat del folat sèric és baix, es genera la prova *Comentari a l'estudi d'anèmies* i s'afegeix un comentari interpretatiu que indica *compatible amb anèmia i dèficit de folats*.
- Si el resultat de la vitamina B12 és baix (< 150 pg/mL) es genera la prova *Comentari a l'estudi d'anèmies* i un comentari interpretatiu que indica *compatible amb anèmia amb dèficit de cobalamines*. S'afegeix un comentari associat a la prova que indica *es recomana valorar dintre del context clínic del pacient l'estudi de gastrina, anticossos antifactor intrínsec i anticossos anticèl·lula parietal, per descartar anèmia perniciosa*.
- Si concentració de reticulòcits  $\geq 80 \times 10^9/L$ , el laboratori genera:
  - LDH
  - Prova de Coombs directa
  - Bilirubina no esterificada
  - Haptoglobina
  - Frotis de sang perifèrica.
  - Si els resultats d'LDH i bilirubina no esterificada són elevats, l'haptoglobina baixa, la prova de Coombs positiva i la morfologia compatible, es genera la prova *Comentari a l'estudi d'anèmies* i s'afegeix un comentari interpretatiu que indica *compatible amb anèmia hemolítica*.



**5.1.4. Algorisme 4. Es genera quan els valors de l'Hb estiguin dins els marges de referència (definit per edat i sexe), i el VCM sigui < 80 fL**

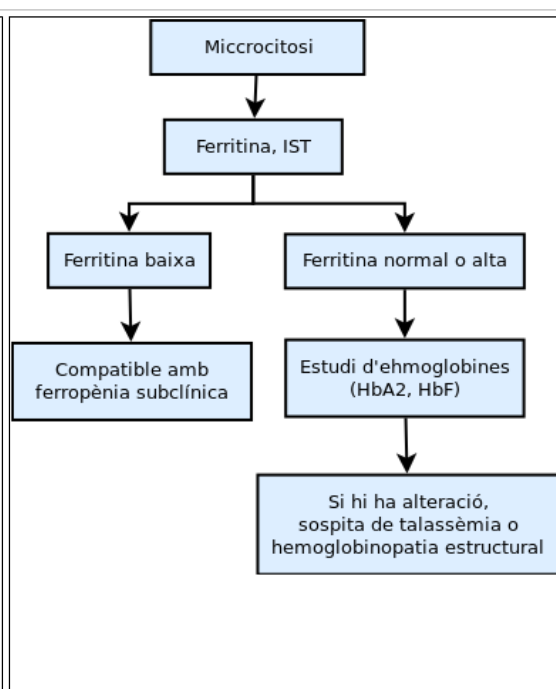
Proves generades en els laboratoris:

- Ferro
- Transferrina
- Índex de saturació de la transferrina
- Ferritina

- Si el resultat de la ferritina és < 30 ng/mL, es genera la prova *Comentari a l'estudi d'anèmies* on es crea un comentari interpretatiu que indica *compatible amb ferropènia subclínica*.
- Si el resultat de la ferritina és > 30 ng/mL, amb l'objectiu de descartar una hemoglobinopatia, el laboratori genera les proves:
  - Hemoglobina A2 (HbA2)
  - Hemoglobina F (HbF)
  - Estudi d'hemoglobines

Possibilitats de resultats en l'estudi d'hemoglobines:

- Si HbA2 és alta i és HbF normal o alta: és compatible amb beta-talassèmia.
- Si HbF és alta i HbA2 és normal: és suggestiu de deltabeta-talassèmia.
- Presència d'hemoglobinopatia estructural: cal continuar amb els estudis pertinents per poder identificar-la.
- Si HbA2 i HbF són normals i en absència d'hemoglobinopatia estructural, es recomana estudiar la microcitosi en el servei d'hematologia hospitalària, amb l'objectiu de descartar alfa-talassèmia, altres síndromes talassèmiques i altres causes de microcitosi menys freqüents.



## 5.2. Protocols de seguiment

Seguiment	Proves	Periodicitat
Primer seguiment d'anèmia ferropènica (4-6 setmanes)	Hemograma Ferritina	4-6 setmanes des de l'inici del tractament
Seguiment d'anèmia ferropènica (4 mesos)	Hemograma Ferritina	4 mesos des de l'inici del tractament
Primer seguiment d'anèmia per dèficit de folats (4-6 setmanes)	Hemograma Folat	4-6 setmanes des de l'inici del tractament
Seguiment d'anèmia per dèficit de folats (6 mesos)	Hemograma Folat	6 mesos des de l'inici del tractament
Primer seguiment d'anèmia per dèficit de cobalamines (4-6 setmanes)	Hemograma Folat Cobalamines (vitamina B12)	4-6 setmanes des de l'inici del tractament
Seguiment d'anèmia per dèficit de cobalamines (6 mesos)	Hemograma Cobalamines (vitamina B12)	6 mesos des de l'inici del tractament
Seguiment d'anèmia en processos crònics	Hemograma Transferrina	A valorar en el context clínic del pacient
Confirmació de sobrecàrrega de ferro	A partir d'un IST > 45 %:  Hemograma Ferro Ferritina Transferrina Índex de saturació de la transferrina (IST)	2 mesos de la troballa

## 6. Fonaments per seleccionar les proves i consideracions analítiques i preanalítiques

Sempre que se sol·liciti un estudi inicial d'anèmies o qualsevol subprotocol de seguiment, es genera automàticament l'extracció de dos tubs de sang, un tub amb anticoagulant EDTA per a la realització de l'hemograma i un tub de sèrum per a les proves bioquímiques; aquestes últimes només es determinaran si és procedent.

A continuació, es descriuen les principals característiques de les magnituds seleccionades en el protocol d'anèmies.

**Amplitud de distribució eritrocitària (ADE o RDW):** l'amplada de distribució eritrocitària és una mesura de la dispersió de la mida dels eritròcits i avalua l'anisocitosi. El seu mesurament té interès, principalment, per a la classificació etiològica de l'anèmia.

**Bilirubina:** la bilirubina és un tetrapirrole lineal procedent del catabolisme del grup hemo. En el plasma, abans d'arribar al fetge, la bilirubina circula unida a l'albumina (bilirubina no esterificada). Quan arriba al fetge, a través d'un seguit de reaccions, es transforma en bilirubina esterificada i s'excreta de forma activa als canalicles biliars i passa a formar part de la bilis. El seu mesurament té interès per al diagnòstic i seguiment de la icterícia, de les hepatitis i de les anèmies hemolítiques, entre d'altres.

**Concentració d'hemoglobina corpuscular mitjana (CHCM):** La concentració d'hemoglobina corpuscular mitjana és una magnitud calculada que informa de la concentració d'hemoglobina en un volum determinat d'eritròcits. Es calcula dividint la concentració de l'hemoglobina (g/L) entre l'hematòcrit (%) i es multiplica tot per 10. El seu mesurament té interès, principalment, per a la classificació etiològica de l'anèmia, així com per a la detecció de crioglutinines.

**Coombs directa:** els anticossos antieritrocítics corresponen al conjunt d'immunoglobulines i components del complement d'un individu units in vivo a la membrana dels eritròcits per causes patològiques o iatrogèniques. El seu mesurament té interès, entre d'altres, per al diagnòstic i seguiment de l'anèmia hemolítica autoimmunitària.

**Eritròcits:** Els eritròcits (hematies o glòbuls vermells) són les cèl·lules sanguínies responsables de transportar l'oxigen a diferents teixits. El seu recompte té interès per a l'ajuda de l'etiologia de l'anèmia i la seva valoració.

**Ferritina:** És la proteïna responsable d'emmagatzemar el ferro de l'organisme, actuant com a dipòsit, i és el millor indicador de dèficit de ferro quan els seus nivells són baixos. D'altra banda, es comporta com un reactant de fase aguda, atès que els seus nivells es troben falsament elevats en situacions d'inflamació crònica, infecció, hepatopatia o malignitat.

**Ferro:** La determinació aïllada del ferro sèric no aporta informació dels dipòsits de ferro, ja que és poc específic i els seus nivells poden estar interferits pel seu ritme circadià (d'àmplia variació diürna) i per la dieta. És el laboratori qui genera la seva determinació mitjançant algorismes, quan estigui indicat.

**Haptoglobina:** L'haptoglobina és una glicoproteïna que pertany al grup de proteïnes de fase aguda, responsable d'enllaçar dues molècules d'oxihemoglobina plasmàtica, cosa que impedeix la pèrdua urinària de ferro. El seu mesurament té interès per al diagnòstic i seguiment de les anèmies hemolítiques.

**Hemoglobina:** L'hemoglobina és la proteïna, continguda a l'interior dels eritròcits, responsable del transport de l'oxigen i del diòxid de carboni. El seu mesurament té interès per al diagnòstic i seguiment de l'anèmia i de les hemoglobinopaties, entre altres.

**Hemoglobina corpuscular mitjana (HCM):** L'hemoglobina corpuscular mitjana és una magnitud calculada que informa de la massa d'hemoglobina continguda en un eritròcit. Es calcula dividint la concentració d'hemoglobina (g/L) entre la concentració d'eritròcits (10<sup>12</sup>/L). El seu mesurament té interès, principalment, per a la classificació etiològica de l'anèmia.

**Índex de saturació de transferrina (%):** Consisteix en un càlcul entre la concentració de ferro sèric i la transferrina que informa sobre com està saturada la transferrina. La seva determinació aporta informació sobre la quantitat de ferro disponible per a l'eritropoesi, que es troba disminuït en situacions de dèficit de ferro i augmentat en situacions de sobrecàrrega fèrrica. Davant la sospita de ferropènia i nivells normals de ferritina, la seva determinació ens pot ajudar en ocasions a la detecció d'una possible ferropènia subclínica.

**Lactat deshidrogenasa:** és un enzim citoplasmàtic que catalitza la reacció (S)-lactat + NAD<sup>+</sup> = piruvat + NADH. Es troba, principalment, als ronyons, el miocardi, el múscul estriat, la melsa, el fetge, els pulmons i els eritròcits. El seu mesurament té interès, entre d'altres, per al diagnòstic i seguiment de les anèmies hemolítiques.

**Proteïna C reactiva:** la proteïna C reactiva pertany al grup de les denominades proteïnes de fase aguda, que afavoreix la fagocitosis i està implicada en la resposta immunitària. El seu mesurament té interès per al seguiment de processos i malalties inflamatòries i és d'utilitat en el diagnòstic de l'anèmia per trastorn crònic.

**Reticulòcits:** els reticulòcits corresponen als eritròcits immadurs, que encara conserven algunes organel·les citoplasmàtiques i àcid ribonucleic (RNA), però que no tenen nucli. El seu mesurament té interès per al diagnòstic i la classificació de les anèmies, ja que el seu augment indica una major activitat eritropoètica, pròpia de les anèmies regeneratives.

**Transferrina:** És la principal proteïna transportadora del ferro (Fe<sup>3+</sup>) plasmàtic. Normalment d'un a tres llocs d'unió estan ocupats, cosa que representa una saturació de transferrina entre el 20 - 50 %. Pot ser un bon indicador de resposta al tractament en pacients amb anèmia per inflamació o de trastorns crònics, ja que la seva normalització va acompanyada d'una millora en els paràmetres de l'anèmia.

**Volum corpuscular mitjà (VCM):** el volum corpuscular mitjà eritrocitari representa el valor mitjà de la mida dels eritròcits. El seu mesurament té interès, principalment, per a la classificació etiològica de l'anèmia.

## 7. Bibliografia

- Thomas G. DeLoughery. Microcytic Anemia. N Engl J Med 2014; 371: 1.324-1.331.
- Camaschella C. Iron deficiency anemia. N Engl J Med 2015; 372: 1.832-1.843.
- Green Ralph. Vitamin B12 deficiency from the perspective of a practicing hematologist. Blood 2017; 129: 2.603-2.611.
- Stabler Sally P. Vitamin B12 Deficiency. N Engl J Med 2013; 368: 149-160.
- Lucio Pinto, Montserrat Soler. Alteracions de l'hemograma. CAAPS VI, Núm. 3 (1a edició) Barcelona: Generalitat de Catalunya. Departament de Salut. Societat Catalana de Medicina Familiar i Comunitària; 2014.
- Carlo Brugnara and Narla Mohandas. Red cell indices in classification and treatment of anemias: from M.M. Wintrobés's original 1934 classification to the third millennium. Curr Opin Hematol 2013, 20: 222-230.
- BRIGGS C. MELLORS I, RODERICK A, et al. Quality counts: new parameters in blood cell counting. Int. Jnl. Lab. Hem. 2009; 31: 277-297.
- Thomas DW, Hinchliffe RF, et al. Guideline for the laboratory diagnosis of functional iron deficiency. British Journal of Haematology, 2013, 161: 639-648.
- Anaemia management in people with chronic kidney disease. NICE Clinical Guideline 114 (February 2011).
- Stanley L. Schrier. Diagnosis and treatment of vitamin B12 and folate deficiency. UpToDate. Apr 2013.
- Buttarello M, Pajola R, et al. Diagnosis of Iron Deficiency in Patients Undergoing Hemodialysis. Am J Clin Pathol 2010; 133: 949-954.
- World Health Organization. Iron deficiency anemia. Assessment, prevention and control. A guide for programme managers WHO/NHD/01.3,2001.
- Jay B. Wish. Assessing Iron Status: Beyond Serum Ferritin and Transferrin Saturation. Clin J Am Soc Nephrol 1: S4-S8, 2006.
- Lawrence Tim Goodnough, Elizabeta Nemeth, and Tomas Ganz. Detection, evaluation, and management of iron-restricted erythropoiesis. Blood 2010; 116(23): 4.754-4.761.

## Grup de treball

- David Beneitez Pastor. Facultatiu especialista en Hematologia. Servei d'Hematologia. Laboratoris Clínics Vall d'Hebron. Hospital Universitari Vall d'Hebron.
- Cristian Morales-Indiano. Facultatiu especialista en Anàlisis Clíniques. Coordinador Laboratori Core-Hematologia. Laboratori Clínic Metropolitana Nord. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol.
- Lucio Pinto Pena. Metge de família. UGAP Sabadell SUD. DAP Metropolitana Nord.
- Lourdes Sánchez Navarro. Facultativa especialista en Anàlisis Clíniques. Laboratori Clínic Territorial Metropolitana Sud. Hospital Universitari de Bellvitge.
- Montserrat Soler Carbó. Metgessa de família EAP Sabadell Sud, CAP Creu de Barberà. DAP Metropolitana Nord.
- Montse Teixidó Amorós. Facultativa especialista en Hematologia, Laboratori Clínic Territorial ICS Lleida. Hospital Universitari Arnau de Vilanova.
- Jordi Vila. Facultatiu especialista en Anàlisis Clíniques. Laboratori Clínic l'Hospitalet de Llobregat. Laboratori Clínic Territorial Metropolitana Sud.
- M<sup>a</sup> Antònia Llopis Diaz. Cap del Servei Anàlisis Clíniques. Laboratori Clínic Metropolitana Nord. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Àrea Laboratoris Clínics, Direcció de Suport a la Assistència, Institut Català de la Salut.

## Revisió

- Margarita Fusté Ventosa. Responsable Àrea Laboratoris Clínics, Direcció de Suport a la Assistència, Institut Català de la Salut.
- Orlando Jiménez Romero. Responsable Sistemes Informació. Laboratori Clínic Territorial Girona.
- Ernesto Casis Saenz. Director Clínic. Laboratoris Clínics Vall d'Hebron.
- Ignacio Blanco Guillermo. Director Clínic. Laboratori Clínic Metropolitana Nord. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol.
- Francesc Xavier Queralt Moles. Cap de Servei. Laboratori Clínic Territorial Girona.
- Mercedes Ibarz Escuer. Cap de servei. Laboratori Clínic Territorial ICS Lleida. Hospital Universitari Arnau de Vilanova.
- Núria Llecha Cano. Cap de Servei. Laboratori Clínic Territorial Metropolitana Sud.
- Teresa Sans Mateu. Directora Clínica Laboratoris ICS Camp de Tarragona-Terres de l'Ebre.

- Carolina Guiriguet Capdevila. CAP Gòtic. Àmbit d'Atenció Primària Barcelona Ciutat.
- Mencia Benitez Camps. CAP Gòtic. Àmbit d'Atenció Primària Barcelona Ciutat.
- Elisabet Ballo Peña. Consultori Local de Vilablareix. ABS Salt. DAP Girona.
- Jacobo Mendioroz Peña. CAP Bages. Gerència Territorial Catalunya Central. Marta Sendra Pons. CAP Drassanes. Àmbit d'Atenció Primària Barcelona Ciutat.
- Marta Sendra Pons. CAP Drassanes. Àmbit d'Atenció Primària Barcelona Ciutat.