

ARTÍCULOS ORIGINALES

**Comportamiento de algunas variables hematológicas y bioquímicas en la anemia de la enfermedad crónica**

*Behavior of some hematological and biochemical variables in anemia of chronic disease*

Dra. Elsie María González Vidal <sup>I</sup>; Lic. Lianis Graciela Revé Salas <sup>I</sup>; Lic. María del Carmen Betancourt Rodríguez <sup>II</sup>

I Especialista de I Grado de Bioquímica Clínica. Especialista de II Grado de Laboratorio Clínico. Máster en Enfermedades Infecciosas. Profesor Auxiliar. Hospital Oncológico Provincial Marie Curie. Camagüey, Cuba. gvelsie@finlay.cmw.sld.cu

II Licenciadas en Tecnología de la Salud. Hospital Oncológico Provincial Marie Curie. Camagüey, Cuba.

II Licenciadas en Tecnología de la Salud. Camagüey, Cuba.

**RESUMEN**

**Fundamento:** se estudiaron 56 pacientes mayores de 56 años con el diagnóstico de anemia de la enfermedad crónica, distribuidos en dos grupos. El primero (23 pacientes) diagnosticados con anemia de la enfermedad crónica y anemia ferropénica, y el segundo (33

pacientes) diagnosticados con anemia de la enfermedad crónica. **Objetivo:** evaluar el comportamiento de algunas variables hematológicas y bioquímicas en ambos grupos para determinar su utilidad en la diferenciación de ambas modalidades dentro de este tipo de anemia. **Método:** se estudiaron variables hematológicas cualitativas que se analizaron estadísticamente mediante la prueba de Chi cuadrado y las cuantitativas, así como a los parámetros bioquímicos se le aplicó la prueba de la varianza para la comparación de ambos grupos. Se determinó el coeficiente de correlación lineal para comparar la determinación del hierro sérico como variable dependiente con las variables cuantitativas hematológicas y bioquímicas. **Resultados:** en el caso de las variables bioquímicas no se observaron grados de significación en su determinación. Aunque el tamaño de la muestra evaluada fue pequeña, en el trabajo se ha demostrado la utilidad de una variable bioquímica como lo es la determinación de la enzima Láctico deshidrogenasa y las variables hematológicas para realizar la diferenciación entre la anemia de la enfermedad crónica asociada a la anemia ferropénica moderada o severa y la no asociada a la anemia ferropénica. **Conclusiones:** el resultado del análisis de regresión lineal múltiple de las variables hematológicas y bioquímicas cuantitativas, demostró la elevada correlación

## ARTÍCULOS ORIGINALES

entre la disminución del hierro sérico y el aumento del nivel sérico de las lácticas deshidrogenasas. Nuevas líneas de investigación deberán ser desarrolladas en los próximos años para esclarecer situaciones referentes a la diferenciación diagnóstica de diferentes enfermedades clínicas, lo cual resulta imprescindible desde el punto de vista médico, ya que esto determina la conducta terapéutica a seleccionar, como en el caso de nuestra investigación.

**DeSC:** ANEMIA FERROPÉNICA; ENFERMEDAD CRÓNICA; FACTORES EPIDEMIOLÓGICOS; BIOQUÍMICA; ADULTO.

**ABSTRACT**

**Background:** anemia of chronic disease or chronic processes is a multifactorial disease that often coexists with iron deficiency, because of difficulty in iron reuse. It is the second most common cause of anemia in the world only surpassed by iron deficiency. **Objective:** to evaluate the behavior of hematological and biochemical variables in both groups to determine their usefulness in the differentiation of both modalities within this type of anemia. **Method:** qualitative hematological variables were statistically analyzed using chi-squared test and as well as the quantitative ones also were studied, to biochemical parameters were applied the test of variance for the comparison of both groups. Linear correlation coefficient was established to compare the determination

of serumal iron as dependent variable with hematological and biochemical variables.

**Results:** in the case of biochemical variables there were no degrees of significance in its determination. Although the evaluated sample size was small, in this research was showed the usefulness of a biochemical variable as the determination of the lactic dehydrogenase enzyme and hematological variables to carry out the differentiation between anemia of chronic disease associated with mild or severe iron deficiency and the one no associated with iron deficiency. **Conclusions:** the result of multiple linear regression analysis of quantitative hematological and biochemical variables demonstrated a high correlation between the decrease of serumal iron and the increase of serumal level of lactic dehydrogenase enzymes. New lines of research should be developed in the coming years to clarify situations related to diagnostic differentiation of various clinical diseases, which is essential from the medical point of view, because this determines the therapeutic behavior selection, as in the case of our research.

**DeSC:** ANEMIA, IRON-DEFICIENCY; CHRONIC DISEASE; EPIDEMIOLOGIC FACTORS; BIOCHEMISTRY; ADULT.

**INTRODUCCIÓN**

La anemia de la enfermedad crónica (AEC) o de los procesos crónicos, es una enfermedad

## ARTÍCULOS ORIGINALES

multifactorial que a menudo coexiste con deficiencia de hierro, (aunque no necesariamente), por dificultad en la reutilización del hierro. Constituye la segunda causa mas frecuente de anemia en todo el mundo solo superada por la ferropenia.<sup>1</sup> En las etapas iniciales, morfológicamente, es una anemia normocítica, pero con el decursar del proceso, se convierte en microcítica.<sup>1,2</sup>

Las causas de la AEC se asocian con enfermedades subyacentes que la condicionan, dentro de ellas se encuentran las sepsis, las enfermedades inflamatorias y las neoplasias malignas, aunque también se describen, las enfermedades renales y endocrinas que se agrupan en una serie de anemias denominadas anemias hipoproliferativas, dentro de la clasificación de la AEC.<sup>2,3</sup> Las neoplasias per se producen anemias, a través de la generación de citocinas como las IL-1, IFN-gamma y la TNF-alfa. Este estado se caracteriza por depresión de la eritropoyesis, mala utilización del hierro almacenado, acortamiento de la vida de los hematíes, (o sea, cierto grado de hemólisis) e inadecuada producción de eritropoyetina recombinante endógena) EPO con respecto a la anemia. Además en los pacientes con neoplasias, la anemia es un efecto casi inevitable de la poliquimioterapia, que incluye fármacos con un gran efecto renal de toxicidad, además de la mielosupresión. Pero además la radioterapia

produce hipoxia tisular. De ahí que en la AEC se ha propuesto la administración de la EPO para tratar de mejorar la eritropoyesis y la anemia en pacientes con neoplasias, intentando neutralizar los efectos mielosupresores de la poliquimioterapia o buscando mejorar la oxigenación tisular en el caso de la radioterapia. Sus defensores además intentan disminuir el uso de hemoderivados y de transfusiones en general, así como sus efectos secundarios.<sup>3,4</sup>

Se han ensayado otros agentes eritropoyéticos para el tratamiento de la AEC, como son la darbopoyetina, con mayor actividad biológica que la eritropoyetina, diferenciándose desde el punto de vista de su estructura química por la secuencia de aminoácidos y la mayor cantidad de ácido siálico, y la CERA (*Continuous Erythropoietin Receptor Activador*), el cual es una EPO beta modificada, mediante la adición de polietileglicol.

El diagnóstico de la AEC se determina por los antecedentes de la enfermedad subyacente, la morfología en la sangre periférica, y por los estudios hematológicos y séricos que exploran el metabolismo del hierro. Se plantea que dentro de los estudios ferrocinéticas, la determinación de ferritina sérica (FS)<sup>3-5</sup> puede descartar la concomitancia de la deficiencia de hierro severa con la AEC, ya que si el nivel sérico de FS se conserva por encima de 100 ng/ml, se plantea que la AEC no está asociada

**ARTÍCULOS ORIGINALES**

a un déficit severo de hierro pero si el nivel desciende de 100 ng/ml, <sup>5</sup> se sugiere que la deficiencia de hierro se asocia a la AEC; situación que es determinante a la hora de tomar una conducta terapéutica, ya que la AEC responde a la administración parenteral de eritropoyetina recombinante (EPO). Sin embargo, la FS es una prueba que puede estar falsamente aumentada ya que es un reactante de la fase aguda, proteína que aumenta en sangre durante la inflamación.<sup>6</sup>

Se describe igualmente el receptor de transferrina en suero para lograr una diferenciación entre la AEC y la deficiencia severa de hierro. El medulograma no muestra anormalidades significativas en esta enfermedad, excepto que el hierro en la médula, se encuentra normal o aumentado.<sup>6-8</sup>

En el hospital oncológico Marie Curie, la AEC es un diagnóstico que se plantea cotidianamente y que resulta importante en aras de la conducta terapéutica que debe asumirse (transfusiones de sangre o EPO), se presentan en este trabajo resultados preliminares de algunos parámetros hematológicos y bioquímicos en un grupo de pacientes.

El objetivo de la investigación es evaluar algunas variables hematológicas y bioquímicas en pacientes diagnosticados con AEC y en pacientes diagnosticados con AF moderada o severa asociada a AEC.

**MÉTODOS**

Se realizó un estudio prospectivo en pacientes con AEC, atendidos en el Hospital Provincial Oncológico Madame Curie desde julio de 2010 a diciembre del mismo año. El universo fue integrado por 200 pacientes mayores de 25 años que se les realizó el registro estadístico que los clasifica como inscriptos esta institución. La muestra estuvo conformada por 56 pacientes que asistieron al servicio de urgencias y al servicio de medicina oncológica de esta entidad asistencial, por valores de hemoglobina menores de 100 g/l en los hemogramas. El criterio de inclusión de la muestra fue no haberse transfundido en los últimos seis meses previos al estudio. Fueron seleccionados previa revisión de la historia clínica, de la realización de encuestas personales y de obtener el consentimiento informado. Estos pacientes se distribuyeron en dos grupos según el siguiente criterio: grupo uno (G1): pacientes diagnosticados con AEC con cifras de hemoglobina menores de 100 g/L y de hierro sérico menor de 9  $\mu\text{mol/L}$  y un grupo dos (G2): pacientes diagnosticados con AEC con cifras de hemoglobina menores de 100g/L y con hierro sérico mayor de 9 $\mu\text{mol/l}$ .

A todos los pacientes se le determinaron las siguientes variables: estudio de sangre periférica, determinación sérica de LDH (láctico deshidrogenada), FAL (fosfatasa alcalina),

conteo de reticulocitos, conteo de plaquetas. Las variables bioquímicas se realizaron en un equipo automatizado autoanalizador químico-clínico modelo ELIMAT. Se emplearon los kits comerciales de la HELFA Diagnóstica y de QUIMEFA, elaborados por la industria farmacéutica cubana.<sup>9</sup>

El recuento de las plaquetas se realizó por el método convencional de Brecher con el reactivo de oxalato de amonio al 1 %, se realizó el recuento celular en hemocitómetro con cuadrulado de Neubauer. El conteo de reticulocitos se efectuó mediante una coloración supravital (el azul brillante cresil) según lo descrito en el Manual de Procedimientos de la especialidad de Laboratorio Clínico y según las Buenas Prácticas del CECMED (Centro de Estudios Clínicos y Medicamentos). Los valores de referencia de Laboratorio Clínico mencionados se ajustan al Sistema Internacional de Unidades adoptado por nuestro Sistema Nacional de Salud, los cuales han sido validados a través de los estándares de Metrología, Normalización y control de calidad vigentes en la actualidad.<sup>10</sup>

El estudio de la sangre periférica se realizó en un microscopio Olympus y con la coloración convencional de Giemsa, según lo establecido por las normas de las Buenas Prácticas de Laboratorio.<sup>10</sup>

De las historias clínicas y de las encuestas individuales se obtuvo la siguiente información: edad, fecha y números de transfusiones, resultado de hemoglobina y de la determinación de hierro sérico previos al estudio. Se elaboró una base de datos en el programa Microsoft Office Access. Se calculó la media y la DS (desviación estándar) de cada una de las variables cuantitativas. Las comparaciones entre los grupos se realizaron por medio de la prueba de análisis de la varianza (promedio de las desviaciones de cada valor respecto a su media aritmética) ANOVA I, para las variables cuantitativas. Mediante un análisis de regresión lineal múltiple (Pearson).<sup>11</sup> Se determinó el coeficiente de correlación entre el hierro sérico como variable dependiente y las variables cuantitativas hematológicas y bioquímicas.<sup>11-13</sup> Para la variable cualitativa (extendido de sangre periférica) se utilizó la prueba de distribución aproximada de frecuencias Chi cuadrado. Se utilizó el programa estadístico SPSS versión 15. El nivel de significación escogido para todos los análisis fue  $p < 0,05$ . Se consideraron también aquellos valores con  $p < 0,10$  como tendencia a la significación, en los grupos de comparación el tamaño de la muestra fue pequeña.

## ARTÍCULOS ORIGINALES

**RESULTADOS**

Se evaluaron 56 pacientes adultos con AEC. De los 23 pacientes del G1, 20 pacientes resultaron femeninos y tres masculinos. De los 33 pacientes del G2, resultaron ser femeninos 21 pacientes y masculinos resultaron ser 12 pacientes. Hubo predominio del sexo femenino en ambos grupos. Se observaron diferencias significativas para la edad entre los grupos: G1 = 37 +/- 4 cuatro y G2 = 54 +/-siete (p 0,05). (Tabla 1)

**Tabla 1. Comparación entre grupos y resultados de las variables bioquímicas**

Grupo	Variable bioquímica	LDH 365 U/ L	FAL 234 U/L
Grupo G1 (23 pacientes)		430	231
G2 (33 pacientes)		379	238
Nivel de significación		P<0,05	P<0,05

El análisis de la varianza de las variables hematológicas cuantitativas (conteo de reticulocitos y recuento de plaquetas) y de las variables bioquímicas (LDH y FAL) entre los dos grupos se presenta en las tablas uno y dos. En el caso de las variables bioquímicas, la FAL no mostró ningún grado de significación en ninguno de los grupos y la LDH se comportó con una tendencia a la significación en el G1, (de ahí que se obtuvo una p menor de 0,10, considerada estadísticamente). Las

variables hematológicas presentaron diferencias significativas igualmente en el G1, particularmente el conteo de reticulocitos que se mostró por debajo de las cifras normales establecidas según el Sistema Internacional de Unidades y los Manuales de Procedimientos, al igual que los recuentos plaquetarios los cuales se encontraron aumentados en números (trombocitosis). (Tabla 2)

**Tabla 2. Comparación entre grupos y resultados de las variables hematológicas**

Grupo / Variable hematológica	Conteo de reticulocitos 8x10	Recuento de plaquetas 160000xm m
Grupo 1 (23 pacientes)	3	230
GRUPO 2 (33 pacientes)	10	150
Nivel de significación	P<0,05	P<0,05

Con respecto al análisis de regresión lineal múltiple mediante el coeficiente de correlación (Pearson), se tomó como variable dependiente el hierro sérico. Se encontró correlación negativa significativa para la fosfatasa alcalina (P=0,000) y para las variables hematológicas cuantitativas (conteo de reticulocitos p = 0,000 y conteo de plaquetas p = 0,001) y una elevada significación con correlación positiva para la

## ARTÍCULOS ORIGINALES

LDH (  $p = 0,062$ ) con respecto a la variable dependiente ( hierro sérico), comportándose de la siguiente forma: a medida que disminuyen los niveles de hierro sérico, aumentan los niveles séricos de la enzima LDH. (Tabla 3)

**Tabla 3. Análisis de regresión lineal de las variables cuantitativas en ambos grupos de pacientes**

Grupos/ Coeficiente de correlación	Conteo de reticulocitos	Recuento de plaquetas	LDH	FAL
Grupo 1	0,22	0,21	0,998	0,18
Grupo 2	0,19	0,15	0,989	0,14
Nivel de Significación	$P = 0,000$	$P = 0,001$	$P = 0,062$	$P=0$

Se muestran diferencias significativas entre ambos grupos, ya que la distribución de frecuencias observada y esperada de acuerdo a los grados de libertad establecidos en el procedimiento estadístico, mostró en el grupo 1 el predominio de la microcitosis morfológicamente, mientras que en el grupo 2 prevaleció la normocitosis. El Chi cuadrado calculado mostró una diferencia significativa en la distribución. (Tabla 4)

**Tabla 4. Comparación entre ambos grupos de pacientes en base a la clasificación morfológica**

Grupo/ Clasificación morfológica	Normocítica	Microcítica	T
Grupo 1	3	20	23
Grupo 2	29	4	33
<b>Total</b>	<b>32</b>	<b>24</b>	<b>56</b>

## DISCUSIÓN

En el 2009 Estrada del Cueto, et al,<sup>14</sup> publicaron sus experiencias en un estudio de la anemia, en el cual relacionaba la diferencia de hierro con otras anemias macrocíticas y normocíticas, se evaluó igualmente el comportamiento de diversos parámetros séricos y hematológicos.<sup>14</sup> Las diferencias significativas que se obtuvieron con respecto a la edad entre ambos grupos responden al predominio del sexo femenino en ambos grupos, ya que en este sexo el diagnóstico más frecuente dentro de la localización oncológica, es la neoplasia ginecológica, particularmente la del cérvix uterino, una de las primeras causas de morbilidad en localización en el sexo femenino en nuestro país y la provincia de Camagüey, así como la responsable de la AEC, por la existencia de metrorragias, lo que posibilita la asociación de la AEC con la

## ARTÍCULOS ORIGINALES

deficiencia de hierro por pérdida aguda de sangre.<sup>15</sup>

Las diferencias significativas que se encontraron con el recuento de plaquetas entre los dos grupos, se corresponden con los resultados señalados por otros estudios, ya que se ha demostrado que por mecanismos fisiopatológicos no conocidos o no explicados en la actualidad, cuando existe ferropenia de cualquier causa va a persistir la trombocitosis.<sup>15, 16</sup> Con respecto al conteo de reticulocitos, la cifras obtenidas por debajo de los valores de referencia ( $3 \times 10^{-3}$ ) se corresponde fisiopatológicamente a la baja respuesta o estimulación del órgano hematopoyético central (médula ósea) a la formación de precursores eritroides, lo cual coincide con otros autores.

Los pacientes con tumores malignos como manifestación paraneoplásica (síntomas que se producen en localizaciones distantes de un tumor o de sus metástasis), pueden presentar AEC, leucocitosis, trombocitosis, eosinofilia, basofilia y reticulocitopenia, debido a secreción por el tumor de sustancias que simulan o bloquean las señales endocrinas normales para el desarrollo de la línea hematológica y la generación de anticuerpos, que causan una reacción cruzada con receptores o líneas celulares.<sup>16</sup>

Con respecto a las variables bioquímicas al hacer la comparación entre los dos grupos

mediante el estadígrafo prueba de la varianza, la no tendencia a la significación en la variable FAL se debe de acuerdo a lo revisado, por una parte al ser esta un marcador de colestasis, relacionado con las enfermedades de las vías biliares intra y extrahepáticas y con las enfermedades óseas sin una relación directa con procesos hematológicos por disminución eritrocitarias, y por otra parte, este resultado puede estar influido por el tamaño de la muestra evaluada, que se corresponde con un tamaño pequeño.<sup>17</sup> La determinación sérica de la enzima LDH sin embargo, con su tendencia a la significación, constituyen un hallazgo importante, ya que este marcador es útil desde el punto de vista evolutivo en neoplasias del pulmón, linfomas y leucemias, así como anemias megaloblásticas y enfermedades cardíacas. No se encontró en la bibliografía revisada la descripción de la elevación de los valores de referencia en la AEC.<sup>17,18</sup>

El valor de correlación negativa significativa a través de la regresión lineal múltiple para la FAL y para las variables cuantitativas hematológicas evaluadas, no tienen semiológicamente ninguna relación con la variable dependiente utilizada (el hierro sérico), lo cual coincide con lo revisado por otros autores. Sin embargo, la elevada correlación obtenida en el estudio sobre el hierro sérico y la LDH, constituyen un resultado importante.

**ARTÍCULOS ORIGINALES**

El predominio de la microcitosis morfológicamente en la sangre periférica de la AEC concomitante con la AF, coinciden con lo reportado por otros autores.<sup>19</sup>

**CONCLUSIONES**

Se demostró la utilidad de una variable bioquímica como lo es la determinación de la LDH y las variables hematológicas, conteo de reticulocitos y recuento de plaquetas, para realizar la diferenciación entre la AEC asociada a la AF moderada o severa y la AEC no asociada a la AF.

El resultado del análisis de regresión lineal múltiple de las variables hematológicas y bioquímicas cuantitativas, demostró la elevada correlación entre la disminución del hierro sérico y el aumento del nivel sérico de la LDH. Nuevas líneas de investigación deberán ser desarrolladas en los próximos años para esclarecer situaciones referentes a la diferenciación diagnóstica de diferentes enfermedades clínicas, lo cual resulta imprescindible desde el punto de vista médico, ya que determina la conducta terapéutica a seleccionar.

**REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Bickv RL. Hematology: Clinical and laboratory practice. 3th ed. ST Louis: Mosby; 2009.
2. Brigden ML. Microcytosis in adults: why it is important to consider a spectrum of causes. *Lab Med Intern.* 2009;15:23-7.
3. Fernández Rañuda JM. Terapia en Oncohematología. 3ed. Madrid: Editorial Elsevier; 2008.
4. Ponka PF, Beaumont CH, Richardson DJ. Function and regulation of Transferrin and Ferritin. *S Hematol.* 2009;35:35-54.
5. Beguin YL, Clemon GK, Poutrakul PS. Quantitative assesment of erythropoiesis and functional classification of anemia based on measurement of serum transferrine receptor and erythropoietin. *Blood.* 2009;81:1067-76.
6. Steigmann O. Uso clínico de la eritropoyetina y otros factores hematopoyéticos en Oncohematología. 3 ed. Madrid: Editorial Elsevier; 2009.
7. Cazzola MS, Beguin YJ. Once weekly epoetin beta is highly effective in treating anaemic patient with malignancy and defective erythropoietin production. *Br J Haematol.* 2009;122:386-93.
8. Organización Mundial de la Salud. El uso clínico de la sangre. 2 ed. Ginebra: 2009.
9. Morejón M. Las buenas prácticas aplicadas al laboratorio clínico en cuba (CECMED). La Habana: Editorial Sociedades Científicas; 2010.

ARTÍCULOS ORIGINALES

10. Rodríguez G. Metodología de la Investigación cualitativa. 2 ed. Ciudad de la Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2008.
11. Artilés L. Metodología de la investigación para las ciencias de la salud. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2009.
12. Bayarre H. Estadística Inferencial. 2 ed. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2008.
13. Estrada del Cueto M. Análisis de algunas variables hematológicas, bioquímicas y clínicas en la anemia drepanocítica. Resultados preliminares. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 2010 Ago 26; (2):40-9.
14. Sectorial Provincial de Salud Pública de Camagüey. Registro Provincial de Cáncer. Camagüey: MINSAP, Departamento de Estadísticas; 2011.
15. Ponka PA. Tissue-specific regulation of iron metabolism and heme synthesis. Distinct control mechanism in erythroid cell. Blood. 2008;89:1-25.
16. Gambino RF. Elevated serum alkaline phosphatase in liver diseases. Lab Medica. 2009;347:284-9.
17. Kato GJ, Mc Gowan V, Machado RF, Little JA, Taylor VI, Gelsin H, et al. Lactate dehydrogenase as a biomarker of anemia. Blood. 2009;107:2279-85.
18. Wick M, Lehman P. Biochemistry proof in iron metabolism. Diagnosis of anemia. Clinical Haematology. 2009; 36:1759-92.
19. Sachar DB. Liver diseases and the clinical Laboratory. Clin Chem. 2008;43:8-12.

Recibido: 15 de marzo de 2012

Aprobado: 25 de marzo de 2012