

Capítulo II. Cuarta Parte.

ANEMIAS HIPOPROLIFERATIVAS.

RECOPIACIÓN DE DATOS DE REVISIONES
BIBLIOGRÁFICAS.

ALGORITMOS DIAGNÓSTICOS DE ESTAS ANEMIAS EN EL
LABORATORIO DE BIOQUÍMICA Y HEMATOLOGÍA.

AUTOMATIZACIÓN DE REGLAS DIAGNÓSTICAS EN LA
BASE DE DATOS DEL ORDENADOR CENTRAL DEL SERVICIO DE
ANÁLISIS CLÍNICOS.

INFORMES HEMATOLÓGICOS.

Autores:

J. I. A. Soler Díaz, R. Molina Gasset, L. Pascual Ramírez, F. Bornay Llinares,
G. Climent Vilaplana, M. Cabrera Chamizo, M. M. Alentado Llorca, R. Jordá
Mayor, M. J. Jordá Moll, J. J. Alemany López, C. Munuera Puche.



Hospital "Virgen de los Lirios".

Alcoy. Alicante. España.

<http://www.a14.san.gva.es>



DIRECCIONES DE ATLAS DE HEMATOLOGÍA. SANGRE PERIFÉRICA Y MÉDULA:

- <http://www.hematologyatlas.com/principalpage.htm>
- <http://www.hematologica.pl/MenuEnglish/menuFrame1.htm>
- <http://pathy.med.nagoya-u.ac.jp/atlas/doc/atlas.html>
- <http://www.estafilococo.com.ar/atlashemato.htm>
- Hematología en Internet:
<http://www.elmedico.net/hemat.html>
- Revista Cubana de Medicina:
<http://www.infomed.sld.cu/revistas/>
- Hematología. Imágenes:
<http://www.perinat.org.ar/hematologia1.html>
- Hematología. Direcciones Electrónicas:
<http://www.webmedicaargentina.com.ar/MATERIAS/hematologia.htm>
- Atlas de Hematología: <http://www-medlib.med.utah.edu/WebPath/HEMEHTML/HEMEIDX.html>
- Manual Merck (en Castellano):
<http://www.msd.es/publicaciones/inicio.html>
- Atlas de Citología Hematológica:
<http://www.udl.es/dept/medicina/citoweb/pregrau/hemato/ppal.htm>

Índice Temático.

Capítulo II.

Cuarta Parte.

XIX. Otras Anemias Hipoproliferativas.

- a. Anemia de la Inflamación / Infección Crónica.
- b. Anemia de la Enfermedad Renal.
 - i. Anemia por Déficit de Hierro en el Paciente en Hemodiálisis Crónica. Normas DOQI Referentes al Tratamiento de la Anemia en Hemodiálisis.

- c. Anemia de los Estados Hipometabólicos.
 - i. Deficiencias Endocrinas.
 - ii. Malnutrición Proteica.
 - iii. Anemia de las Enfermedades del Hígado.
 - 1. Anemia Secundaria a Cirrosis Hepática Alcohólica [Cirrosis de Laennec].
 - d. Tratamiento de las Anemias Hipoproliferativas.
 - i. Transfusiones.
 - ii. Eritropoyetina.
-

Capítulo II.

Cuarta Parte.

XIX. Otras Anemias Hipoproliferativas.

Además de la Anemia Ferropénica Ligera [Leve] o Moderada [Intensa], las Anemias Hipoproliferativas se pueden dividir en 4 categorías más:

- **Inflamación / Infección Crónica** [Anemia Inflamatoria o Anemia de los Procesos Crónicos].
- **Enfermedad Renal.**
- **Déficit Endocrinos y Nutricionales** [Estados Hipometabólicos].
- **Lesión Medular. Mieloptisis.**
 - Fibrosis de Médula Ósea.
 - Infiltración Tumoral.
- **Y Aplasia Medular.**

- Post – Quimioterapia [muy frecuente, Pacientes Oncológicos].

Con la Inflamación Crónica, Enfermedad Renal o el Hipometabolismo, **la Producción de Eritropoyetina Endógena es Inadecuada** para el grado de Anemia observado.

En el caso de la Anemia Inflamatoria [Anemia de los Procesos Crónicos], la Médula Eritroide Responde además de Forma Inadecuada a la Estimulación, en parte a causa de Defectos en la Reutilización del Hierro.

En casos de Ferropenia o de Lesión de Médula Ósea es frecuente encontrar Elevaciones Adecuadas de las Concentraciones de Eritropoyetina Endógena.

a. Anemia de la Inflamación / Infección Crónica
[Anemia de la Enfermedad Crónica Inflamatoria].

Lo primero que hemos de tener en cuenta en un Laboratorio de Análisis Clínicos es que en la Inflamación Crónica o Aguda aumentan los Niveles séricos de los Reactantes de Fase Aguda.

La Proteína C Reactiva es, hoy por hoy, el Marcador de Elección.

También nos puede ser útil el Fibrinógeno, la α -Antitripsina, etc.

La Anemia de la Enfermedad Crónica, que comprende la:

- **Inflamación** [\uparrow PCR, \uparrow Fibrinógeno].
- **Infección** [existencia de Microorganismos Bacterianos Infecciosos, \uparrow Ácido Láctico en la muestra biológica analizada > 30 mg/dL, excepto en el Líquido Cefalorraquídeo, que es a partir de 9 mg/dL].
 - En una Sospecha de Cuadro Infeccioso, hemos de tener muy en cuenta la Fórmula Leucocitaria,

independientemente del Número de Leucocitos / mm³.

- Un Proceso Infeccioso Bacteriano, se dará con Neutrofilia y Desviación a la Izquierda [Aumento de Formas Jóvenes ⇔ Reacción Leucemoide].
- En un Proceso Infeccioso Vírico, observaremos un predominio de Linfocitosis y Monocitosis. En un Frotis de Sangre Periférica podremos observar Linfocitos T Activados.

- **Lesión tisular** [↑ Lacto Deshidrogenasa], y
- **Trastornos Asociados a la Liberación de Citocinas Proinflamatorias** [como por ejemplo, el Cáncer: Marcadores Tumorales Positivos].

es una de las Formas más Comunes de Anemia que se encuentran en la Clínica [en nuestro Laboratorio, este tipo de Anemias son las que se dan en Número Más Elevado] y probablemente, la más importante en el Diagnóstico Diferencial con la Ferropenia, porque muchas de las características de la Anemia obedecen a un Suministro Inadecuado de Hierro a la Médula [Células Eritroides], a pesar de la Presencia de unos Depósitos de Hierro en el Organismo Normales o Aumentados [Aumento de los Depósitos de Hierro en Hígado].

Esto refleja:

- Una Sideremia Baja [Nivel sérico de Hierro Disminuido].
- Una Saturación de Transferrina < 20 ó 15% [Nivel de Saturación de Transferrina Disminuido].
- Un Nivel sérico de Ferritina Normal o Aumentado o Muy Elevado.
- Alteración de la Síntesis de Hemoglobina: **Anemia**.

- Índices Eritrocitarios Normales: **Normocitosis, Normocromía.**
- Niveles séricos de Reactantes de Fase Aguda Elevados, **Compatibles con Proceso Inflamatorio Agudo o Crónico.**

Las Concentraciones Séricas de Ferritina, a menudo, son la **Característica Diferencial** más Importante entre la **Verdadera Anemia Ferropénica** y la **Eritropoyesis Ferropénica Asociada a la Inflamación.**

Es frecuente que las Concentraciones de Ferritina se Eleven Tres Veces por Encima de las Basales en Presencia de Inflamación Crónica.

Anemias Hipoproliferativas. En Relación con Procesos Crónicos Inflamatorios.

PARÁMETROS ANALÍTICOS	Hb	VCM (80–100 fl)	HCM	RDWCV (Hasta 16%). Sí > 16% ⇒ Anisocitosis.	Ferritina. Sí ↑ ⇒ Proceso Crónico.	Hierro	Proteína C Reactiva. Fibrinógeno. Etc. Sí PCR > 1 mg/dL ⇒ Proceso Inflamatorio.
En relación con los Procesos Crónicos Inflamatorios	↓ A. Leve a Moderada	N	N ó ↓	N ó ↑	N ó ↑ ó ↑↑	N ó ↓	↑ ó ↑↑

Buscar Proceso Inflamatorio Crónico.

Parámetros: GOT, GPT, FA, GGT, Colinesterasa, FR, Marcadores Tumorales, Proteinograma, VSG, INR, etc.

Todos estos cambios se deben a los efectos de las Citocinas Inflamatorias a Distintos Niveles de la Eritropoyesis [ver figura siguiente].

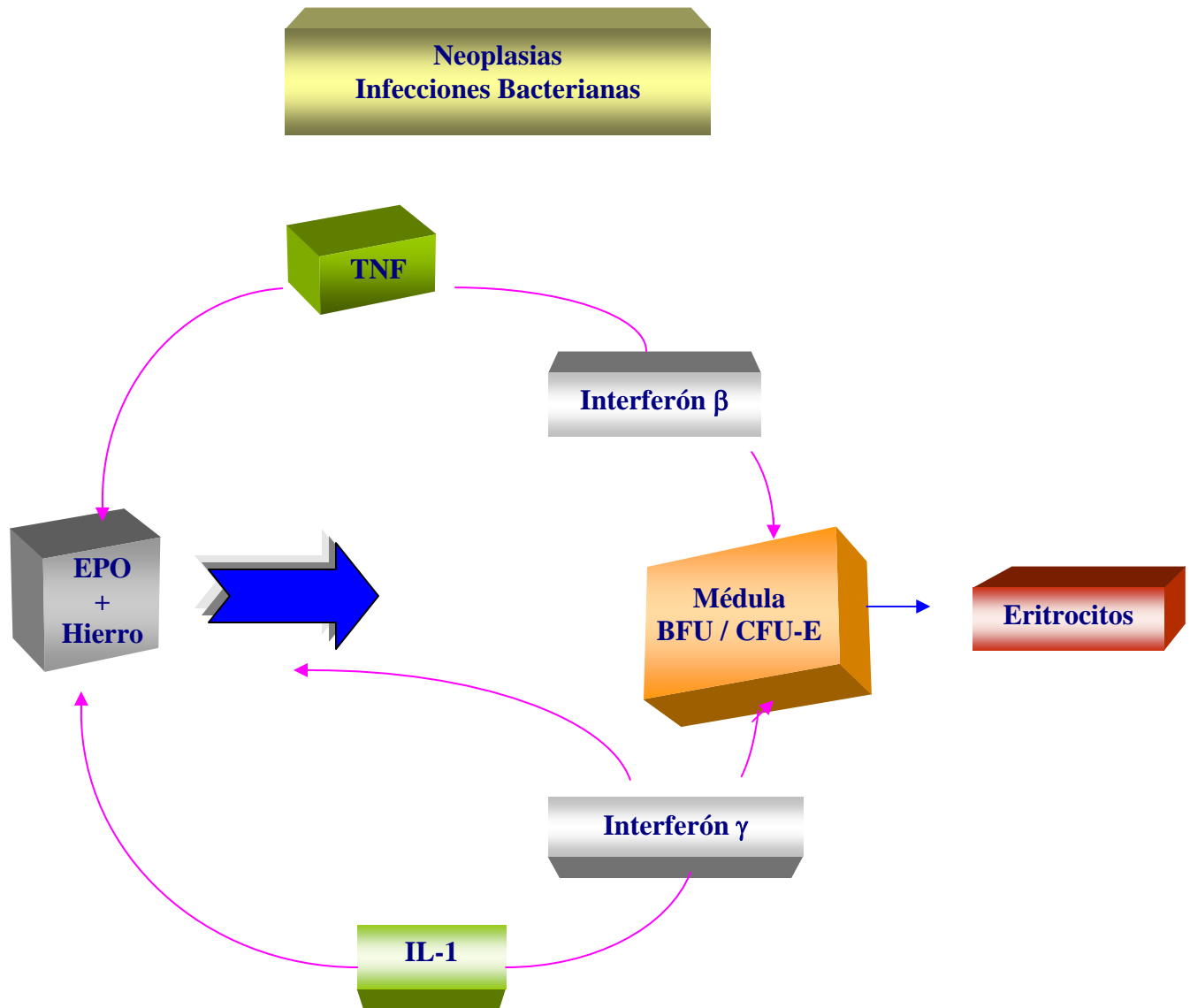


FIGURA. Supresión de la Eritropoyesis por las Citocinas Inflamatorias. Las Neoplasias y las Infecciones Bacterianas, a través de la liberación del Factor de Necrosis Tumoral [TNF] y del IFN- β , suprimen la Eritropoyesis, la liberación de Hierro de los Depósitos Retículo Endoteliales [SRE] y la proliferación de los Progenitores Eritroides [BFU/CFU-E]. Los mediadores en los Pacientes con Vasculitis y Artritis Reumatoide comprenden el IL-1 e IFN- γ . Las flechas de color rosa indican los lugares del efecto inhibitor de las citocinas inflamatorias.

La IL-1 Disminuye directamente la Producción de Eritropoyetina en Respuesta a la Anemia.

La IL-1, Actuando a Través de la Liberación de Interferón γ por Células Accesorias, Suprime la Respuesta de la Médula Eritroide a la Eritropoyetina, un **Efecto que se puede Vencer Administrando más Eritropoyetina *in vitro* e *in vivo*.**

Además, el Factor de Necrosis Tumoral [TNF], Actuando a Través de la Liberación de INF- β por las Células del Estroma Medular, también Suprime la Respuesta a la Eritropoyetina.

Varias de estas mismas Citocinas, actuando concertadamente, **Bloquean la Liberación de Hierro de los Depósitos del Sistema RE.**

El **Resultado Global** es una **Anemia Hipoproliferativa Crónica**, con los cambios clásicos en el Metabolismo del Hierro.

La Anemia se Complica todavía Más por el Acortamiento Liger o Moderado de la Supervivencia de los Hematíes.

En la **Inflamación / Infección Crónica**, es la Enfermedad de Base la que Determina la Gravedad y las Características de la Anemia.

Por ejemplo, muchos Enfermos con **Cáncer** padecen también **Anemia**, que suele ser **Normocítica** y **Normocrómica**.

Por el contrario, los Pacientes con Artritis Reumatoide Activa de Larga Evolución o con Infecciones Crónicas, como la Tuberculosis [TBC], pueden tener una Anemia Microcítica e Hipocrómica.

En Ambos Casos, la Médula Ósea es Hipoproliferativa, pero las Diferencias en los Índices Eritrocitarios son el Reflejo de la Biodisponibilidad del Hierro para la Síntesis de la Hemoglobina.

En ocasiones, los Trastornos que se Asocian a la Inflamación Crónica conllevan también Pérdidas Crónicas de Sangre.

En estas circunstancias, puede ser necesaria una Tinción para el Hierro del Aspirado de la Médula Ósea para Excluir una Ferropenia Absoluta.

Sin embargo, la Administración de Hierro, en estos casos, Corregirá el Componente de Ferropenia de la Anemia, sin modificar el Componente Inflamatorio.

La **Anemia** Asociada a Inflamación o a la Infección **Aguda** suele ser **Leve**, pero con el Tiempo se hace Más Acusada.

“La Infección Aguda Produce una Caída de la Concentración de Hemoglobina de 2 a 3 g/dL en 1 ó 2 días” [Principios de Medicina Interna. *Harrison*. 2001].

Nosotros pensamos que no está descrita una Anemia Asociada a la Inflamación Aguda y Dudamos que estas Cifras Sean Ciertas.

Por ejemplo, en los Pacientes ubicados en la Unidad de Medicina Intensiva, con Sepsis, la Anemia, a menudo es Multifactorial, pudiendo ser debida a las Múltiples Extracciones de Sangre, el Cambio de Posiciones: decúbito, etc., puede suponer un Cambio en el Hematocrito.

Esto suele estar Relacionado, en gran parte, con la Hemólisis de los Eritrocitos próximos al Final de su ciclo de Vida Natural [\cong 120 días].

La Fiebre y las Citocinas Liberadas ejercen una Presión selectiva Contra aquellas Células que tienen más Limitada su Capacidad de Mantener la Membrana Eritrocitaria.

En la mayoría de las personas, esta Anemia se Tolerará razonablemente Bien, y sí existen Síntomas, se deben a la Enfermedad de Base.

De forma ocasional, en los Pacientes con Cardiopatía Preexistente, una Anemia Moderada [10 a 9 g/dL], puede acompañarse de Angina, Intolerancia al Ejercicio y Disnea.

Los Índices Eritrocitarios oscilan entre Normocíticos, Normocrómicos a Microcíticos e Hipocrómicos.

Los Valores de la Sideremia tienden a estar Relacionados con los Índices Eritrocitarios.

En la siguiente tabla se presenta el Perfil Eritropoyético que diferencia la Anemia de la Inflamación de las otras causas de Anemia Hipoproliferativa.

Tabla. Diagnóstico de las Anemias Hipoproliferativas.

Pruebas	Ferropenia	Inflamación	Nefropatía	Estados Hipometabólicos
Anemia	Leve a Intensa	Leve	Leve a Intensa	Leve
VCM [fL]	70-90	80-90	90	90
Morfología	Normo-Microcítica	Normocítica	Normocítica	Normocítica
Sideremia	< 30	< 50	Normal o < 50	Normal o < 50
Transferrina	> 360	> 200	Normal	Normal
Saturación [%]	< 20	10-20	Normal o Disminuida	Normal o Disminuida
Ferritina sérica [µg/L]	< 15	100-2000	115-1000	Normal o Aumentada
Depósitos de Hierro	Ausencia	2-4+	1-4+	Normal

- A partir de cifras más Elevadas puede existir Insuficiencia Renal Crónica.
- En nuestros Informes de Resultados, aparece una alarma escrita: "INSUFICIENCIA RENAL", cuando:
 - Creatinina sérica ≥ 2 mg/dL.
- Hemos considerado la cifra de 2 mg/dL, porque es representativa de una gran Especificidad, aunque pierda en Sensibilidad.
- Consideramos que una Anemia es:
 - Moderada o Intensa, cuando el Nivel de Hemoglobina oscila entre 9.9 y 8.1 g/dL.
 - Grave o Severa, cuando el Nivel de Hemoglobina es ≤ 8 g/dL
- Los Eritrocitos suelen ser Normocíticos y Normocrómicos, aunque puede existir Hipocromia en más de una ocasión.
- La Concentración de Reticulocitos es Baja.
- Suele presentarse Anisocitosis [RDWCV $> 16\%$].



Anemias Hipoproliferativas. En Relación con la Insuficiencia Renal.

PARÁMETROS ANALÍTICOS	Hb	VCM (80-100 fl)	HCM	RDWCV (Hasta 16%). Sí > 16% ⇒ Anisocitosis.	Ferritina. Sí ↑ ⇒ Proceso Crónico.	Hierro	Proteína C Reactiva. Fibrinógeno. Etc. Sí PCR > 1 mg/dL ⇒ Proceso Inflamatorio.
En relación con la Insuficiencia Renal	↓ ó ↓↓ A. Leve a Moderada	N	N ó ↓	N ó ↑	N ó ↑ ó ↑↑	N ó ↓	N ó ↑ ó ↑↑

Nivel sérico de Creatinina Aumentado. En **Insuficiencia Renal** ≥ 2 mg/dL

Al Paciente se le administra Hierro hasta que la Ferritina es igual 300 $\mu\text{g/L}$ y el Nivel sérico de Hierro Normal ó ↑, para que "haga efecto" la EPO exógena administrada.

Importante la Administración de Vitamina C, B y Ácido Fólico.

5

La Anemia se debe a la Incapacidad de Producir Cantidades Adecuadas de Eritropoyetina y a un Acortamiento de la Supervivencia de los Eritrocitos.

En ciertas formas de Insuficiencia Renal Aguda, la Correlación entre la Anemia y la Función Renal es más débil.

Los Pacientes con el Síndrome Hemolítico – Urémico aumentan la Eritropoyesis en Respuesta a la Hemólisis, a pesar de una Insuficiencia Renal que hace necesaria la Diálisis.

La Poliquistosis Renal también tiene un Grado Menor de Deficiencia de Eritropoyetina en Relación con el Fracaso Renal.

Por el contrario, los Diabéticos tienen un Déficit de Eritropoyetina más intenso con Respecto al nivel de Insuficiencia Renal.

La Valoración de la Situación de Hierro proporciona información para Diferenciar la Anemia de la Insuficiencia Renal de Otras Formas de Anemia Hipoproliferativa y para Orientar el Tratamiento.

Los Pacientes con Insuficiencia Renal, suelen presentar una Anemia Normocítica Normocrómica.

Pero sí, por ejemplo, se presenta un Déficit de Vitamina B12 o de Ácido Fólico o de ambos, se presentará una Macroцитosis.

Con respecto al Metabolismo del Hierro:

- El Nivel sérico de Ferritina es Alto [para el que se considera en una persona normal], ya que se les Administra Hierro y se Persigue una Cifra Ideal de 300 µg/L de Ferritina sérica.
 - Una Cifra de Ferritina Sérica Inferior a 300 µg/L se considera Deficiente.
 - Una Cifra de Ferritina Inferior a 100 µg/L se considera Ferropenia Significativa.
- El Nivel sérico de Hierro está dentro del Rango Normal o está Disminuido.
- El % Saturación de la Transferrina por el Hierro esta dentro del Rango Normal o está Disminuido.
- El Nivel sérico de Proteína C Reactiva, casi siempre está Aumentado.

Los Pacientes sometidos a Hemodiálisis Crónica pueden presentar una Ferropenia como Consecuencia de la Pérdida de Sangre a través del Procedimiento de Diálisis.

En estos Pacientes es necesario Reponer el Hierro para asegurar una Respuesta Adecuada al Tratamiento con Eritropoyetina [véase más adelante].

i. Anemia por Déficit de Hierro en el Paciente en Hemodiálisis Crónica.

Normas DOQI.

Extracto Parcial de la Información que hay en esta Dirección Electrónica:

http://www.viarenal.com.ar/Paginas/Normas/DOQI/Normas_DOQI.html

Trabajo de Anemia.

- Guía 1: Cuando Iniciar el Trabajo de Anemia.
- Guía 2 : Evaluación de Anemia.
- Guía 6 :Nivel de Hierro Ideal.
- Guía 7 : Monitoreo del Nivel de Hierro.
- Guía 8 : Suministro de Hierro Suplementario.
- Guía 9 :Administración de una Dosis de Prueba de Hierro Dextran E.V.
- Guía 10 : Terapia de Hierro Oral (Evidencia).
- Guía 11 : Forma de Administración de Eritropoyetina.
- Guía 12 : Suministro Inicial de Eritropoyetina.
- Guía 13 : Cambio de EPO E.V.A.S.C.
- Guía 14 :Estrategias para iniciar y cambiar la administración cutánea de Eritropoyetina.
- Guía 15 :Monitoreo del Hto/Hgb durante la terapia con Eritropoyetina.
- Guía 16 :Titulación de la dosaje de Eritropoyetina.
- Guía 17:Incapacidad de tolerar EPO S.C.: dosis de EPO E.V.
- Guía 18 :Administración de epo intraperitoneal.
- Guía 19 :Dosaje de epo perioperativamente o durante una enfermedad.

c. Anemia en los Estados Hipometabólicos.

Los Pacientes Privados de Comida, en especial de Proteínas, y quienes sufren diversos Trastornos Endocrinos que disminuyen el Índice Metabólico, pueden presentar una Anemia Hipoproliferativa Ligera o Moderada.

La liberación de Eritropoyetina por el riñón es sensible a las necesidades de O₂, no a la concentración de O₂.

Por tanto, en situaciones patológicas la producción de Eritropoyetina se desencadena a niveles más bajos de presión de O₂ [como en el Hipotiroidismo y el Ayuno] en los que la actividad metabólica, y por tanto la demanda de O₂, es menor.

i. Deficiencias Endocrinas.

La Diferencia de la Concentración de Hemoglobina entre los Hombres y las Mujeres está Relacionada con los Efectos de los Andrógenos y los Estrógenos sobre la Eritropoyesis.

La Testosterona y los Esteroides Anabolizantes Aumentan la Eritropoyesis.

La Castración y la Administración de Estrógenos a los Varones Disminuye la Eritropoyesis.

Los Hipotiroides [Nivel sérico de TSH > 4 ng/dL], y quienes sufren un Déficit de Hormonas Hipofisarias pueden presentar también una Anemia Ligera.

La Patogenia puede Complicarse por otros Déficit Nutritivos, dado que la Absorción de Hierro y de Ácido Fólico también puede estar afectada por estos trastornos.

La Anemia suele Corregirse cuando se trata el Déficit Hormonal.

La Anemia puede ser más grave en la Enfermedad de Addison, dependiendo del nivel de la Disfunción Tiroidea y Androgénica; sin embargo, la Anemia puede Resultar Enmascarada por la Disminución del Volumen Plasmático.

Una vez que se administra Cortisol y se Reemplaza el Volumen en estos Pacientes, la Concentración de Hemoglobina puede Caer con Rapidez.

La Anemia Ligera que aparece como Complicación del Hiperparatiroidismo puede deberse a una Disminución de la Producción Renal de Eritropoyetina como Consecuencia de los Efectos Renales de la Hipercalcemia o por un Trastorno de la Proliferación de los Progenitores Eritroides.

Anemias Hipoproliferativas. En Relación con los Déficit Endocrinos.

PARÁMETROS ANALÍTICOS	Hb	VCM (80–100 fl)	HCM	RDWCV (Hasta 16%). Sí > 16% ⇒ Anisocitosis.	Ferritina. Sí ↑ ⇒ Proceso Crónico.	Hierro	Proteína C Reactiva. Fibrinógeno. Etc. Sí PCR > 1 mg/dL ⇒ Proceso Inflamatorio.
En relación con los Déficit Endocrinos	↓ ó ↓↓ A. Leve a Moderada	Nó ↑	Nó ↓	Nó ↑	Nó ↑ ó ↑↑	Nó ↓	Nó ↑ ó ↑↑

Nivel sérico de TSH ↑. Sí T4L ↓ ⇒ Hipotiroidismo Clínico.

Nivel sérico de TSH ↓. Contemplar Hipertiroidismo.

Importante, los Niveles séricos de Anticuerpos Antitiroglobulina y Antiperoxidasa.

Contemplar: PTH?, ACTH?, etc.

6

ii. Malnutrición Proteica.

La Disminución del Aporte de Proteínas en el Alimento puede conducir a una Anemia Ligera [Valor de Hb entre 13 (Hombres) o 12 (Mujeres) u 11 (Ancianos) y 10 g/dL; dependiendo del Sexo y Edad] o Moderada [Valor de Hb entre 9.9 y 8.1 g/dL].

La Prevalencia de esta Forma de Anemia puede ser Alta en los Ancianos.

Puede ser Más Grave en los Pacientes en los que la Desnutrición es Mayor.

En el marasmo, en el que los Pacientes tienen Carencia de Proteínas y Calorías, la Liberación de Eritropoyetina se Altera en proporción a la Reducción del Índice Metabólico; sin embargo, el Grado de Anemia puede resultar Enmascarado por la

Disminución del Volumen y se hace Evidente con la Realimentación.

Las Carencias de Otros Nutrientes [Hierro, Folato] pueden Complicar el Cuadro Clínico y no ser evidentes en el momento del Diagnóstico.

Las Variaciones de los Índices Eritrocitarios con la Realimentación deben propiciar un Estudio de la Situación del Hierro, el Folato y la Vitamina B12.

En el Laboratorio, podemos Sospechar una Hiponutrición, cuando el Nivel Sérico de :

- Proteínas < 6 g/dL.
- Albúmina \leq 3 g/dL.
- Se emplean también los Parámetros: [Triglicéridos ↓, Transferrina ↓, etc].

Sospechamos una Rabdomiolisis, cuando los Niveles séricos de:

- Mioglobina están Aumentados.
- CK Total Aumentados.
- CK – MM Aumentados.

iii. Anemia de las Enfermedades del Hígado.

En los Pacientes con Hepatopatía Crónica de casi cualquier origen puede aparecer una Anemia Hipoproliferativa Leve.

El Frotis de Sangre Periférica puede mostrar Equinocitos y Estomatocitos por la acumulación de un exceso de colesterol en la membrana, como consecuencia de una carencia de lecitina colesterol Aciltransferasa.

La Supervivencia de los Eritrocitos está Acortada y la Producción de Eritropoyetina no basta para compensarla.

En la Hepatopatía Alcohólica pueden Complicar el Tratamiento otros Déficit Nutritivos.

La Carencia de Folato por un Aporte Insuficiente en la Alimentación y la Ferropenia por Hemorragias y Aporte Alimentario Escaso puede modificar los Índices Eritrocitarios.

Casi siempre nos encontraremos con:

- **Anemia Leve, Normocítica y Normocrómica.**
- **Nivel sérico de Proteína C Reactiva Aumentado** [Inflamación – Anemia de los Procesos Crónicos].
- Sí Cirrosis o Hepatopatía: Niveles séricos de Pseudocolinesterasa Disminuidos.
- Sí Hepatopatía: Niveles séricos de GPT y GOT Aumentados, excepto en las Cirrosis avanzadas en las que estos niveles son normales, ya que a medida que Avanza la Fibrosis, quedan menos Hepatocitos para Inflamarse y/o Destruirse y Excretar Enzimas a Sangre.
- Nivel sérico de GGT Aumentado en Hepatopatías Alcohólicas, en relación con Hígado Graso Alcohólico [GOT > GPT; ↑ Nivel sérico de Ferritina; ↑ VCM].
- Nivel sérico de Glucosa Aumentado en Diabéticos, con relación al Hígado Graso Diabético.
- **Nivel sérico de Ferritina Normal o Aumentado.**
- Nivel sérico de Hierro Normal o Disminuido.
- % Saturación de la Transferrina por el Hierro Normal o Disminuido.
- Sí Hepatitis Infecciosa, Positividad de los Marcadores de la Hepatitis B o C.
- Etc.

Anemias Hipoproliferativas. En Relación con los Déficit Nutritivos.

PARÁMETROS ANALÍTICOS	Hb	VCM (80–100 fl)	HCM	RDWCV (Hasta 16%). Sí > 16% ⇒ Anisocitosis.	Ferritina. Sí ↑ ⇒ Proceso Crónico.	Hierro	Proteína C Reactiva. Fibrinógeno. Etc. Sí PCR > 1 mg/dL ⇒ Proceso Inflamatorio.
En relación con los Déficit Nutritivos	↓ ó ↓↓ A. Leve a Moderada	N	N ó ↓	N ó ↑	N ó ↑ ó ↑↑	N ó ↓	N ó ↑ ó ↑↑

Nivel sérico de Albúmina ↓ ⇒ Hipoalbuminemia (< 3g/dL).

Nivel sérico de Proteínas Totales N ó ↓ (< 6 g/dL).

- Hepatopatías: (Colinesterasa, GOT, GPT, GGT, FA, Vitamina B, Ácido Fólico, INR, Marcadores Tumorales (CEA, AFP), etc.,.
- Anorexias ó Bulimias, en Pacientes jóvenes: Triglicéridos N ó ↓
- Rabdomiolisis: Niveles séricos de CK Total ↑, Mioglobina ↑, etc.

7

1. Anemia Secundaria a Cirrosis Hepática Alcohólica [Cirrosis de Laennec].

<http://medicina4.tripod.com/apuntes/ANEMIASSEC.htm>

La Cirrosis es el Estadio Terminal de las Hepatopatías Crónicas que consiste en Daño Irreversible del Parénquima Hepático e incluye una Amplia Fibrosis en Asociación con la Formación de Nódulos Regenerativos.

Existe una gran variedad de Causas para esta condición como por ejemplo **Infecciones** [Hepatitis], **Enfermedades Metabólicas Hereditarias** [Enfermedad de Wilson], **Obstrucciones Biliares** [Niveles Séricos de Bilirrubina Total y Directa, GGT y Fosfatasa Alcalina Elevados; Niveles de Bilirrubina Directa y Urobilinógeno en Orina Elevados] y el **Uso de Medicamentos y Toxinas** [Amiodarona, Alcohol] dentro de

la que está la causa del tipo más común de Cirrosis que es la **Cirrosis Alcohólica**.

Hallazgos Hematológicos.

En la Cirrosis Hepática se encuentra habitualmente una Moderada Anemia Macroscítica con un Hematocrito del orden de 20 - 30%.

Factores que contribuyen a la existencia de este bajo Hematocrito:

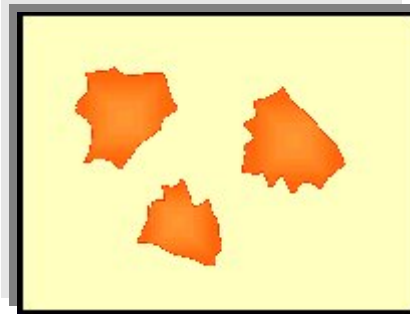
1. **Esplenomegalia** con **Hiperesplenismo** debido a la **Hipertensión Portal**.
2. **Hemorragias Gastrointestinales Agudas o Crónicas** por **Várices Esofágicas** o **Úlcera Gástrica**.
3. **Coagulopatías**. Todos los Factores de la Coagulación con Excepción del Factor VIII, son Sintetizados en el Hígado [Factor I "Fibrinógeno", Factor II "Protrombina", V, VII, IX y X] por lo que en la Cirrosis muestran Defectos tanto Cualitativos como Cuantitativos; además los Factores II, VII, IX y X [es decir todos excepto el V] Dependen de la Vitamina K, así que su actividad se reduce al Descender la Concentración de esta Vitamina Liposoluble, debido a la Malabsorción de las Grasas causada por Colestasis. También contribuye la Trombocitopenia causada por Hiperesplenismo y la Hipoplasia de la Médula Ósea inducida por Alcohol. Esta Coagulopatía puede Contribuir o Agravar las Hemorragias Gastrointestinales antes mencionadas.
4. **Déficit de Hierro Secundario a Hemorragias Gastrointestinales Crónicas**. Estos Pacientes presentan:
 - VCM Normocítico [más que Macroscítico].
 - Células Hipocrómicas [HCM ↓] en el Frotis Sanguíneo.
 - Saturación Baja de Transferrina [< 20%].

- Ausencia de Depósitos de Hierro en la Médula Ósea [Nivel sérico de Ferritina \leq 15 μ g/dL].
5. **Déficit de Ácido Fólico** [$<$ 4.5 pg/mL] y **Vitamina B12** [$<$ 200 ng/mL] por **Dieta Proteica Escasa** [Nivel sérico de Albúmina \leq 3.5 g/dL] y **Alcoholismo** [el Alcohol causa una Absorción Anormal de los Nutrientes]. La Carencia Significativa de Vitamina B12 se Sospecha al observar en la Extensión Sanguínea la Presencia de **Neutrófilos Hipersegmentados** [Pleocariocitos] y **Macroцитos Ovalados** [VCM $>$ 97 fL] en vez de los **Macroцитos Redondos** que se ven habitualmente en las Hepatopatías. El VCM estará Aumentado. Hablamos de Sospecha de Megaloblastosis Medular cuando el VCM es superior a 109 fL y existe Carencia Significativa de Vitamina B12 [\leq 200 ng/mL]. Y decimos "Sospecha", por que el Diagnóstico de Certeza de la Megaloblastosis se efectúa sólo con un Frotis de Médula Ósea y no con un Frotis de Sangre Periférica.
 6. **Defectuosa Producción de Hematíes** Debido al **Efecto Directo de Supresión** que tiene el **Alcohol sobre los Precursores de los Glóbulos Rojos en la Médula Ósea** [lo que Incapacita la Compensación de la Hemólisis que se explica más adelante]. También se ve Afectada la Producción de Glóbulos Blancos y Plaquetas, pero Principalmente Afecta a los Glóbulos Rojos.
 7. **Anemia Hemolítica debida a Malformaciones Adquiridas en la Membrana del Eritrocito.**

Ocasionalmente, un Paciente con Cirrosis en Fase Muy Avanzada puede desarrollar una Anemia Hemolítica, con presencia de unos Hematíes con unas proyecciones Espinosas o Espículas.

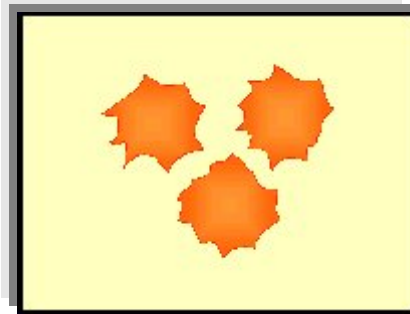
Estos Hematíes Espiculados se Clasifican en 2 tipos:

- **Acantocitos.** Células contraídas, densas y con proyecciones irregulares de la superficie del Hematíe, las cuales varían en largo y ancho.



Acantocitos. Hematíes en Forma de Espuela ["spur cells"].

- **Equinocitos.** Sus proyecciones son pequeñas, regulares y distribuidas de manera uniforme sobre la circunferencia de la Célula Roja.



Equinocitos o Hematíes Crenados: Hematíes Espiculados.

Estas Diferencias Morfológicas son claramente vistas en Micrografía Electrónica siendo más difícil diferenciarlas en un Extendido de Sangre Periférica.

Etiopatología.

1. Debido a la Afección Hepática Grave ocurre una Alteración en la Esterificación del Colesterol Plasmático por una Deficiencia en la "Lecitín-Colesterol Acetiltransferasa" [LCAT], Enzima que se encuentra en el Plasma y es Sintetizada en el Hígado y cuya Disminución Conduce a un Bloqueo en el Transporte Inverso del Colesterol [proceso por el que se lleva el Colesterol Tisular al Hígado], como Consecuencia

Aumenta su Fracción Libre No Esterificada en el Plasma.



Puesto que el Colesterol Libre Plasmático puede Intercambiarse fácilmente con el Existente en la Membrana del Hematíe, [preferiblemente la porción externa de la Bicapa Lipídica], ocurre un **Aumento en el Cociente Colesterol/Fosfolípidos** de dicha Membrana, lo que produce una Disminución en la Fluidez de la Membrana.

2. Debido a esto, los Hematíes Adquieren una Superficie Excesiva y Pierden la Flexibilidad de su Membrana. Los Hematíes pasan entonces por una Etapa Intermedia en la que se Aplanan y Adquieren un Contorno Festoneado.
3. Al ir pasando la sangre a través de la Pulpa Roja del Bazo, Aumentada de Tamaño y Congestiva [Hiperesplenismo], los Hematíes Rígidos, Cargados de Colesterol, Pierden Superficie y se Transforman en Células Distorsionadas, Espiculadas. En los siguientes pasos a través del Bazo, estas Células Distorsionadas son Atrapadas y Fagocitadas por los Macrófagos de la Pulpa Roja [Sistema Mononuclear Fagocítico: Monocitos], siendo Hemolizadas.

Cuadro Clínico.

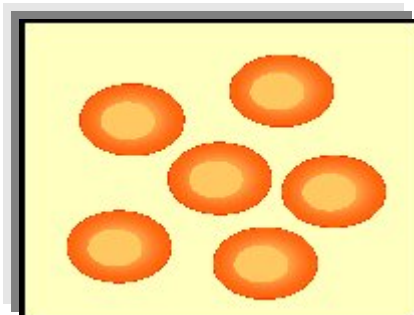
Se caracteriza por una Anemia Hemolítica Rápidamente Progresiva con la Presencia de un gran número de Acantocitos en el Extendido de Sangre Periférica.

La Esplenomegalia y la Ictericia se hacen más prominentes y son acompañadas de Ascitis Severa, Diátesis Hemorrágicas y Encefalopatía Hepática.

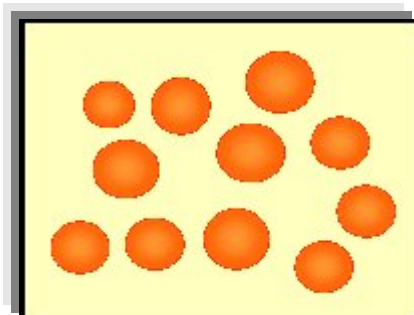
La Anemia con Acanthocitos es más común en Hepatopatías Alcohólicas, pero Síndromes Similares se ha Descrito en casos de Metástasis Hepática, Cirrosis Cardíaca, Enfermedad de Wilson y Hepatitis Fulminante.

Datos de Laboratorio.

- Anemia con un Hematocrito entre el 20 y 30%.
- **Hiperbilirrubinemia Indirecta Marcada.**
- Evidencias de Daño Hepatocelular Severo [Nivel sérico de Pseudo-Colinesterasa Disminuido].
- Las Extensiones de Sangre Periférica muestran:
 - Acanthocitosis significativa.
- Equinocitos.
- Estomatocitos.



- Codocitos.
- Microesferocitos, algunos con espículas muy finas [en algunos Pacientes].



Diagnóstico Diferencial.

La Anemia Hemolítica con Acantocitos debe Diferenciarse de otros Síndromes Asociados a Hepatopatías, incluyendo:

1. Hemólisis Crónica Leve con ocasional Esferocitosis, visto en Pacientes con Esplenomegalia Congestiva.
2. Hemólisis Transitoria Asociada con Metamorfosis Grasa del Hígado e Hipertrigliceridemia [Hígado Graso].
3. Anemia Hemolítica Transitoria con Estomatocitosis.
4. Anemia Hemolítica con Eritrocitos Rígidos y ocasionalmente con Equinocitos, que ha sido reportada en Alcohólicos Malnutridos con Hipofosfatemia Severa.
5. Síndrome de Zieve. Asociación de Hiperlipoproteinemia, Ictericia, Anemia Hemolítica Súbita, con Esferocitos, que ocurre en Alcohólicos con Enfermedad Hepática en Curso de Empeoramiento.

Tratamiento.

La importancia relativa que posee cada uno de los factores anteriormente mencionados, varía de un Paciente a otro.

La Anemia no suele responder al Tratamiento con Extractos Hepáticos [como Extracto de Hígado de Bacalao], Ácido Fólico y Vitamina B12, pero sí mejora el estado general del Paciente.

La Anemia Hemolítica con Acantocitos, usualmente, no significa un problema clínico grave, sin embargo, puede Agravar Anemias Preexistentes, como por ejemplo, las debidas a una Hemorragia Gastrointestinal, hasta el punto de poder requerir una Transfusión de Eritrocitos.

Después de Esplenectomía Cesa la Hemólisis; pero aunque la Esplenectomía Logra la Interrupción de la Hemólisis, generalmente No Está Indicada en estos Pacientes por ser un

Procedimiento Peligroso y Potencialmente Fatal a causa de la Avanzada Hepatopatía, que es de Mal Pronóstico.

Pronóstico.

La Anemia con Acantocitos es un Indicador Clínico de los Estados Terminales de las Hepatopatías. A no ser que se plantee la posibilidad de un Trasplante de Hígado, los Pacientes que alcanzan este estado, tienen un muy Mal Pronóstico.

d. Tratamiento de las Anemias Hipoproliferativas.

Muchos Pacientes con Anemias Hipoproliferativas recuperan la concentración normal de Hemoglobina cuando se trata adecuadamente la enfermedad de base.

En aquellos casos en los que no es posible hacerlo, como sucede en los Pacientes con Insuficiencia Renal Terminal, Cáncer y Enfermedades Inflamatorias Crónicas, la Anemia sintomática requiere Tratamiento.

Las Dos Formas más importantes de Tratamiento son las Transfusiones y la Eritropoyetina.

i. Transfusiones.

Los umbrales de Transfusión se deben modificar basándose en los síntomas del Paciente.

En general, los Pacientes sin enfermedades cardiovasculares o pulmonares graves pueden tolerar Concentraciones de Hemoglobina Superiores a 8 g/dL y no requieren intervenir hasta que la Hemoglobina Cae por Debajo de esa Concentración [Anemia Severa].

Los Pacientes en situación fisiológica más delicada pueden necesitar que se mantenga su Concentración de Hemoglobina por Encima de 11 g/dL.

Una Unidad típica de Concentrado de Eritrocitos Aumenta la Concentración de Hemoglobina 1 g/dL.

Las Transfusiones Comportan ciertos Riesgos Infecciosos y las Transfusiones Crónicas pueden Producir Sobrecarga de Hierro.

ii. Eritropoyetina.

La Eritropoyetina es especialmente útil en las Anemias en las que las Concentraciones de Eritropoyetina Endógena son inadecuadamente Bajas, como en las Anemias Hipoproliferativas.

Se debe Estudiar la Situación del Hierro y Reponerlo, con el fin de lograr un Efecto Óptimo de la Eritropoyetina.

En los Pacientes con Insuficiencia Renal Crónica la dosis habitual de Eritropoyetina es de 50 a 150 U/kg tres veces a la semana por Vía Subcutánea.

La Dosis necesaria para corregir la Anemia en los Pacientes con Cáncer es mayor, de hasta 300 U/kg tres veces por semana.

Sí las Concentraciones de Hierro son adecuadas se suelen alcanzar niveles de Hemoglobina de 10 a 12 g/dL en 4 a 6 semanas.

Una vez que se ha logrado el objetivo de la Hemoglobina, se puede disminuir la dosis de Eritropoyetina a 75 U/kg tres veces por semana.

La Caída de la Concentración de la Hemoglobina en el transcurso de un Tratamiento con Eritropoyetina suele indicar la Presencia de una Infección o del Agotamiento del Hierro.

La Toxicidad del Aluminio y el Hiperparatiroidismo pueden Afectar también a la Respuesta a la Eritropoyetina.

Cuando existe una Infección Intercurrente, es preferible Interrumpir el Tratamiento con Eritropoyetina y Corregir la Anemia con Transfusiones hasta que la Infección esté Adecuadamente Tratada.



[Volver al Principio del Capítulo.](#)

Consultas y Sugerencias: jsolerdi@telefonica.net

Fin.