

Capítulo 7

DIAGNÓSTICO HEMATOLÓGICO: ANEMIA

***Definición *Manifestaciones clínicas
*Fisiopatología *Clasificación volumétrica
(VCM) *Casos clínicos *Exámenes
complementarios**

DEFINICIONES

El diccionario terminológico de las ciencias médicas define “Anemia” como la falta de sangre (an. privativo de; gr. haima. sangre) fenómeno incompatible con la vida humana. No obstante, en clínica se utiliza este término para describir la disminución de la masa corpuscular sanguínea, particularmente del número de los eritrocitos y por ende del hematócrito y de la hemoglobina.

Debemos distinguir, anemia, de hipovolemia, aunque ambas entidades están relacionadas no son sinónimos, ya que la primera se refiere específicamente a la disminución de la masa eritrocitaria mientras que la segunda indica la reducción de todo el volumen sanguíneo. En la hemorragia aguda severa ambos fenómenos pueden coincidir. Si la pérdida de sangre es moderada y representa menos de 20% del volumen, no existe hipovolemia ya que el paciente aumenta su volumen circulante a ex-

piensas de la porción líquida, para compensar la hipoxia relativa. En los pacientes en los que se establece la anemia en forma gradual, existe la tendencia de mantener un volumen relativamente constante.

Cuadro clínico	Volemia
Hemorragia aguda severa	Hipo
Hemorragia aguda moderada	Hiper
Anemia crónica	Normo

Las manifestaciones de hipovolemia son esencialmente las del estado de choque, mientras que el síndrome anémico se caracteriza por alteraciones mucocutáneas tales como la palidez y la atrofia de las papilas linguales, soplos funcionales, edema periférico, astenia, adinamia, retardo en el crecimiento. En el síndrome hipovolémico agudo por lo general resulta evidente el sitio de sangrado, mientras que en la anemia existen manifestaciones clínicas específicas del padecimiento de base (ej.: hepatosplenomegalia). Los efectos generales de la anemia y de la hipovolemia, aunque son idénticos en ciertas manifestaciones como la disminución de la oxigenación celular y el aumento de la frecuencia cardíaca, difieren completamente en otros; el gas-



Hipotensión arterial

to cardíaco, por ejemplo, se encuentra aumentado en la anemia y disminuido en la hipovolemia.

El manejo de ambas entidades es diferente: la hipovolemia requiere de la administración urgente de soluciones (no espere hasta tener sangre); la anemia requiere de la clasificación completa y del establecimiento preciso de su etiología.

Manifestaciones clínicas

Efectos generales	Anemia	Hipovolemia
Frecuencia cardíaca	A	A
Frecuencia respiratoria	A	A
Extracción de oxígeno	A	A
Producción de eritropoyetina	A	N
Eritropoyesis médula ósea	A	N
Gasto cardíaco	A	D
Perfusión tisular	A	D
Resistencias periféricas	N	A
Diferencia AV de O ₂	N	A
Presión venosa central	N	D
Presión arterial	N	D
Temperatura corporal	N	D
Gasto urinario	N	D
Afinidad del 2-3, DPG al O ₂	D	N
Oxigenación celular	D	D
A=aumenta	N=normal	D=disminuye

La anemia no es una enfermedad por sí misma, se trata de un síndrome que indica la presencia de una alteración subyacente que debe ser identificada para estar en condiciones de instituir la terapia específica.

La Organización Mundial de la Salud recomienda establecer el diagnóstico de anemia de acuerdo a los siguientes límites de referencia:

Niveles de decisión clínica para anemia:

Adultos:	Sexo masculino	< 13 g/dL
	Sexo femenino	< 12 g/dL
Niños:	6 a 14 años	< 12 g/dL
	< 6 años	< 11 g/dL

Los mecanismos que producen anemia se pueden resumir en dos grandes grupos:

1. Arregenerativa: disminución de la eritropoyesis.
2. Regenerativa: aumento en la pérdida de eritrocitos.

Fisiológicamente los glóbulos rojos formados en la médula ósea a través de la eritropoyesis tienen una vida media de 120 días hasta que son eliminados por el sistema mononuclear fagocítico (SMF). En resumen, todas las anemias son producidas por uno de estos dos mecanismos, los cuales en sí mismos incluyen toda una gama de padecimientos específicos.

La disminución de la producción de eritrocitos puede ser:

Alimentaria

Deficiencia de hierro

Deficiencia de folatos

Deficiencia de vitamina B₁₂

Deficiencia de vitaminas B (Niacina, piridoxina).

Desnutrición proteica

Tox infecciosa

Plomo (sideroblástica)

Radiación (aplásica)

Infecciosa (tifoidea)

Metabólica

Hepatopatía

Uremia

Hipotiroidismo

Mielodisplásica

Anemia aplásica

Metaplasia mieloide

Eritrodisplasia

El aumento en la pérdida de eritrocitos puede ser por hemorragia o por hemólisis, las cuales a su vez abarcan diversos padecimientos:

Hemorragia

Aguda o crónica

Visible u oculta.

Hemólisis

Inmunológica: Auto o isoimmune

Eritrocitaria: Hemoglobinopatía (talasemia, drepanocitosis)

Defectos de membrana (esferocitosis)

Defectos enzimáticos (G6PDH)

Defecto de Membrana + complemento (HPN)

Hematozoarios (malaria)

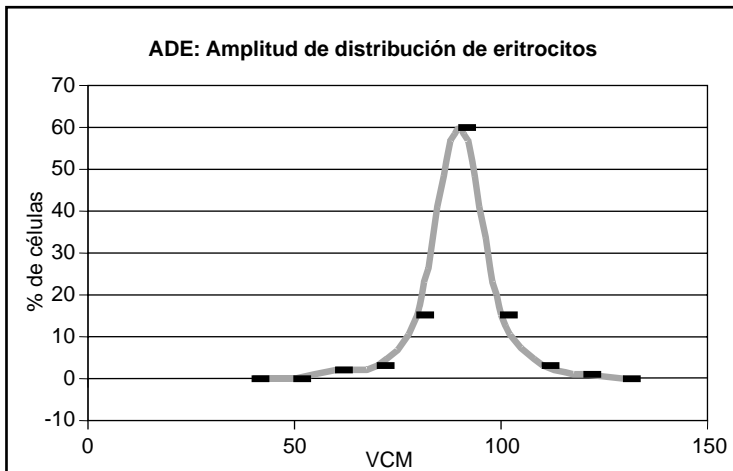
Microangiopática: Hiperesplenismo

Septicemia

Además de conocer el mecanismo por el que se está presentando la anemia, resulta indispensable establecer el volumen corpuscular medio (VCM) del glóbulo rojo lo que en la actualidad se realiza en forma directa, rápida y confiable por medio de los analizadores automatizados. Los equipos más modernos son capaces de realizar gráficas al clasificar millones de células en cuestión de segundos. A estas gráficas se les conoce como histogramas (Price-Jones) los cuales tienen la cualidad de reflejar el tamaño nativo de las poblaciones de eritrocitos.

De los histogramas se puede obtener información muy valiosa:

1. Número de eritrocitos (No. GR)
2. Volumen corpuscular medio (VCM)
3. Amplitud de distribución eritrocitaria (ADE)



El ADE es un índice de la variación en el tamaño de los glóbulos rojos.

ADE = Coeficiente de variación porcentual del VCM

ADE = [Desviación estándar/VCM] x 100

ADE = 10 a 15 %

En la muestra del individuo normal el histograma es casi simétrico. El ADE se calcula directamente de la gráfica. Un ADE de más de 15% implica una población celular heterogénea, es decir anisocitosis.

Clasificación dependiente del volumen corpuscular medio [VCM]

Macrocítica

Deficiencia nutricional (B_{12} , folatos)

Mielodisplasia

Hemoglobinuria paroxística nocturna

Normocítica

Hemorrágica

Hemolítica

Ferropriva reciente

Microcítica

Ferropriva crónica

Talasemia

Sideroblástica

En un estudio realizado a pacientes anémicos atendidos en la Ciudad de México encontramos 41% casos con cifras de hemoglobina inferiores a 11 g/dL. Al clasificarlos sobre la base del VCM obtuvimos la distribución que a continuación se presenta:

Anemia < 11 g/dL	Hombres	Mujeres	%
Macrocítica (VCM > 100)	5	8	12
Normocítica (VCM 81–99)	28	37	65
Microcítica (VCM < 81)	10	12	23
Total	43	57	100

De acuerdo a estos datos, todas las variedades de anemia son más comunes en el sexo femenino. En nuestro medio, existe predominio de la anemia normocítica seguida de la microcítica, siendo más rara la macrocítica.

Al comparar estadísticamente las variables eritrocitarias en los diferentes tipos de anemia encontramos que no existen diferencias significativas en Hb ni Hto (> 0.05) mientras que CHCM (> 0.10) tiene una utilidad menor que el VCM (< 0.05) para clasificarlas.

Tipo de anemia	HB	HTO	CHCM	VCM
Macrocítica	8.6 (1.3)	26.7 (3.5)	32.5 (2.7)	115.9 (13.2)
Normocítica	9.2 (1.4)	27.4 (4.4)	33.1 (1.2)	99.2 (3.4)
Microcítica	9.2 (1.9)	29.1 (5.7)	31.7 (1.2)	71.3 (8.3)
P	ns	ns	> 0.10	< 0.05

La clasificación integral de anemia es un ejercicio clínico multifactorial en el que participan una serie de variables, particularmente las del laboratorio. Contar con la información completa es imprescindible para poder establecer el diagnóstico específico. Conviene integrar un grupo de estudios iniciales bajo el nombre de "Perfil de Anemia" para que, dependiendo de resultados sensibles y no invasivos, se establezca el diagnóstico inicial y la conducta más apropiada, ya sea tratar al paciente o realizar evaluaciones específicas para confirmar la etiología más precisa.

Para obtener el máximo beneficio de los estudios de laboratorio es indispensable que se evite el transfundir al paciente hasta que se hayan tomado las muestras.

La serie de estudios que consideramos como más útiles en este "Perfil" son: Hb, VCM, CMHC, ADE, revisión del frotis sanguíneo, reticulocitos, DHL, bilirrubina indirecta, coombs directo. Reporte interpretativo del frotis sanguíneo: morfología eritrocitaria: documenta la presencia de esferocitos, codocitos, drepanocitos, eliptocitos, acantocitos, dacriocitos, esquistocitos, esmatocitos, etc. Los datos de anisocitosis, macrocitosis, microcitosis e hipocromía tienen un interés secundario ya que previamente se cuantificaron en el analizador en forma exacta. Conclusiones: Se debe buscar punteado basófilo, corpúsculos de Howell Jolly, anillos de Cabot, presencia de hematozoarios.

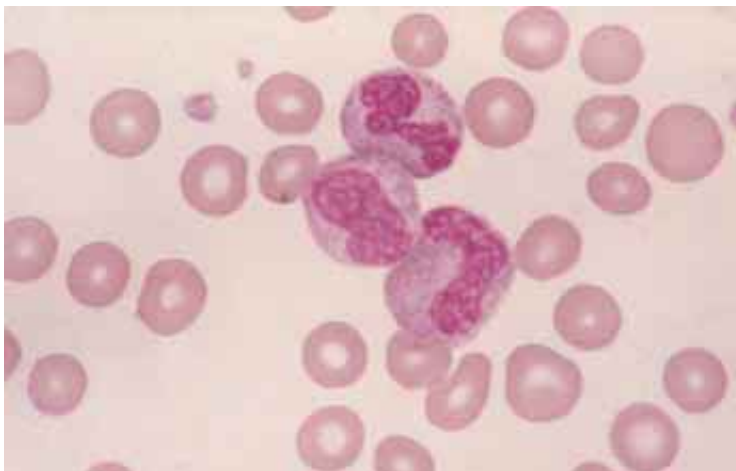


Microscopia de eritrocitos. Leeuwenhoek 1632-1723.

Dependiendo de los hallazgos se diagnostica y clasifica la anemia.

Se determina la cinética del hierro sérico si la anemia es microcítica o bien vitamina B₁₂ y folatos en caso de ser macrocítica. Se sugieren los estudios complementarios: Electroforesis Hb, médula ósea, etc.

- *Interpretación del perfil de anemia:* hemoglobina (Hb g/dL) Permite clasificar la intensidad de la anemia como leve (11 a 12), moderada (10 a 11) o severa (< 10).



Morfología eritrocitaria en el diagnóstico de anemia.

- *Volumen corpuscular medio (VCM fl)*: clasifica la anemia con base en el tamaño del eritrocito: en macrocítica (> 100), normocítica (81 a 99) o microcítica (< 80).
- *Concentración media de hemoglobina corpuscular (CMHC pg)*: establece si se trata de una anemia normocrómica (> 30) o hipocrómica (< 30)
- *Ancho de distribución eritrocitaria (ADE %)*: índice de anisocitosis, sobre el cual se puede establecer en forma porcentual si se trata de una población homogénea (< 15) o heterogénea (> 15) de eritrocitos.
- *Reticulocitos cuenta corregida %*:

$$\text{reticulocitos \%} \times (\text{hematócrito real}/45) \quad 45 = \text{Hto ideal.}$$
 Es un reflejo confiable de la eritropoyesis en la médula ósea, se considera que están incrementados a partir de 2%; se debe corregir la cuenta de eritrocitos sobre la base del hematócrito
- *Deshidrogenasa láctica (LDH) Bilirrubina indirecta (BI)*: la elevación de ambas establece la posibilidad de un cuadro hemolítico, predomina la LDH en los cuadros agudos mientras que en los cuadros más crónicos predomina la bilirrubina indirecta.
- *Coombs directo (CD)*: su positividad indica la participación inmunológica, se encuentra negativo en casos de hemólisis por defectos eritrocitarios ya sea enzimáticos (G6PDH), de membrana (esferocitosis) o de la molécula de hemoglobina (talasemia, drepanocitosis).

Criterio de clasificación:	Prueba de laboratorio:
Intensidad	Cifra de hemoglobina.
Tamaño del eritrocito	Volumen corpuscular medio.
Forma del eritrocito	Frotis de sangre periférica
Hemoglobina eritrocitaria	Concentración media de Hb corpuscular
Población celular	Histogramas y ADE
Presencia de hemólisis	LDH, bilirrubina indirecta
Participación inmunológica	Coombs directo
Actividad medular	Reticulocitos.

CASO CLÍNICO 1

Femenina de 35 años de edad con antecedente de Ca folicular de tiroides tratada por tiroidectomía y yodo radiactivo. Gesta 0, san-

grados menstruales abundantes por miomatosis uterina. Ha recibido transfusión previa. Presenta síndrome anémico caracterizado por palidez de mucosas, atrofia de papilas linguales, uñas quebradizas, astenia, adinamia. Se solicita "Perfil de Anemia".

Diagnóstico presuncional

Los mecanismos potencialmente involucrados en la anemia de esta paciente son:

1. Neoplasia
2. Yodo radiactivo
3. Hipotiroidismo
4. Hemorragia crónica
5. Mecanismo inmunológico por transfusión previa

Examen	Resultados	Límites de referencia
Hb	8.4 g/dL	*14-17
VCM	59 fl*	80-99
CMHC	17.8	*27-31
ADE	24%	11-15 *
Frotis	Anisocitosis +, Microcitosis 3 +, Hipocromía 3 +	
Reticulocitos	1%	1-2
DHL	129 U/L	92-193
B.I.	0.2 mg/dL	0.2-0.8
C.D.	Negativo	Negativo

Clasificación

Anemia microcítica, hipocrómica, severa (Hb < 10), población celular heterogénea, parcialmente regenerativa, sin hemólisis ni participación inmunológica. Exámenes adicionales: Pruebas de función tiroidea, hierro sérico y saturación de transferrina.

Examen	Resultados	Límites de referencia
Hierro	15 µg/dL	*37 - 145
Transferrina	204 µg/dL	160 - 356
% Saturación	7%	*20 - 45
Ferritina	11 µg/L	*20 - 120
T3	1.2 ng/mL	0.8 - 2.2
T4	6.8 µg/dL	4.5-12
TSH	4.5 µUI/mL	0.35-5
Colesterol	159 mg/dL	150-220

Se consideró que la deficiencia de hierro por sangrado crónico es el factor más importante a considerar; se puede descartar hemólisis. La función tiroidea se encuentra dentro de límites normales.

Para lograr la recuperación de las cifras de hemoglobina se administraron soluciones inyectables de hierro dextrán IV y sulfato ferroso VO (BID) en cápsulas de liberación prolongada; se citó en un mes para evaluación. Se obtuvo una cifra de 10 g/dL de hemoglobina, reticulocitos 15% y un ADE de 28%. La anisocitosis se intensificó por el surgimiento de una nueva población de eritrocitos normocíticos. La paciente fue dada de alta a los 2 meses de evolución con una cifra de 13 g/dL de hemoglobina, reticulocitos de 8% y un ADE normalizado en 13%. En la consulta ginecológica se logró una normalización de las menstruaciones.

CASO CLÍNICO 2

Paciente femenina de 35 años de edad, medio socioeconómico bajo, multiparidad gesta VI, para VI. Padecimiento desencadenado durante la última gestación la cual no tuvo control prenatal, manifestado por palidez intensa y disnea de medianos esfuerzos. En el posparto inmediato ameritó transfusión. A la exploración física en el puerperio mediato se encontraron mucosas intensamente pálidas, atrofia de papilas linguales, soplo sistólico funcional plurifocal, no existen adenomegalias ni hepatosplenomegalia.

Diagnóstico presuncional

Los mecanismos potencialmente involucrados en la anemia de esta paciente son:

1. Desnutrición
2. Hemorragia
3. Isoinmunización

Perfil de anemia

Examen	Resultados	Límites de referencia
Hb	6.5 g/dL	*14-17
VCM	125 fl	80-99*
CMHC	30	27-31
ADE	22%	11-15*
Frotis	anisocitosis +,	macrocitosis 3 +
Reticulocitos	2%	1-2
DHL	190 U/L	92-193*
B.I.	0.7 mg/dL	0.2-0.8
C.D.	Negativo	Negativo

Clasificación

Anemia macrocítica, normocrómica, severa (Hb < 10), población celular heterogénea, parcialmente regenerativa, sin hemólisis ni participación inmunológica. Exámenes recomendados: Determinación de folatos, B₁₂, ferritina.

Resultados adicionales

Exámenes	Resultado	Límites de referencia
Ácido fólico	0.9 µg/L	*2.0 - 20
Vitamina B ₁₂	200 ng/L	190 - 765
Ferritina	21 µg/L	20 - 120

Diagnóstico

La paciente tiene deficiencias múltiples, sin embargo su anemia macrocítica se explica fundamentalmente por la deficiencia de folatos. En la anemia megaloblástica por deficiencia de vitamina B₁₂, adicionalmente puede existir datos de hemólisis, habitualmente se asocian a cifras intensamente elevadas de LDH e hiperbilirrubinemia indirecta. Sin embargo estos datos no se observaron en esta paciente. Al administrarle folatos y B₁₂, surgió una población microcítica la cual se correlacionó con deficiencia de hierro. Al administrarse este último se logró llevar a la paciente a la normalidad.

Correlacionar el VCM con el ADE es extremadamente útil para establecer el diagnóstico presuncional de la anemia:

DIAGNÓSTICO DE ANEMIA CON BASE EN LA POBLACIÓN CELULAR

Anemia	Homogénea	Heterogénea
Macrocítica	Aplasia	MO Folatos/B12
	Mielodisplasia	Hemólisis inmune
Normocítica	Sano	Quimioterapia, LGC
	Hemorrágica aguda	LLC, HbS, HbC
Microcítica	Talasemia	Ferropriva
	Esferocitosis sideroblástica	

LGC=Leucemia granulocítica crónica

LLC=Leucemia linfocítica crónica

A los dos datos iniciales (VCM y ADE) se suman las otras variables para afinar el diagnóstico:

EVALUACIÓN DE LA ANEMIA POR LABORATORIO

Exámenes adicionales

Los exámenes que se puede necesitar en forma complementaria dependen del tipo de anemia que se haya encontrado y de los hallazgos iniciales.



Anemia no es sinónimo de transfusión.

Anemias macrocíticas

Requieren de la cuantificación de folatos y de B₁₂; en caso de que estos sean normales, debe sospecharse una mielodisplasia la que se deber estudiar por medio del aspirado de médula ósea.

ANEMIAS	MACROCÍTICAS	Hb	VCM	CMH	ADE	RET	LDH	BI	CD
Megaloblásticas	B 12 / Ac. Fólico	D	A	A	A	D	A	A	N
Mielodisplasia	Daño en MO	D	A	N	N	D	A	N	N
Hemólisis Inmune	Linfoma, LES, HPN	D	A	N	A	A	A	A	A
ANEMIAS	NORMOCÍTICAS	Hb	VCM	CMH	ADE	RET	LDH	BI	CD
Hemorragia	Ferropriva reciente	D	N	N	N	A	N	N	N
Hemólisis	HbS, HbC, LGC, LLC, QTx	D	N	N	A	A	A	A	N
ANEMIAS	MICROCÍTICAS	Hb	VCM	CMH	ADE	RET	LDH	BI	CD
Ferropriva	Severa	D	D	D	A	N	N	N	N
Hemólisis	Talasemia	D	D	D	N	A	A	A	N
Hemólisis	Esferocitosis	D	D	N	N	A	N	N	N
Intoxicación Plomo	Sideroblástica	D	D	D	A	N	A	A	N
A = Aumentada o anormal N = Normal D = Disminuida									

Anemias normocíticas

Coombs positivos: se deber realizar el Coombs a 4, 22 y 37 grados centígrados, anticuerpos antinucleares y células LE. Las pruebas de Ham y Sucrosa son útiles para el diagnóstico de HPN. Electroforesis de proteínas, IgG, IgA, IgM, IgE, C3, C4, CH-50. Si se sospecha linfoma también deberá evaluarse con biopsia de médula ósea (mielograma y biopsia de hueso) de preferencia en crestas iliacas, con aguja de Jamshidi.

Coombs negativos: hay que descartar la posibilidad de sangrado oculto en heces, hemosiderinuria y hematuria.

Anemias microcíticas sin anisocitosis: cuando la población celular es homogénea (ADE de 11 a 15%) conviene solicitar las determinaciones de hierro, saturación de la transferrina, ferritina. Si se sospecha una anemia sideroblástica se solicitará determinación de PPZ (protoporfirina zinc) y la cuantificación de los niveles de plomo en sangre.

Con anisocitosis: cuando la población celular es heterogénea (ADE > 15%) se debe sospechar talasemia, defecto de membrana o deficiencia de enzimas, debiéndose entonces realizar la electroforesis de hemoglobinas, inducción de drepanocitos y

fragilidad osmótica. Hay que revisar los antecedentes familiares de anemias hereditarias.

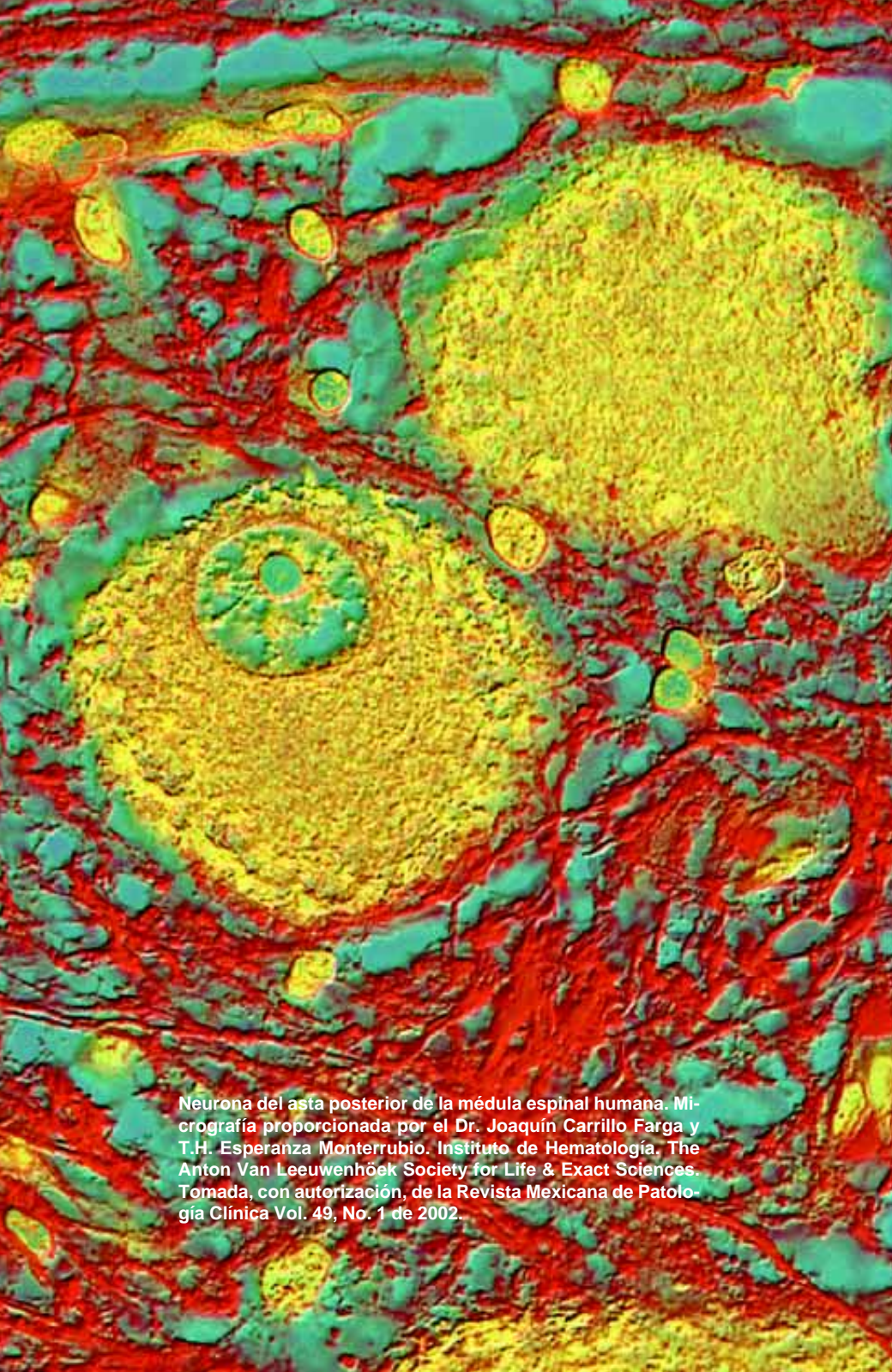
DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LAS ANEMIAS MICROCÍTICAS CON POBLACIÓN CELULAR HOMOGÉNEA (ADE < 15%)

CONDICIÓN	Fe	Transferrina	% Saturación	Ferritina
Deficiencia de hierro	D	A	D	D
Inflamación crónica	D	D	D	A
Sideroblástica (plomo)	D	N	D	N
A = Aumentada o anormal N = Normal D = Disminuida				

CONCLUSIÓN

La biometría hemática (BH) es uno de los estudios que más se solicitan a los laboratorios clínicos. Tradicionalmente se interpreta con base en la hemoglobina y el hematócrito, apoyándose sobre todo en la morfología. En la actualidad con el advenimiento de los contadores electrónicos de células, la BH se ha hecho más confiable y rápida, ya que los parámetros que antes se calculaban por medio de fórmulas basadas en variables poco precisas (número de eritrocitos) se han tornado sumamente reproducibles. El surgimiento de los histogramas y variables como el VCM y ADE han llevado a nuevas formas de clasificar la anemia. Los histogramas y los cálculos matemáticos difícilmente desplazarán la morfología, más bien la complementarán. Corresponde a los médicos el aprovecharlos en beneficio de sus pacientes.

“Anemia no es sinónimo de transfusión”. La anemia es uno de los problemas que con mayor frecuencia encontramos en la clínica y sin embargo no siempre recibe la atención adecuada, ni el tratamiento correcto. El síndrome anémico es un problema multifactorial que debe ser comprendido integralmente en todo su esquema fisiopatológico desde la eritropoyesis hasta la hemólisis. El objetivo de este trabajo es demostrar que no basta con hacer una biometría hemática y decidir si se administran hematínicos o se transfunde al paciente. Es básico contar con más información para hacer el diagnóstico oportuno con el tratamiento específico.



Neurona del asta posterior de la médula espinal humana. Micrografía proporcionada por el Dr. Joaquín Carrillo Farga y T.H. Esperanza Monterrubio. Instituto de Hematología, The Anton Van Leeuwenhoek Society for Life & Exact Sciences. Tomada, con autorización, de la Revista Mexicana de Patología Clínica Vol. 49, No. 1 de 2002.