

ANEMIA, SU ENFOQUE

Franklin Correa *

INTRODUCCIÓN

El síndrome anémico puede ser causado por casi todas las enfermedades sistémicas en algún momento de su evolución.

Proponemos un método ordenado y sistemático para el estudio de la anemia en función de su clasificación, características clínicas y fisiopatológicas, como una forma de llegar al diagnóstico etiológico.

DEFINICIÓN

Anemia es la disminución de la concentración de hemoglobina hasta cifras que impiden aportar a los tejidos oxígeno suficiente para satisfacer sus necesidades metabólicas. Esa cifra varía según la edad, sexo, estado fisiológico y altura sobre el nivel del mar.

El espectro clínico de la anemia depende de 1. la intensidad de la anemia, 2. la velocidad con que se establece, 3. la eficiencia de los mecanismos de adaptación, 4. el estado cardiovascular del paciente y 5. las enfermedades asociadas.

MECANISMOS DE ADAPTACIÓN

1. Aumento del 2,3-difosfoglicerato (2,3,DPG) en los eritrocitos, 2. Redistribución del flujo sanguíneo, 3. Disminución de la viscosidad sanguínea y 4. Aumento del tono simpático.

Todos estos mecanismos obran en sinfonía y su efecto pleno equivale a la transfusión del 20 a 50% de la masa eritrocitaria normal del paciente.

CLASIFICACIÓN

La anemia no es una enfermedad, sino la manifestación clínica de una miríada de enfermedades. Es sólo la evidencia de que «algo anda mal».

Clasificar la anemia facilita el diagnóstico; sólo discutiremos las clasificaciones útiles para el diagnóstico diferencial.

Clasificación Morfológica.- Con base en el volumen corpuscular medio (VCM) las anemias se denominan normocíticas, macrocíticas y microcíticas. Los otros dos

* Franklin Correa. Médico Internista, Hematólogo. Profesor Asistente, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad del Cauca.

parámetros son la cantidad media de hemoglobina corpuscular (CMH) y la concentración media de hemoglobina corpuscular (CMHC), que suman los términos de normocrómica o hipocrómica. Se complementa con el RDW, (de la sigla en inglés de Red Distribution Width) índice de la anisocitosis cuyo valor normal es de $12,5 \pm 1,5$ y agrega los términos Homogénea cuando es normal y Heterogénea cuando está aumentada.

Las alteraciones morfológicas son evidentes cuando la hemoglobina alcanza cifras menores de 10 gm% en hombres o 9 gm% en mujeres. (Figura 1)

Clasificación fisiopatológica. - La cifra de reticulocitos nos permite dividir las anemias en dos grupos bien definidos y opuestos: 1. *Anemias Hiper-regenerativas*, cuando los reticulocitos están aumentados y 2. *Anemias Hipo-regenerativas* cuando son normales o bajos. Si los reticulocitos están aumentados, las situaciones posibles son: a) hemorragia aguda, b) hemólisis o c) anemia carencial recientemente tratada con el hematínico que necesita. Si los reticulocitos disminuyen, debemos considerar: a) anemia carencial, b) enfermedad sistémica que no compromete anatómicamente la médula ósea y c) lesión de la médula ósea. (Figura 2)

La cuenta de reticulocitos explora la actividad eritropoyética de la médula ósea. Su cifra normal es de 1% a 2% de los eritrocitos.

Como la médula ósea es capaz de aumentar la producción de eritrocitos 6 a 8 veces lo normal, en pacientes con anemia hemolítica esperamos cifras de reticulocitos, sin corregir, superiores al 12% o cifras absolutas mayores que 150.000 reticulocitos/mm³.

En condiciones normales, los reticulocitos permanecen en la médula ósea aproximadamente 3 a 4 días antes de salir por un día a la circulación. En caso de anemia, su paso a la sangre será tan precoz como intensa sea la anemia y vivirán en la circulación lo que no vivieron en la médula ósea. (Figura. No 3) A partir del hematocrito y el porcentaje de reticulocitos, podemos calcular el Índice de Producción de Reticulocitos (IPR) según la fórmula:

$$\text{IPR} = \frac{\text{Reticulocitos del paciente} \times \text{Hto del paciente}}{\text{Hto ideal} \times \text{Vida de los Reticulocitos en la circulación}} = 1$$

Ej: si un paciente tiene reticulocitosis de 10% y su Hto es de 35%, su IPR será: $\text{IPR} = 10 \times 35 / 45 \times 1.5 = 5,1$ Donde, 10 y 35 son el porcentaje de reticulocitos y hematocrito del paciente respectivamente, 45 es el hematocrito ideal y 1.5 el número de días que viven los reticulocitos fuera de la médula ósea en los pacientes con 35% de Hto.

El IPR normal es de 1; este es un ejemplo de anemia hiper-regenerativa.

La determinación de los reticulocitos es imprescindible en el estudio del paciente anémico, nos acerca al mecanismo que genera la anemia y nos facilita diagnóstico.

Diagnóstico diferencial. - El cuadro clínico del paciente con anemia está dado por la hipoxia, los fenómenos compensatorios, los mecanismos que originan la anemia y las alteraciones propias de la causa subyacente. Lo primero es identificar mediante la historia clínica y el laboratorio, las alteraciones ocasionadas por el mecanismo generador de anemia.

DIAGNOSTICO DE ANEMIA Y MORFOLOGIA

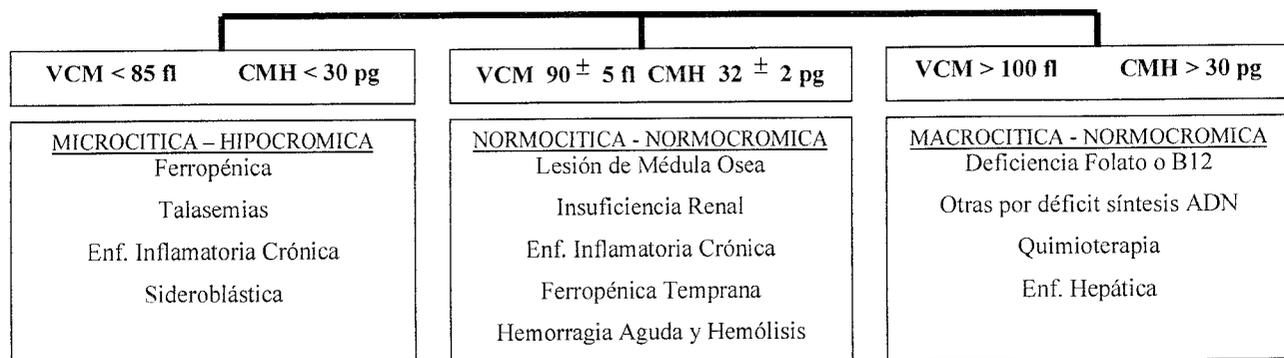


Figura 1.

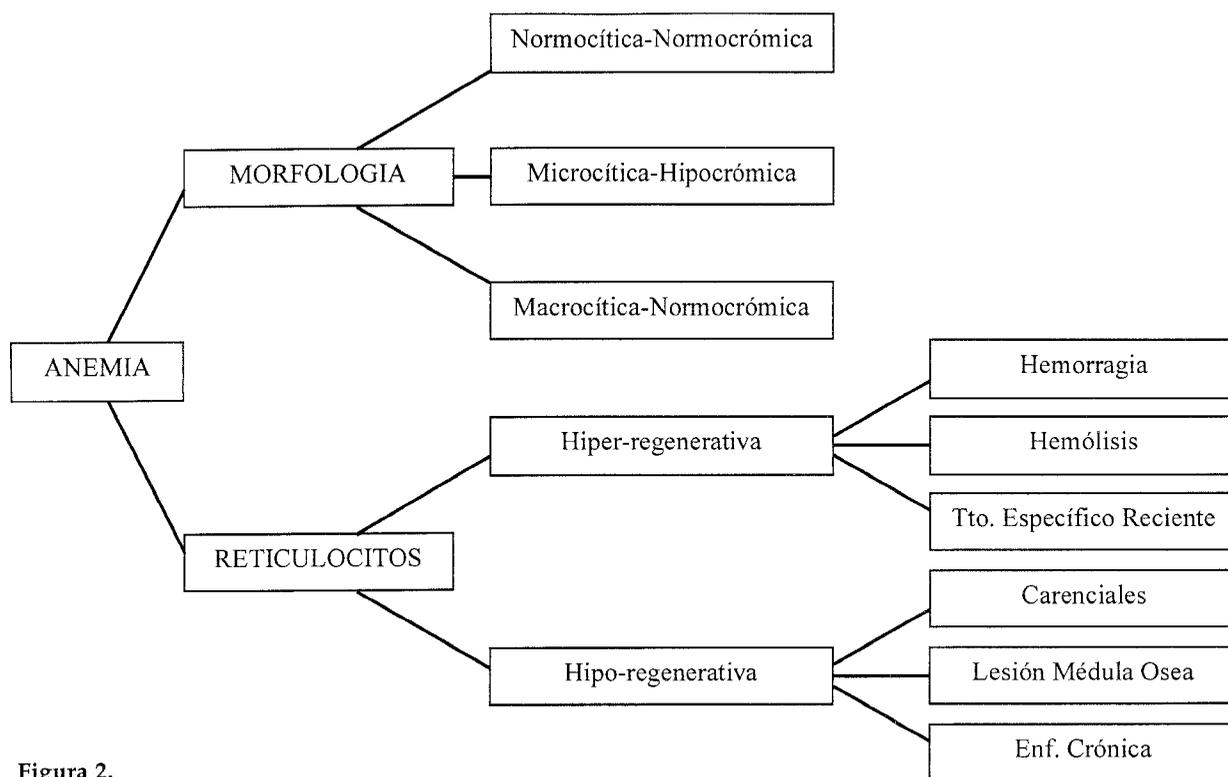


Figura 2.
Ilustra como el hemograma permite la clasificación de la anemia y nos acerca al posible mecanismo que la origina

Los mecanismos que producen anemia son: 1. Hemorragia Aguda. 2. Aumento de la destrucción de los glóbulos rojos (Hemólisis) y 3. Disminución de la producción de los eritrocitos. Ante la sospecha de síndrome anémico, tanto la historia clínica como el estudio de laboratorio están dirigidos a contestar las preguntas que nos haremos de manera ordenada.

1. *¿Tiene Anemia?*
2. *¿Qué mecanismo la genera?*
3. *¿Cuál es su causa?*

La pregunta *¿Tiene anemia?* la responde la cifra de hemoglobina.

¿Qué mecanismo la genera? La respuesta está en la historia clínica y el laboratorio; los desarrollaremos en el orden indicado arriba.

1. *¿Hemorragia aguda?* Cuando la causa de anemia es la hemorragia aguda, esta es de tal magnitud que no pasa inadvertida por el paciente ni por los que le cuidan, además, se acompaña de los síntomas de hipovolemia.

En el hemograma la anemia se hará evidente 24 a 72 horas después del episodio hemorrágico; si al paciente se le administran líquidos parenterales de manera eficiente, el descenso de la hemoglobina será rápido, a medida que se expande el volumen del plasma. Al principio hay aumento de los reticulocitos en la circulación, pero el incremento del índice de producción reticulocitaria sólo se presentará alrededor del cuarto día y alcanza el clímax 7 a 10 días después de la hemorragia.

Aunque la hemorragia aguda es el mecanismo generador de anemia que se detecta con más facilidad, la confusión puede surgir en caso de hemorragia aguda interna; además de que la hemorragia no es referida por el paciente, el catabolismo de los eritrocitos en los tejidos produce cambios bioquímicos y clínicos parecidos a los de la hemólisis. La sospecha clínica se sustenta en los síntomas y signos de hipovolemia.

2. *¿Hemólisis?* Se sospecha en presencia de palidez y leve ictericia, la clave está en develar las manifestaciones de destrucción aumentada de eritrocitos y el aumento de la eritropoyesis.

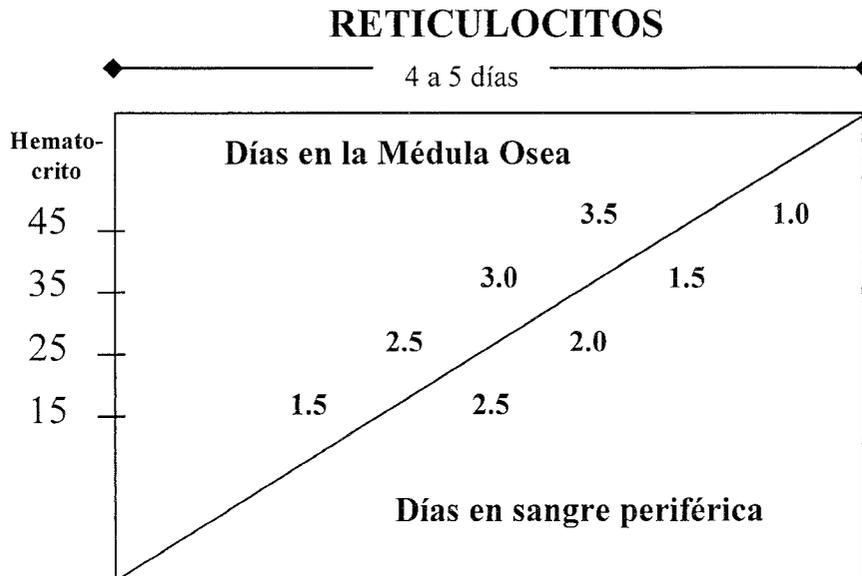


Figura 3.
Los reticulocitos tardan 4 a 5 días para convertirse en eritrocitos maduros. Permanecen 3-4 días en la médula ósea y 1 día en la sangre. En caso de anemia, su salida a la sangre será tan precoz como severa sea la anemia.

La destrucción aumentada de los eritrocitos promueve la degradación de hemoglobina, el incremento de la bilirrubina y sus derivados. La ictericia es leve a moderada y la orina se torna ocre. En la caída súbita de hemoglobina, otras manifestaciones clínicas frecuentes son dolor lumbar y abdominal, escalofríos, fiebre, hipotensión, choque e ictericia, acompañados de oliguria o anuria con orinas color «agua de panela» por la hemoglobinuria, y el plasma se vuelve rojizo por la hemoglobinemia. Cuando la hemólisis es crónica, a la ictericia se agregan con frecuencia colelitiasis, hipercolia y coluria, esplenomegalia y úlceras maleolares.

Los signos clínicos de eritropoyesis aumentada, son manifiestos en hemólisis crónica congénita como talasemia mayor y con menor frecuencia e intensidad en hemoglobinopatía S homocigota, consistentes sobre todo en «frente olímpica» o craneo en torre, deformidad de la arcada dental superior con mala implantación de los dientes.

El estudio de laboratorio comienza comprobando la destrucción acelerada de los glóbulos rojos y el aumento de la actividad eritropoyética.

La hiperbilirrubinemia es discreta o moderada con cifras cercanas a 5mg/dl con predominio de la bilirrubina indirecta o proporción semejante entre las

bilirrubinas conjugada y no conjugada y elevación de la deshidrogenasa láctica. El hemograma verifica la hiper-regeneración eritropoyética mediante la reticulocitosis. Si se excluye hemorragia interna, la caída de la hemoglobina a razón de 1gm/dl/semana o más, confirma la hemólisis.

Por ser los reticulocitos más grandes que los eritrocitos maduros, el síndrome hemolítico puede cursar con macrocitosis, generalmente con VCM menor que 110 fl.

Seguros del diagnóstico de anemia hemolítica, conviene preguntarse *¿es hereditaria?* La respuesta comienza con la historia familiar, la raza, o el compromiso hemolítico desde la infancia. La respuesta positiva limita el diagnóstico diferencial a la búsqueda de hemoglobinas anormales (hemoglobinopatías o talasemias), defectos de la membrana eritrocitaria como la esferocitosis hereditaria o a enzimopatías cuyo exponente más común es la deficiencia de Glucosa 6 Fosfato Deshidrogenasa (G6PD).

¿Es adquirida? La respuesta afirmativa nos hace pensar en enfermedades como colagenosis, neoplasias, infecciones bacterianas, parasitarias o virales, medicamentos, mordeduras de serpientes o picaduras de arácnidos.

La práctica de pruebas específicas para el diagnóstico de cada una de estas patologías hereditarias o adquiridas, es orientada por el análisis de la historia clínica y lo observado en el hemograma. El frotis de sangre periférica puede mostrarnos codocitos (dianocitos) o células falciformes, lo que nos llevará a realizar electroforesis de hemoglobina, determinación de hemoglobina fetal y hemoglobina A2. Ante hemólisis familiar, esplenomegalia y esferocitosis se impone la pruebas de fragilidad osmótica y autohemólisis. La presencia de esferocitos o aglutinación obliga a practicar prueba de coombs directo. Es decir, ante un paciente con síndrome hemolítico es prudente realizar las pruebas diagnósticas en forma escalonada de menor a mayor complejidad, con el propósito de racionalizar los costos y evitar la confusión.

3. *¿Producción disminuida de eritrocitos?* Las anemias por déficit en la producción de eritrocitos son por: 1. Carencia de hematínicos (hierro, folatos y vitamina B12) 2. Enfermedad sistémica que no compromete anatómicamente a la médula ósea (insuficiencia renal crónica, enfermedad inflamatoria crónica, endocrinopatías, medicamentos etc.) 3. Lesión de médula ósea (leucemias, anemia aplásica, mieloptosis etc.)

3.1. *Carencia de Hematínicos.*- En todos los países del mundo, la anemia más frecuente es la ferropénica, cuya definición es «la que se corrige con la administración adecuada de hierro».

La deficiencia de hierro ocurre por disminución del consumo, disminución de la absorción (gastrectomía, síndrome de mala absorción), aumento de los requerimientos, (prematuros, lactantes, adolescentes y embarazadas) y aumento de las pérdidas (pérdida crónica de sangre).

Esta carencia se presenta con más frecuencia en las poblaciones de prematuros, lactantes, multíparas, embarazadas, mujeres entre los 15 y 45 años de edad y las usuarias de dispositivos intrauterinos. También en condiciones patológicas endémicas como parasitismo intestinal, desnutrición infantil, consumo crónico de antiinflamatorios no esteroideos (aspirina y otros), gastritis y hemorroides para citar sólo algunos. Los pacientes refieren pica o deseo compulsivo de ingerir sustancias no comestibles como tierra, barro, ladrillo, hielo, betún, Vick Vaporub, arroz crudo, carbón, almidón, gasolina, pegantes, entre otros. Al examinar encontramos piel y cabello secos y quebradizo, lengua depapilada, uñas blandas que no crecen, platoniquia y en situaciones extremas coiloniquia.

El hemograma muestra anemia microcítica e hipocrómica con reticulocitos normales y RDW superior a 16%. Se puede encontrar trombocitosis. La médula ósea no revela rasgos distintivos, salvo que en la tinción para hierro, este elemento se encuentra ausente.

Cuando se frena la eritropoyesis debido al estado ferropénico, las pruebas de metabolismo del hierro están alteradas; de ahí su importancia en el diagnóstico. (Ver tabla 1). La respuesta a la administración adecuada de hierro, por definición, también establece el diagnóstico de anemia ferropénica.

Tabla 1

LABORATORIO EN ANEMIA FERROPENICA

<i>Metabolismo de Hierro</i>	
Ferritina Sérica	< 10mcg/ ml
Transferrina (TIBC)	> 400mcg/ dl
Saturación de la Trsferrina	< 10%
Hierro Sérico	< 40mcg/ dl
<i>Hemograma</i>	
Microcitosis/Hipocromía	
RDW	> 16%

Confirmado el diagnóstico de anemia por deficiencia de hierro, queda la tarea de establecer la causa de este déficit. Para ello conviene recordar el grupo de riesgo del paciente y los mecanismos fisiopatogénicos que con más frecuencia intervienen en cada grupo. En los adultos, la pérdida crónica de sangre es el mecanismo más común, mientras en los niños es la disminución de la ingestión de hierro.

La deficiencia de folato es posible por disminución del consumo (desnutrición), aumento de los requerimientos (embarazo y la anemia hemolítica crónica), disminución de la absorción (síndrome de mala absorción), o por medicamentos (antifólicos).

Padecemos deficiencia de B12 por mala absorción (anemia perniciosa), competencia bacteriana o parasitaria (síndrome de asa ciega, infección por *Diphyllobothrium latum*). El déficit de producción eritrocitaria en la carencia de folatos o B12 es secundaria a *eritropoyesis inefectiva* y se distingue por palidez e ictericia leve, sumado a alteración de los epitelios como lengua lisa, roja y con ardor (glositis); queilosis, queilitis, piel seca y delgada, diarrea y febrícula. A diferencia del déficit de folato, la defi-

ciencia de B12 presenta alteraciones neurológicas como pérdida de la sensibilidad vibratoria y signo de Romberg positivo, además de manifestaciones psiquiátricas.

Estas deficiencias comparten las alteraciones del hemograma y mielograma; el primero muestra macrocitosis con VCM superior a 112 fl, RDW mayor a 16% y el segundo hiper celularidad con los cambios propios de la maduración megaloblástica.

Tienen en común los cambios que dependen de su *eritropoyesis y mielopoyesis inefectivas*, como leucopenia y/o trombocitopenia, macropolicitos, punteado basófilo y anillos de Cabott, bilirrubinas séricas y LDH elevadas. La distinción entre las dos deficiencias se hace con la determinación sérica de folato y vitamina B12.

Identificada la deficiencia, se inicia el tratamiento sustitutivo, pero simultáneamente se asume la tarea de identificar la causa, guiados por las particularidades de la historia clínica.

3.2. Enfermedad Sistémica.- En estos casos sólo consideramos las enfermedades que no comprometen la anatomía de la médula ósea. El más típico ejemplo lo constituyen las enfermedades inflamatorias crónicas como la artritis reumatoidea, el lupus eritematoso sistémico, las infecciones crónicas y el cáncer. Las endocrinopatías y la insuficiencia renal crónica son otras causas menos frecuentes.

El hemograma revela anemia normocítica normocrómica, aunque en el 10% hay microcitosis e hipocromía.

El resultado del estudio del metabolismo del hierro es semejante al obtenido en anemia ferropénica, a excepción de ferritina sérica y hierro medular normales o aumentados. Estos enfermos, además de presentar los síntomas y signos propios de la anemia, revelan en su historia clínica las alteraciones de su enfermedad de base, guía para el diagnóstico diferencial.

3.3. Lesión de la Médula ósea.- A este segmento pertenecen las patologías que por infiltración o enfermedad de la célula tallo alteran morfológica y funcionalmente la médula ósea. En consecuencia, hay producción deficitaria tanto de glóbulos rojos como de neutrófilos y plaquetas. Se expresan en general, como síndrome anémico, síndrome febril y síndrome hemorrágico consistente en petequias, equimosis, epistaxis y gingivorragia.

El hemograma muestra pancitopenia (anemia, neutropenia y trombocitopenia) o bicitopenia.

En este grupo de enfermos, el estudio de la médula ósea mediante aspirado y biopsia, es esencial para resolver el problema del diagnóstico diferencial.

RESUMEN

En esta revisión se propone el estudio secuencial del síndrome anémico utilizando como recurso fundamental la historia clínica y el hemograma. Se enfatiza en el valor de los reticulocitos para aclarar mecanismo que genera la anemia y el papel de la clasificación morfológica en el diagnóstico diferencial.

BIBLIOGRAFÍA

1. Abramson S, Abramson N.: "Common" uncommon anemias. *American Family Physician* 1999; 59 (4) 851-858
2. Beutler E, Litchman, Collier B, Kipps T.: *Williams Hematology*. 5 Ed. New York. Editorial Mc Graw-Hill; 1995. p. 441-462
3. Carmel R, Cassileth P.: A focused approach to anemia. *Hospital Practice* 1999; 34(2) 71-84
4. David L.: Ambulatory management of common forms of anemia. *American Family Physician* 1999; 59 (6) 1598-1606
5. Farrell R, LaMont T.: Rational approach to iron-deficiency anaemia in premenopausal woman. *The Lancet* 1999; 352 (9145) 1953-1954
6. Globus S.: Anemia: That run-down feeling. *Current Health* 1999; 25(7) 29-31
7. Hillman R, Finch C.: *Red Cell Manual* 7º. Philadelphia: Edit FA Davis Company; 1996. p. 39-65
8. Lee R, Bithell, Foerster J, Athens J, Lukens J.: *Wintrobe's Clinical Hematology* 8º Ed. Philadelphia: Edit Lea and Febiger; 1993. p. 715-739
9. Steinberg M.: Management of Sickle Cell Disease. *New England Journal of Medicine* 1999 abril 13; 340(13) 1021-1030