

## ANEMIA

La anemia es un signo clínico, es una manifestación de la enfermedad del paciente. Siempre existe una etiología para la anemia y para su tratamiento debemos encontrar la causa. Se define a la anemia como la disminución en la masa eritrocitaria. Esta disminución de los eritrocitos circulantes ocasiona una disminución del aporte de oxígeno a los tejidos, resultando en hipoxia tisular. Las anemias se clasifican según su intensidad, según la capacidad de respuesta de la médula ósea y según al tamaño de los eritrocitos y contenido de hemoglobina de los eritrocitos.

### CLASIFICACIÓN DE LA ANEMIA

#### 1. Intensidad

Las manifestaciones clínicas de la anemia en los gatos y perros incluyen mucosas pálidas o ictericas, letargia, intolerancia al ejercicio, pica, disminución de la actividad, taquicardia y aumento del choque precordial. Los signos clínicos pueden ser agudos o crónicos y variables en cuanto a la severidad. Clínicamente las anemias se clasifican en base al hematocrito. El grado o intensidad de la anemia generalmente orienta en cuanto a la causa, el sangrado o la hemólisis producen anemias severas.

Grado	Perro	Gato
Leve	30-36	20-24
Moderada	18-29	15-19
Severa	↓18	↓14

En cuanto al curso clínico las anemias pueden presentarse de manera aguda o crónica. Si un paciente presenta una anemia severa y sus signos clínicos son leves, es correcto orientarse hacia una anemia de curso crónico, ya los mecanismos compensatorios se han puesto en marcha y por lo tanto los signos clínicos van a ser moderados. En este caso también podemos descartar la anemia de la enfermedad crónica ya que nunca es severa, en todos los casos será leve a moderada. Entonces este paciente podría tener una anemia por un desorden en la médula ósea, anemia de la insuficiencia renal o anemia por pérdida crónica de sangre.

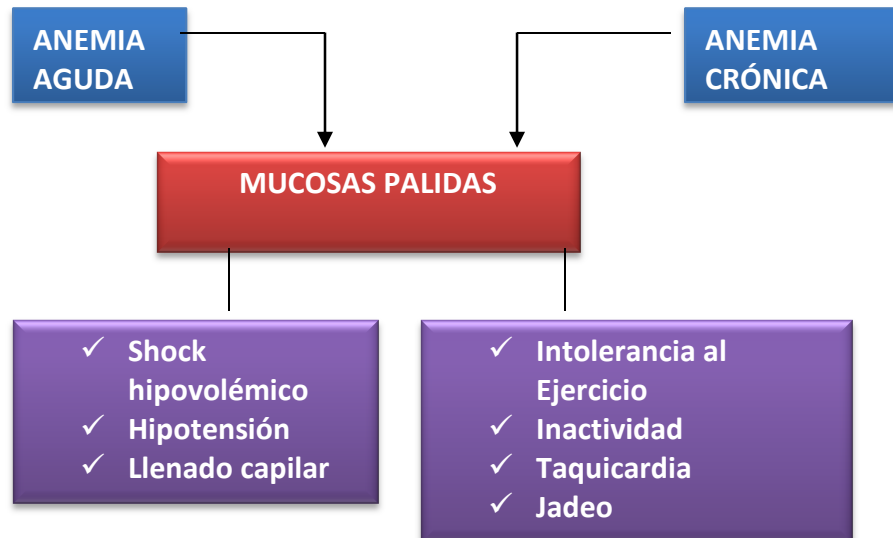
Siempre que se evalúa un paciente con anemia se debe observar cuidadosamente el plasma por la presencia de ictericia, hemólisis y se deben medir las proteínas

plasmáticas con el refractómetro. El tubo con sangre debe ser cuidadosamente inspeccionado por la presencia de autoaglutinación.

---

**Signos clínicos más frecuentes de las anemias**

---



## 2. Grado de respuesta de la médula ósea

Una vez que establecemos que el paciente está anémico se debe determinar si la anemia es regenerativa o no regenerativa. Para diferenciar estos dos grupos se utiliza el índice de reticulocitos. Este índice indica el grado de respuesta de la médula ósea. Un índice de reticulocitos elevado corresponde a las anemias regenerativas, y está indicando que indica que la médula está liberando células jóvenes ante el estímulo de la hipoxia. Morfológicamente estos eritrocitos jóvenes son células inmaduras. Morfológicamente son más grandes que los eritrocitos maduros y presentan aún ribosomas con ARN y menor cantidad de hemoglobina, por lo tanto la anemia en este caso es macrocítica hipocrómica, son células más grandes y que tienen menos hemoglobina. Estos reticulocitos se los denomina policromatófilos en la evaluación del frotis sanguíneo.

Las anemias regenerativas ocurren cuando hay pérdida de eritrocitos. Las pueden ser dos: hemorragias o hemólisis (destrucción de eritrocitos). La médula tiene una gran capacidad de regeneración y la anemia se produce cuando la pérdida de eritrocitos excede el grado de producción de la médula. El número de reticulocitos liberados a la

por la médula a la circulación se correlaciona con el grado efectivo de eritropoyesis en la médula ósea.

## **Determinación del grado de regeneración eritroide**

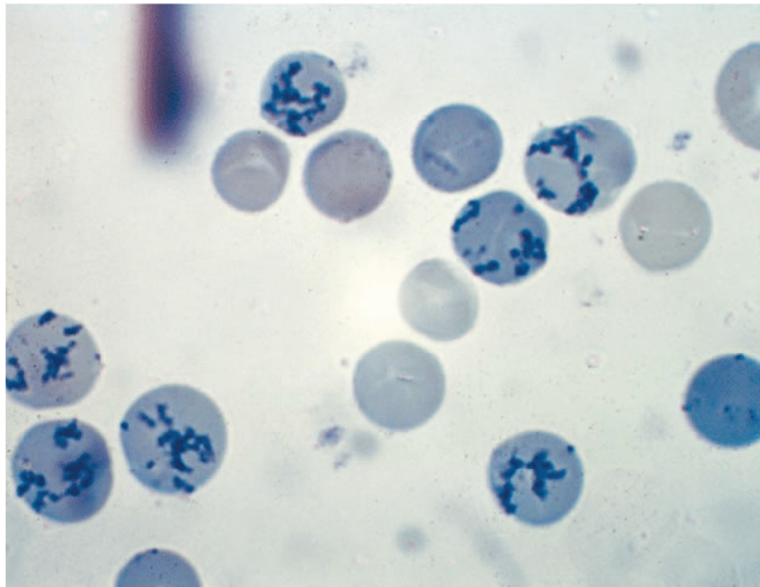
### **Indice de reticulocitos.**

La determinación de la cantidad de reticulocitos en sangre es un método que evalúa la respuesta de la médula ósea ante una anemia. Este parámetro se evalúa en conjunto con los cambios morfológicos hallados en el frotis sanguíneo, por ejemplo un paciente con un Índice de Reticulocitos de 10% y presencia de policromatófilos es un paciente con una anemia regenerativa.

En los caninos, los reticulocitos circulan en sangre durante 1 día y luego maduran a eritrocitos. Los reticulocitos felinos tienen una maduración lenta y por ello la interpretación del Índice de Reticulocitos en los gatos no es gran ayuda. En esta especie se pueden encontrar dos tipos de reticulocitos, los punteados que son los más maduros y que pueden estar en sangre por períodos prolongados y los agregados, que maduran en los punteados. En general se encuentran entre un 1.4 a 10.8% de reticulocitos punteados y 0.4 a 0.9 % de reticulocitos agregados.

#### **Técnica para la determinación de Índice de reticulocitos**

- ✓ Se coloca en un tubo de hemólisis 200 ul de sangre con anticoagulante y 200 ul de Azul Brillante de Cresilo
- ✓ Incubar a 37<sup>o</sup> durante 30 minutos.
- ✓ Realizar un frotis del material incubado, se deja secar y se lleva al microscopio.
- ✓ Contar 1000 células (eritrocitos y reticulocitos), los glóbulos rojos nucleados no se cuentan.
- ✓ Los reticulocitos se distinguen porque en estas células el colorante esta precipitado ya que se une al ARN.
- ✓ Luego se calcula el porcentaje. El valor obtenido se debe corregir en base al hematocrito y luego calcular el Índice de Reticulocitos



**Porcentaje de reticulocitos corregido** =  $\frac{\% \text{ reticulocitos} \times \text{Hematocrito del paciente}}{\text{Hematocrito normal ( 45\%)}}$

**Indice de reticulocitos** =  $\frac{\text{Porcentaje de reticulocitos corregido}}{\text{Lapso de vida de reticulocitos.}}$

Hematocrito	Lapso de vida esperado de los reticulocitos
45	1
35	1.5
25	2
15	2.5

### **Ejemplo**

Paciente con un porcentaje de reticulocitos de 7%, hematocrito 20%.

$$\text{Porcentaje de reticulocitos corregido} = \frac{7\% \times 20\%}{45\%}$$

$$\text{Porcentaje de reticulocitos corregido} = 3,1$$

$$\text{Indice de reticulocitos} = \frac{3,1}{2} = 1.1$$

### **ANEMIA REGENERATIVA**

En los animales normales la anemia producida por hemólisis o por hemorragia, es de tipo regenerativa ya que la médula ósea es capaz de responder a la hipoxia con liberación de reticulocitos a la circulación. Las anemias regenerativas se pueden producir por hemólisis o por sangrado.

## ANEMIA HEMOLÍTICA

Las **anemias hemolíticas** se producen por la destrucción de eritrocitos y esta destrucción puede ocurrir dentro de los vasos sanguíneos o en el sistema reticuloentelial. La destrucción de los eritrocitos en la circulación es la llamada hemólisis intravascular y provoca hemoglobinemia y el plasma se vuelve rojo y hemoglobinuria con orina color marrón. La hemólisis también ocurre cuando las células rojas son fagocitadas por los macrófagos del sistema reticuloendotelial en el bazo, el hígado y la médula ósea, a este tipo de hemólisis se la llama hemólisis extravascular es la más frecuente y se acompaña de esplenomegalia y de ictericia. La anemia es severa, el índice de reticulocitos es alto y no se observa disminución de las proteínas plasmáticas.

### Anemia hemolítica

#### Anemia hemolítica inmunomediada primaria

##### Hemoparásitos

*Mycoplasma haemofelis*  
*Mycoplasma haemocanis*  
*Babesia*

#### Anemia por formación de cuerpos de Heinz

Cebolla  
Paracetamol  
Zinc  
Benzocaina

#### Anemia hemolítica hereditaria

Deficiencia de fosfofructoquinasa  
Deficiencia de piruvato quinasa

#### Anemia por hipofosfatemia

#### Anemia por drogas que causan hemólisis inmunomediada

Sulfas  
Barbitúricos  
Penicilinas y cefalosporinas  
Zinc

## **ANEMIA HEMOLÍTICA INMUNOMEDIADA:**

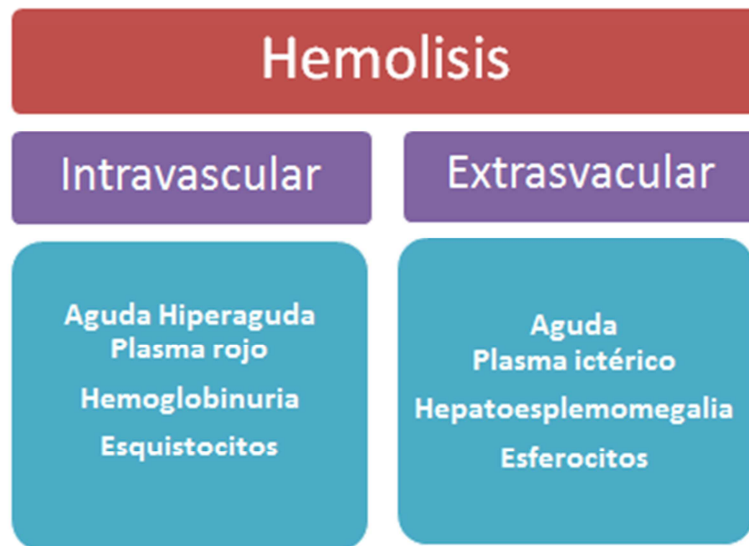
La anemia hemolítica inmunomediada (AHIM) es uno de los procesos inmunohematológicos más prevalentes del perro. Es una patología rara en el gato. Puede ser primaria, también conocida como idiopática o anemia hemolítica autoinmune (AHA), o secundaria en las cuales está a infecciones, drogas, productos químicos o al cáncer. En la anemia hemolítica inmunomediada, se produce la destrucción de los glóbulos rojos circulantes o de los precursores de la médula ósea mediada por anticuerpos o complemento. El sistema inmune es capaz de diferenciar entre antígenos “propios” y antígenos “extraños”, un fenómeno denominado tolerancia. Por lo tanto, la autoinmunidad es la pérdida de la autotolerancia y denota un disturbio primario del sistema inmune.

Sin importar el tipo del tipo de AHIM, el mecanismo de la destrucción celular es similar. La anemia está ocasionada por la destrucción aguda de los glóbulos rojos, iniciada por la fijación de las inmunoglobulinas o complemento (C3b) a la membrana eritrocitaria. La inmunoglobulina más comúnmente involucrada es la IgG, los anticuerpos IgM también se pueden presentar solos o asociados a IgG y complemento.

### **Tipo de hemólisis**

- ✓ **Extravascular:** ocurre primariamente en el bazo (células cubiertas con IgG) y en menor extensión en el hígado (células cubiertas con IgM y complemento). Las células fagocíticas, principalmente macrófagos, reconocen a los glóbulos rojos cubiertos por anticuerpos a través de los receptores para inmunoglobulinas (receptores Fc) que se encuentran en su superficie. Si el macrófago elimina sólo una parte de la membrana celular, el eritrocito pierde su configuración bicóncava usual y se forma el esferocito, glóbulo rojo más pequeño, esférico que carece de palidez central. Los esferocitos son más rígidos y frágiles y por ello, más proclives a ser eliminados por los macrófagos esplénicos en pasajes sucesivos.
  
- ✓ **Intravascular:** la lisis del glóbulo rojo se produce en circulación dentro de los vasos sanguíneos. La hemólisis intravascular sucede con la IgM (que es eficiente

en la formación del complemento) o con elevados títulos de la IgG. Sin embargo, en este caso la activación del complemento deriva en la formación del complejo de ataque a membrana. Se forman canales múltiples en la membrana de la célula que permiten el ingreso osmótico de iones y agua con una lisis eventual del eritrocito objetivo.



### Presentación clínica

La AHA o primaria si bien afecta a cualquier raza se ha observado predisposición racial en Viejo Pastor Inglés, Cocker spaniel, Border collie, Caniche, Springer spaniel, Shih tzu, Setter irlandés y a veces, dentro de pedigríes particulares. La predisposición genética se sugirió en algunos perros por la predilección racial y presentación familiar. Se presenta en animales de edad media (de 6 a 8 años) y aunque no existe una predisposición clara al sexo (afecta con mayor regularidad a las hembras. El curso varia puede ser hiperagudo a agudo.

Las complicaciones primarias de la AHIM son la coagulación intravascular diseminada (CID) y enfermedad tromboembólica, en particular el tromboembolismo pulmonar (TEP). La inflamación asociada con la hemólisis puede activar la cascada de la coagulación con el resultante consumo de los factores coagulantes y plaquetas. El mecanismo del TEP es desconocido, pero se puede relacionar con la coagulación de origen endotelial disparada por los anticuerpos antieritrocitos o la liberación de

sustancias tromboplásticas secundaria a la hemólisis. La corticoterapia también puede contribuir con este estado hipercoagulable y el riesgo de TEP.

## **DIAGNÓSTICO**

### **Hemograma**

- ✓ Hematocrito inferior al 20% Anemia severa
- ✓ Leucocitosis marcada, consistente en neutrofilia con o sin desvío a la izquierda.
- ✓ Porcentaje reticulocitario corregido mayor al 1%

### **Examen del frotis sanguíneo**

Es un punto clave en el diagnóstico, es importante pedir al laboratorio que evalúe e informe los hallazgos morfológicos de las líneas celulares en el frotis sanguíneo.

- ✓ Macroцитosis, anisocitosis, policromasia, aumento en el número de eritrocitos nucleados y un número marcado de esferocitos.
- ✓ El recuento plaquetario es importante para identificar una trombocitopenia inmunomediada (TIM) concurrente.

### **Bioquímica sérica**

Las anomalías comunes incluyen la hiperactividad enzimática hepática por muerte de hepatocitos por hipoxia.

- ✓ Hiperbilirrubinemia.
- ✓ Aumento de transaminasas

### **Urianálisis**

- ✓ Luego de la eritrofagocitosis se libera bilirrubina y se produce bilirrubinuria.
- ✓ Se puede detectar hemoglobinuria en casos de hemólisis intravascular.

### **Aglutinación directa**

Se realiza con muestra de sangre con EDTA. Puede observarse en el tubo al rotarlo o bien colocando 2 gotas de sangre sobre un portaobjetos para observar aglutinación bajo microscopio. La aglutinación se distingue de la formación de pilas de monedas diluyendo la sangre 1:1 en solución salina (este proceso disgrega las pilas de moneda).



La autoaglutinación tiene más probabilidad de ocurrir a 4 °C es por eso que la sangre debe ser refrigerada antes del examen.

### **Reacción de Coombs directa (test de antiglobulina directa)**

Detecta los anticuerpos sobre las membranas de los eritrocitos. Se requieren reactivos específicos de especie. Es positiva en el 60- 70% de los casos de AHIM. La prueba confirma que la enfermedad es inmunomediada (no diferencia entre primaria y secundaria) y es innecesaria cuando autoaglutinación es espontánea.

Hay 3 hallazgos que son determinantes en el diagnóstico de un proceso hemolítico inmunomediado:

- 1) Aglutinación macroscópica o microscópica.
- 2) Esferocitosis
- 3) Prueba de Coombs directa positiva

### **Tratamiento**

Los objetivos del tratamiento son frenar la hemólisis, recuperar la masa eritrocitaria y prevenir las complicaciones secundarias.

### **Corticoides**

Las altas dosis de corticosteroides son la primera línea de tratamiento para detener la hemólisis en pacientes con AHIM. La acción terapéutica de los corticoides en la AHIM se produce por distintos mecanismos:

- ✓ Interferencia con los receptores Fc sobre los macrófagos.
- ✓ Reducción de la afinidad de anticuerpo por la membrana celular.
- ✓ Inhibición de las rutas de amplificación de la cascada del complemento.
- ✓ Bloqueo de la reacción inflamatoria.
- ✓ Depresión de la síntesis de IL-2.
- ✓ Menor proliferación de linfocitos.
- ✓ Supresión de la producción de anticuerpo.

La dosis para la prednisolona es de 2-4 mg/kg cada 12-24 horas. La dexametasona también puede emplearse. Los perros que responden a la prednisolona muestran alguna mejoría dentro de la primera semana de tratamiento que se evidencia con aumento del hematocrito. La dexametasona , 4mg totales una vez por semana es efectiva en los gatos.

### **Azatioprina**

Los pacientes que no presentan mejoría luego de una semana de tratamiento deben ser tratados con azatioprina, que se agrega en el protocolo a la prednisolona. La dosis es de 2 mg/kg/díaVO, con reducción de hasta 0.5 -1 mg/kg/48 horas. La azatioprina puede ser usada en el tratamiento de mantenimiento a una dosis de 50 mg/m<sup>2</sup> VO cada 24- 48 horas, empleada sola o en combinación con prednisolona (1 mg/kg, VO, cada 24- 48 horas).

### **Ciclofosfamida**

Los pacientes refractarios al procotolo anterior, deben ser tratados con ciclofosfamida. Esta se agrega al protocolo prednisolona-azatioprina. La dosis es 50 mg/m<sup>2</sup> VO, 4 veces por semana o bien días 200-300 mg/m<sup>2</sup> bucal o endovenoso, una vez por semana según se requiera junto con dexametasona (fosfato sódico de dexametasona, 1-2 mg/kg, endovenoso).

### **Inmunoglobulina humana EV**

IgG purificada, su rápida acción se explicaría por el bloqueo de los anticuerpos sobre los receptores FC. Se utilizó en perros con anemia arregenerativa y AHIM, su costo es elevado y se la utiliza cuando las otras opciones terapéuticas no han dado resultado.

### **VIGILANCIA DEL PACIENTE**

Medir el hematocrito una o dos veces por semana hasta su normalización. Sumado a ello, controlar el hemograma y reticulocitos .La dosis se debe mantener constante hasta que el hematocrito retorne a los valores normales o bien durante un mínimo de 3 semanas. Una vez que la enfermedad entra en remisión, las dosis de prednisolona se pueden reducir un 25% a 35% cada 3-4 semanas hasta alcanzar la dosis mínima que mantenga la condición bajo control. Para ello se reduce la dosis o la frecuencia de

tomas. Si el paciente recibe más de una droga inmunosupresora, se cambian la dosis o frecuencia de una por vez.

**Frenar la hemólisis**

- ✓ Prednisolona 2 mg/kg cada 12 h
- ✓ Gatos dexametasona 4 mg totales una vez por semana
- ✓ Controles de hemograma
- ✓ Si ha aumento del Hto : Prednisolona 1 mg/kg cada 12
- ✓ Azatiprima 2 mg/kg/día
- ✓ Ciclosporina: 5 a 10 mg /kg/ día

Para el caso de las anemias hemolíticas secundarias es fundamental eliminar el agente causal.

**Eliminar el agente causal**

- ✓ *Mycoplasma sp*: Doxyciclina 5 a 10 mg/kg cada 12 h
- ✓ *Babesia sp*: Azatioprima 10 mg/kg cada 24 h

Prevención del tromboembolismo

**Prevenir el tromboembolismo**

- ✓ Heparina 50 UI/kg/SC cada 8 h
- ✓ Aspirina 0,5 mg/kg PO cada 24 hs

**Puntos claves para el diagnóstico de la anemia hemolítica**

- ✓ Presentación aguda
- ✓ Hepatoesplenomegalia
- ✓ Plasma hemolítico/ Orina marrón: Intravascular: Secundaria
- ✓ Plasma Ictérico/ Bilirrubinuria: Extravascular: Primaria
- ✓ Antecedentes de tratamientos previos o administración de drogas