



9

ANEMIAS POR SÍNTESIS DEFICIENTE DE ERITROPOYETINA

La deficiencia de la producción de eritropoyetina (Epo) por lesión de las células peritubulares es la patogenia de la anemia de las enfermedades renales. En el hipotiroidismo, en el hipopituitarismo, en la insuficiencia suprarrenal y en la desnutrición proteica existe disminución del metabolismo básico y reducción del consumo tisular de oxígeno; cuando eso lo perciben las células sensoras renales, la síntesis de Epo disminuye así como la anemia derivada de ello.

En la anemia de las enfermedades crónicas (AEC) que se exponen en los **Capítulos 6 y 10** también la respuesta eritropoyética es insuficiente, pero es solo uno de los componentes de la patogenia múltiple y variada que incluye falta de aporte de hierro a la eritropoyesis y es secundaria a la hiperactividad de citosinas inflamatorias; en ellas, la falta de Epo no es primaria, es decir, no depende de la falta de células productoras o de estímulo anóxico.

El conjunto de anemias derivadas de *patología no hematológica*, como la anemia de las enfermedades crónicas y las anemias de las que hablamos en este capítulo, lleva la designación global de **anemias secundarias**.

ANEMIA DE LA INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA

La insuficiencia renal crónica (IRC) es causa frecuente de anemia de comienzo insidioso. Muchas veces, la IRC se detecta a partir de la evaluación de la anemia, pues cuando es incipiente no provoca molestias espontáneas claras. Los pacientes no notan la poliuria y no valorizan la nocturia; hay necesidad de hacer preguntas específicas para confirmarlas. La anorexia, el edema y las náuseas matinales son de temprana aparición, pero no es algo llamativo. La anemizaci3n es constante cuando la filtraci3n glomerular disminuye a m1s de entre 20 y 25 mL/min y la creatinina se eleva por encima de 2,5-3 mg/dL, pero tambi3n puede haber una anemizaci3n discreta con creatinina todav1a menos elevada. Es indispensable medirla en todos los casos que se desee detectar anemia.



El hemograma en la insuficiencia renal

En la **insuficiencia renal aguda** la anemia surge en pocos días y la hemoglobina suele detenerse entre 7 y 9 g/dL. En la IRC la anemia guarda cierto paralelismo con la tasa de creatinina, pero la dispersión de valores es alta. En la nefropatía diabética, la anemia es más temprana y grave que en la IRC por otras causas; en la enfermedad poliquística renal puede ser tardía. En el síndrome hemolítico-urémico las células peritubulares son escasas, de modo que hay cierta respuesta reticulocitaria a la hemólisis, pese a la insuficiencia renal.

En la **Figura 9.1** se observa el resultado de la *media del eritrograma* de 23 pacientes varones con **insuficiencia renal crónica** en hemodiálisis antes de que comenzaran el tratamiento con eritropoyetina recombinante humana (rHu-Epo). El recuento de reticulocitos y la fracción reticulocitaria inmadura (IRF) (hechas en solo 13 de los pacientes) son parte también de las **Figuras 3.2 y 3.3**, páginas 118 y 123.

Se observa que la anemia es normocítica y normocrómica: el volumen corpuscular medio (VCM) extremo (102 fL) corresponde a un paciente en tratamiento con azatioprina (Imuran®) que causa macrocitosis. Se observa, asimismo, que el concepto de anemia hiporregenerativa debe aplicarse también a anemias en donde *no existe reticulocitosis regenerativa* apropiada, pues al igual que en la IRC, en la que la falta de Epo es extrema (baja IRF), el número absoluto medio de reticulocitos está un poco por debajo de lo normal. La conclusión es que la patogenia de la anemia de la insuficiencia renal, además de la falta de eritropoyetina, tiene otros componentes. De hecho, (1) la retención nitrogenada acorta significativamente la sobrevida eritroide; (2) el enfermo renal crónico presenta hipervolemia plasmática con hemodilución; y (3) en la hemodiálisis y en los exámenes periódicos hay pérdidas de sangre pequeñas pero repetidas y no compensadas; (4) por lo general se complica con la carencia de hierro.

ERITROCITOS	2,51	M/ μ L	(2,10 a 3,43)
HEMOGLOBINA	7,41	g/dL	(6,21 a 9,56)
HEMATOCRITO	21,2	%	(19,2 a 29,6)
VCM 87,1	fL	(80,5 a 102)	
HCM 29,5	pg	(28,1 a 30,7)	
CHCM	33,8	%	(31,7 a 34,8)
RDW 13,1		(11,5 a 13,9)	
RETICULOCITOS	52 500	/ μ L	(20 800 a 93 800)
IRF	0,257		(0,149 a 0,345)

FIGURA 9.1 Eritrograma (media y extremos) de 23 pacientes en hemodiálisis con creatinina entre 3,9 y 7,4 mg/dL antes de comenzar el tratamiento con eritropoyetina humana.



Las alteraciones plasmáticas de la IRC favorecen la formación de equinocitos; se los describe en los hemogramas con la denominación de células crenadas (*burr cells*). Asimismo, es posible ver algunos eritrocitos fragmentados y acantocitos. El leucograma no es llamativo, salvo por la presencia de neutrófilos hipersegmentados de significado impreciso. Existe disminución de plaquetas, más infrecuentemente a niveles trombocitopénicos. La deficiencia funcional de las plaquetas se expresa por la prolongación del tiempo de sangría cuando se lo hace por el método de Ivy, con tapón adecuado, en el PFA-100 y por la propensión aumentada a equimosis cutáneas y sangrado al traumatismo.

El agotamiento de las reservas de hierro es una complicación frecuente de la hemodiálisis. Se estima que un paciente en diálisis pierde, por esa vía y por las flebotomías repetidas para exámenes de control, más de 100 mg de hierro por mes. Toda disminución del VCM o aumento de la amplitud de distribución (volumétrica) de los eritrocitos (RDW) debe despertar sospecha de ferropenia secundaria. Es difícil hacer un diagnóstico seguro de carencia de hierro; la anemia de la IRC tiene componente de anemia de enfermedades crónicas además de la falta de eritropoyetina. Hay un criterio que tiene aceptación general: hemoglobina < 11 g/dL; ferritina < 100 ng/mL; hierro sérico < 40 µg/dL; saturación de transferrina < 20%. La ingesta permanente de hierro por vía oral se acompaña de intolerancia, falta de cumplimiento y mayor inapetencia. El hierro inyectable periódico es más eficaz y se lo prefiere; en el tratamiento con eritropoyetina (véase más adelante en este capítulo) es casi indispensable.

El enfermo renal crónico está anoréxico, no siempre se alimenta de modo adecuado y pierde ácido fólico con la diálisis. La instalación súbita de anemia megaloblástica por agotamiento de folatos es una complicación que el autor ha visto en algunas ocasiones. Existe empeoramiento rápido de la anemia con aumento del VCM; la búsqueda de neutrófilos hipersegmentados es engañosa, pues ya se los ve en la insuficiencia renal. El nivel de ácido fólico sérico está disminuido en la mayoría de los casos, pero no en todos. Se justifica el mielograma para identificar la megaloblastosis, pero se lo puede sustituir por la observación de la respuesta al tratamiento, que es inmediata. El uso profiláctico de ácido fólico (Folin®; 10 mg/semana), barato y sin efectos colaterales, es conveniente para pacientes en diálisis.

Tratamiento con rHu-Epo

La anemia de la IRC responde de manera notable a la rHu-Epo (epoyetina alfa). La indicación del tratamiento no debe basarse en los niveles de hemoglobina (Hb), sino en las molestias derivadas de la anemia: astenia física y mental (expresada como “desgano”), fatiga, dolores en los miembros inferiores al deambular, disnea a los esfuerzos, angina en ancianos. Por lo general comien-





zan a manifestarse con Hb entre 10,5 y 9 g/dL y son prácticamente constantes con Hb < 8,5 g/dL. La rHu-Epo debe usarse en las dosis necesarias para elevar la Hb a entre 11 y 11,5 g/dl. Nunca debe elevarse por encima de 12 g/dl: aumenta el riesgo de hipertensión, de complicaciones cardiovasculares y puede empeorar la insuficiencia renal. La dosis usual para mantener ese nivel es del orden de entre 6000 y 8000 unidades por semana, dividida entre 2 y 3 inyecciones subcutáneas. La darbepoyetina alfa, forma hiperglicosilada de vida media más prolongada, tiene la misma eficacia y permite mayor espaciamiento entre las dosis. Los resultados con un activador de acción prolongada del receptor de eritropoyetina (metoxi-polietilenglicol-epoetina beta, Mirceira®) no resultaron satisfactorios y ese fármaco está en desuso.

El tratamiento con rHu-Epo eleva la IRF ya al tercer día, la reticulocitosis a partir del quinto día y elevación progresiva de las cifras eritroides; alcanza el nivel diana entre 4 y 8 semanas.

La falta de hierro inmediatamente disponible al aumento de la eritropoyesis, *ferropenia (sideropenia) funcional*, inhibe la respuesta; ello ocurre incluso cuando existen reservas de hierro expresadas en el nivel de ferritina. Obsérvese que la actividad de la enfermedad renal acrecienta la anemia de la IRC, un componente que expresa la patogenia del *síndrome general de anemia de enfermedades crónicas*, la *hipoferremia*. Para descartar la falta de oferta de hierro compatible con la nueva tasa eritropoyética que desencadena la rHu-Epo, no alcanza con los criterios de ferropenia recién mencionados; algunos servicios de nefrología indican en forma sistemática el uso coincidente de hierro intravenoso al comenzar el tratamiento. Es posible obtener parámetros hematimétricos que facilitan el diagnóstico de esa *insuficiencia funcional de hierro* de modo inmediato en el canal de reticulocitos de hemogramas que ofrecen los contadores Advia y los modelos de última generación Symex y Cell Dyn.

Contenido hemoglobínico de los eritrocitos: la determinación por dispersión láser de la concentración de hemoglobina individual de los eritrocitos es parte tradicional del hemograma de los contadores de la línea Advia; mediante la identificación simultánea por fluorescencia en el canal propio se puede observar un parámetro similar restringido a los reticulocitos. De la integración del volumen corpuscular \times concentración de hemoglobina se obtiene el *contenido hemoglobínico celular*, por separado de los eritrocitos y de los reticulocitos. La Sysmex introdujo esa determinación en la línea XE en 2003 por medio de la adecuación del programa informático; aunque se la haga solo en el canal de los reticulocitos, es posible extrapolar los datos a la población eritroide general. Extensos relevamientos comparativos* demostraron que existe correlación adecuada en los resultados obtenidos con

*Brugnara C, Schilter B, Moran J. Reticulocyte hemoglobin equivalent (Ret He) and assessment of iron-deficient states. Clin Lab. Haem. 2006;28(5):303-8.





los de la línea Advia. En 2010, Abbott introdujo una tecnología similar en el modelo Sapphire con lo que quedó consagrado el *contenido hemoglobínico de los reticulocitos (CHR)* en esas tres líneas de instrumentos como un nuevo parámetro de hemograma cuando se lo solicita como “**hemograma y reticulocitos**” a laboratorios que disponen del equipamiento.

Un valor bajo, esto es, la comprobación de que los reticulocitos (eritrocitos nuevos) salen de la médula con poca Hb, es un elemento muy sensible y seguro para hacer la identificación temprana de eritropoyesis carente de hierro. El CHR identifica una *falta de hemoglobina en el momento actual*, en oposición a la detectada por la hemoglobina corpuscular media (HCM) y por la concentración hemoglobínica corpuscular media (CHCM) que la identifican en la población de eritrocitos en circulación, formados y hemoglobinizados hace semanas o meses. Se propuso un punto decorte de entre 27 y 29 pg para la Chr. La comparación de la CHR con la hemoglobina corpuscular media, esto es, de la Hb de los reticulocitos contra la Hb de los demás eritrocitos del paciente, también sería pasible de interpretación. Otro dato que suministra el “hemograma Advia” habitual, y también el de Cell Dyn Sapphire, es el *porcentaje de eritrocitos hipocrómicos* (eritrocitos con concentración hemoglobínica < 28%): el aumento súbito (superior a 5%) de % *Hypo* también caracterizaría en algunas semanas una eritropoyesis ferropénica.

Si se dispone de uno de esos parámetros obtenidos del canal de reticulocitos, el autor (sin experiencia propia) sugiere que el servicio de nefrología, al indicar el tratamiento con rHu-Epo, haga la determinación previa de la CHR y la repita día por medio, desde el cuarto día en adelante después de la primera inyección. La disminución súbita de la CHR (con esa secuencia, independientemente del punto de corte) sería la comprobación de la necesidad del uso coincidente de hierro intravenoso.

El trasplante renal mejora rápidamente la anemia; la elevación de la IRF, seguida de reticulocitosis son los indicadores más tempranos del uso del trasplante. Algunos pocos pacientes presentan poliglobulia discreta, por lo general transitoria.

ANEMIA DE LAS ENDOCRINOPATÍAS

El **hipotiroidismo** es una causa frecuente más de anemia crónica, que muchas veces pasa desapercibida en el consultorio del clínico general; la facies mixedematosa solo se ve en casos avanzados. Debe indagarse acerca de la existencia de desgano, de edema periorbitario y de los miembros inferiores, caída de cabello, sensibilidad al frío, cambios en el tono de voz. Se investiga si existe edema pretibial y maleolar y bradicardia. Se debe solicitar T_4 y TSH, no solo en los casos sospechosos, sino en todos los pacientes con posible anemia de enfermedad crónica. Una tasa elevada de colesterol total es otro dato sospechoso, principalmente en las mujeres.



El hemograma presenta anemia normocítica, con hemograma de entre 9 y 12 g/dL, sin signos de regeneración. En un grupo importante de pacientes hipertiroideos de larga data, por mecanismos desconocidos, la anemia es levemente **macrocítica**; el VCM no suele superar 106 fL. También puede haber macrocitosis leve sin anemia importante; la hemoglobina disminuye con relación a lo “normal del paciente”, pero queda dentro de los límites de referencia. Sin embargo, la microcitosis y la hipocromía no descartan el diagnóstico en mujeres; el hipotiroidismo causa hipermenorrea y es frecuente que la anemia se transforme en ferropénica; siempre debe determinarse la ferritina. Según la experiencia del autor, es posible confirmar en el microscopio la presencia de algunos eliptocitos, lo que se menciona (raras veces) en la literatura, pero solo se detectan cuando se intenta hacerlo específicamente. Existe correlación definida (coincidencia de pacientes) entre hipotiroidismo (también hipertiroidismo), gastritis atrófica/anemia perniciosa y púrpura trombocitopénica autoinmunitaria crónica.

La anemia del hipotiroidismo depende de la síntesis baja de Epo por la disminución de las necesidades metabólicas de oxígeno. Responde al cabo de entre 2 y 3 meses al tratamiento hormonal de sustitución, pero no siempre la Hb retoma los valores previos del paciente; algunas veces se estabiliza entre 1 y 2 g/dL, en el límite mínimo del intervalo de referencia; en algunas ocasiones hasta se mantiene la macrocitosis.

El hipopituitarismo y la insuficiencia suprarrenal crónica, ambos infrecuentes, causan una anemia similar. En la insuficiencia suprarrenal la anemia puede estar enmascarada por hipovolemia plasmática, y se la detecta solo al comienzo del tratamiento. El autor no tiene experiencia en cuanto a esas endocrinopatías.

El hipogonadismo masculino y la castración hacen que la Hb se nivele entre 2 y 3 g/dL debajo de los niveles normales o los previos del paciente. El tratamiento antiandrógeno del carcinoma de próstata causa un efecto similar; pero la disminución es del orden de entre 1 y 3 g/dL; el autor observó macrocitosis leve en algunos pacientes.

ANEMIA DE LA DESNUTRICIÓN PROTEICA Y CALÓRICA

La deficiencia nutricional se presenta como dos síndromes extremos, **kwashiorkor**, deficiencia proteica sin deficiencia calórica, y **marasmo**, deficiencia proteica y calórica simultánea, pero hay toda una gama de casos intermedios entre esos extremos. Puede ser **primaria**, por falta de oferta alimentaria, o **secundaria** a otras enfermedades. La deficiencia primaria representa un problema de salud pública, principalmente en niños de zonas geográficas de extrema pobreza del África Subecuatorial y en el sur de Asia. En el sur de Brasil y en los países industrializados se observan solo casos puntuales. El autor lo observó en ancianos en condiciones de desprotección con proble-



mas dentales o tras tornos mentales. En cambio, la desnutrición secundaria es frecuente. Expresada como un síndrome más cercano al kwashiorkor, se presenta en estados hipermetabólicos agudos como sepsis y traumatismo extenso, o bien como síndrome del tipo de la caquexia, como en los casos por tumores diseminados, en la insuficiencia respiratoria crónica o cardíaca, y las convalecencias prolongadas.

En la deficiencia del tipo del kwashiorkor, el paciente conserva las masas musculares y las reservas de grasa, pero presenta edema, hipoalbuminemia rápida ($< 2,8$ g/dL) y anemización. La anemia es hiporregenerativa, normocítica y normocrómica. Como es posible disociar el cuadro de desnutrición de su causa desencadenante, también es posible distinguir el componente de “anemia de enfermedad crónica” de la hipotética “anemia nutricional”. La existencia de esta se demuestra mediante la mejoría de la anemia de niños africanos con kwashiorkor primario solo con alimentación proteica adecuada; en ratas, la hipoalbuminemia causa anemia normocrómica que responde a la eritropoyetina; no hay experiencia similar en seres humanos. En la caquexia hay adelgazamiento rápido, con consumo de las reservas de grasa y atrofia muscular. La anemización es idéntica a la del kwashiorkor, igualmente imposible de disociar de la anemia secundaria causada por la desnutrición. La médula ósea presenta hipocelularidad de la eritropoyesis.

La **anorexia nerviosa** es un caso particular de desnutrición. En este trastorno psiquiátrico, que no es infrecuente en mujeres jóvenes, la restricción preferencial se centra en los hidratos de carbono. El adelgazamiento es acentuado. Existe anemia hiporregenerativa que, en etapas tardías, presenta granulocitopenia y trombocitopenia moderadas. Esta insuficiencia hematopoyética, con pancitopenia, se explica por una *transformación gelatinosa* de la médula ósea: la sustancia serosa matriz del estroma sustituye al parénquima. La hematopoyesis retorna con rapidez al corregirse la nutrición. El hemograma presenta una cantidad llamativa de acantocitos que, posiblemente, provengan de la hipobetalipoproteinemia secundaria a la falta de hidratos de carbono.

