Anemia en pacientes internados con cirrosis: prevalencia, significación clínica y factores predictivos

Sebastián Alfonso Mathurin,¹⁻² Andrés Pablo Agüero,¹ Natalia Andrea Dascani,¹ Jorgelina Ana Prestera,¹ Carina Gianserra,¹ Eliana Londero,¹ Carolina Chiorra¹

Acta Gastroenterol Latinoam 2009;39:103-111

Resumen

Introducción: son escasos los estudios donde se valora la anemia en pacientes cirróticos internados. Objetivo: evaluar la prevalencia, los factores predictivos y el pronóstico para mortalidad de la anemia en cirróticos internados. Pacientes y métodos: estudio descriptivo de casos y controles. Se revisaron 178 internaciones de 114 pacientes (edad media 52.4 años; 106 alcohólicos) entre mayo de 2004 y junio de 2007. Se excluyeron aquellas con pérdidas agudas de sangre. La anemia se clasificó como leve, moderada y severa a partir de una hemoglobina < 12 g/dl. Fueron considerados casos las internaciones con hemoglobina < 10 g/dl (anemias moderadas y severas). Resultados: se diagnosticó anemia en 155 internaciones, 47% fueron moderadas y 19% severas. La tasa de mortalidad hospitalaria en los casos fue 19.6% y en los controles 5.3%, [OR 4.39 (p=0.004)]. Fueron identificados como predictores independientes de mortalidad: el score de Child-Pügh [OR 1.99 (p=0.0005)], la creatininemia > 1.5 mg/dl [OR 11.34 (p= 0.0006)] y las infecciones [OR 5.78 (p= 0.018)]. Los casos tuvieron un mayor riesgo de insuficiencia renal [27.5% vs 3.9%, OR 9.2 (p=0.0001)]. La clasificación de Child-Pügh, la bilirrubinemia total, la albuminemia, las infecciones, la encefalopatía hepática y la hepatitis alcohólica también fueron factores predictivos de anemia moderada-severa. Los factores predictivos independientes fueron el score de Child-Pügh y la insuficiencia renal. Conclusiones: la anemia tiene una elevada prevalencia con un aumento de la mortalidad hospitalaria, aunque no fue un predictor independiente para riesgo de muerte. La insuficiencia renal y la severidad de la enfermedad hepática se asociaron en forma independiente con anemia moderada-severa en pacientes hospitalizados con cirrosis.

Palabras claves: cirrosis, anemia, insuficiencia renal, mortalidad.

Anemia in hospitalized patients with cirrhosis: prevalence, clinical relevance and predictive factors Summary

Background: few studies have examined the anemia in hospitalized cirrhotic patients. Objective: to assess the prevalence, predictive factors and prognosis for mortality of anemia in admitted cirrhotic patients. Patients and methods: descriptive study of cases and controls; 178 hospitalization of 114 patients were reviewed (mean age 52.4 years; 106 alcoholics) between may/2004 and june/2007. Those with acute losses of blood were excluded. The anemia was classified as slight, moderate, and severe, since a hemoglobin <12 g/dl. There were considered as cases the admissions in which the hemoglobin had <10 g/dl (moderate and severe anemia). Results: a diagnosis of anemia was made in 155 admissions, 47% were moderate and 19% severe. Hospital mortality rate in cases was 19.6%, and in controls 5.3%, [OR 4.39 (p=0.004)]. The independent predictive factors for mortality were: score of Child-Pügh [OR 1.99 (p=0.0005)], creatinine > 1.5 mg/dl [OR 11.34 (p= 0.0006)] and infections [OR 5.78 (p=0.018)]. The cases had a greater risk of renal insufficiency [27.5% vs. 3.9%, OR 9.2 (p=0.0001)]. Classification of Child-Pügh, total bilirubin >10

Correspondencia: Andrés Pablo Agüero Ayacucho 1440 (2000), Rosario, Argentina. E-mail: andresaguero@argentina.com

¹ Servicio de Clínica Médica, Hospital Intendente Carrasco. Rosario, Argentina.

² Profesor Adjunto de Medicina Interna I y II. Carrera de Medicina. Sede Regional Rosario. Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud. UAI

mg/dl, albumin < 2.5 g/dl, infections, hepatic encephalopathy and alcoholic hepatitis also were predictive factors of moderate-severe anemia. The independent predictive factors for moderate-severe anemia were score of Child-Pügh and renal insufficiency. **Conclusion:** the anemia had a high prevalence with an increase of hospital mortality rate, although it was not an independent risk factor for death. The renal insufficiency and the severity of the hepatic disease were associated in independent form with moderate-severe anemia in patients admitted with cirrhosis.

Key words: cirrhosis; anemia, renal failure, hospital mortality.

Abreviaturas:

AMS: anemia moderada-severa.

CP: Child-Pügh.

AST: aspartato aminotransferasa. ALT: alanino aminotransferasa. GGT: gamaglutamil transpeptidasa.

HA: hepatitis alcohólica. IR: insuficiencia renal.

PBE: peritonitis bacteriana espontánea.

IC: insuficiencia cardíaca. SHR: síndrome hepatorrenal.

La anemia es un problema común en los pacientes con cirrosis con una prevalencia elevada en los cirróticos internados. La causa de la anemia en esta población es frecuentemente multifactorial: se incluyen la pérdida crónica de sangre por vía gastrointestinal por la gastropatía y colopatía de hipertensión portal,¹ la disminución de la sobrevida eritrocitaria,² el secuestro esplénico e hiperesplenismo,³ la supresión de la producción en médula ósea,⁴ las anemias carenciales, la insuficiencia renal⁵ y, más raramente, las anemias hemolíticas autoinmunes en relación con algunas etiologías de la cirrosis.6

A pesar de realizar las evaluaciones correspondientes, resulta complejo establecer la causa de la anemia en los pacientes con hepatopatía crónica debido a que su etiología es multifactorial. Se ha establecido el diagnóstico de anemia cuando los niveles de hemoglobina sérica son menores de 12 g/dl.^{5,7}

Si bien la anemia es una complicación habitual en los pacientes con cirrosis internados, existe poca información acerca de la prevalencia, los factores que pueden predisponer o agravar esta condición, y su importancia como factor pronóstico para mortalidad durante la internación. Con el propósito de evaluar la prevalencia, los factores predictivos, las asociaciones clínicas y el pronóstico para mortalidad de la anemia en pacientes cirróticos internados en una sala general realizamos el presente estudio retrospectivo en una población de pacientes predominantemente alcohólicos que se internaron en el Hospital Intendente Carrasco.

Pacientes y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo y descriptivo de casos y controles. Se identificaron todos los pacientes con diagnóstico de cirrosis internados en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Intendente Carrasco desde el 1º de mayo de 2004 al 30 de junio de 2007. El hospital es municipal, de mediana complejidad, con 68 camas de internación clínica y es el efector de segundo nivel de atención de la zona Centro, Oeste y parte del Noroeste de la ciudad de Rosario. La información se obtuvo de los diagnósticos de egreso hospitalario y de una base de datos informatizada del servicio.

El diagnóstico de cirrosis se basó en criterios clínicos, de laboratorio y ecográficos o por anatomía patológica a través de una biopsia hepática. El diagnóstico de ascitis se realizó clínicamente, con confirmación ecográfica en todos los casos, o solo por ecografía.

Se utilizaron los siguientes criterios de exclusión: 1- insuficiencia cardíaca (fracción de eyección < 0.40); 2- enfermedad neoplásica; 3- infección por HIV; 4- estadía hospitalaria menor de 48 horas; 5-hemorragia digestiva activa; 6- antecedente de hemorragia digestiva en el mes previo a la internación actual; y 7- pérdidas agudas de sangre no digestivas.

Fueron revisadas las historias clínicas de un total de 211 internaciones consecutivas en 131 pacientes cirróticos sin insuficiencia cardíaca, enfermedad neoplásica e infección por HIV que estuvieron internados por más de 48 horas. El estudio consecutivo de los pacientes internados se utilizó para evitar cualquier sesgo en la selección de pacientes. Se excluyeron 27 internaciones por diagnóstico de hemorragia digestiva activa al ingreso o durante la hospitalización, 2 por el antecedente de hemorragia digestiva en el mes previo a la internación, 2 por coagulopatía con hematoma extenso post-paracentesis, 1 por hemorragia en angioma de labio y 1 por pérdida de sangre en acceso venoso periférico. Se incluyeron como población para el estudio 178 internaciones de 114 pacientes: 98 hombres; 16 mujeres;

edad media 52.4±8.2; rango: 37-83 años; 106 de etiología alcohólica, 5 por virus hepatitis C, 1 cirrosis biliar primaria, 1 por virus hepatitis C y alcohol, y 1 idiopática.

Los niveles de hemoglobina fueron determinados al ingreso y repetidos al menos semanalmente en todas las internaciones. Se consideró anemia al ingreso cuando el valor de la hemoglobina fue < 12 g/dl el día de la internación y anemia intrahospitalaria cuando hubo un descenso de 2 g/dl sobre el valor basal de la hemoglobina > 12g/dl con un valor final < 12 g/dl durante la internación. De acuerdo con los valores de hemoglobina, la anemia se clasificó como leve entre <12 g/dl a \geq 10 g/dl, moderada entre < 10 g/dl a \geq 8 g/dl y severa cuando fue < 8 g/dl. Para evaluar el efecto de la internación y sus complicaciones, se los dividió en dos grupos de acuerdo a la existencia o no de un descenso en el valor de la misma de 2 g/dl o más durante la internación.

Fueron considerados casos las internaciones de pacientes con cirrosis en las que la hemoglobina tuvo un valor de anemia moderada-severa (AMS) menor a 10 g/dl y controles las que no presentaron anemia o tuvieron anemia leve (\geq 10 g/dl).

Se desarrolló una base de datos con las características clínicas, los parámetros bioquímicos, los posibles factores predisponentes y la mortalidad durante la internación. La clasificación de Child-Pügh (CP) se utilizó para determinar la gravedad de la disfunción hepática.

Los estudios de laboratorio realizados incluyeron: hematocrito, hemoglobina, glóbulos blancos, plaquetas, uremia, creatininemia, ionograma sérico, aspartato aminotransferasa (AST), alanino aminotransferasa (ALT), gamaglutamil transpeptidasa (GGT), fosfatasa alcalina, colinesterasa sérica, bilirrubina total, tiempo de protrombina, proteinemia, albuminemia, orina completa y análisis del líquido ascítico. Para la clasificación de la severidad de la anemia y el análisis estadístico se tomaron los valores más bajos de hemoglobina durante la internación. De igual manera se analizaron los valores más bajos de hematocrito, plaquetas, glóbulos blancos, sodio sérico, proteinemia, albuminemia, colinesterasa sérica y los más elevados de uremia, creatininemia, AST, ALT, GGT, bilirrubinemia total y tiempo de protrombina. En todos los pacientes se realizó ecografía abdominal, radiografía de tórax y serologías para virus de hepatitis B, C y HIV.

Las siguientes variables relacionadas con anemia fueron registradas: edad, sexo, score de CP, etiología

de la cirrosis, encefalopatía hepática, ascitis, infecciones, hepatitis alcohólica (HA), HA severa, leucopenia, plaquetopenia, hiperesplenismo e insuficiencia renal (IR).

En lo referente a los criterios para el diagnóstico de infección, se consideró infección cuando se identificó un órgano específico afectado. Se diagnosticó peritonitis bacteriana espontánea (PBE) cuando el recuento de polimorfonucleares del líquido ascítico fue mayor de 250/mm³ independientemente de los resultados de los cultivos. Las neumonías fueron confirmadas con criterios clínicos, de laboratorio y radiológicos. Las infecciones urinarias se diagnosticaron con laboratorio: leucopiocituria más urocultivo positivo con o sin síntomas. Las infecciones cutáneas se confirmaron de acuerdo con criterios clínicos. Se consideró sepsis con bacteriemia cuando los hemocultivos positivos secundarios a un foco clínico de infección o espontáneos estuvieron asociados al síndrome inflamatorio de respuesta sistémica (leucocitosis >12000 /mm³ o < 4000/mm³; fiebre < 36 o > 38°C; taquipnea > 20 respiraciones por minuto o P_aCO₂ < 32 mm Hg; frecuencia cardíaca > 90 latidos por minuto). En el caso de bacteriemias sin signos de infección localizada ni síndrome inflamatorio de respuesta sistémica se repitieron los cultivos para excluir contaminación. Otras infecciones se confirmaron con métodos específicos.

En cuanto al criterio para el diagnóstico de insuficiencia renal, se consideró IR cuando hubo un aumento de la creatininemia > 1.5 mg/dl.

En relación al criterio para el diagnóstico de hepatitis alcohólica, se consideró que los pacientes tenían además HA cuando refirieron una historia de consumo excesivo y regular de alcohol (≥ 100 gr/día, más de 3 días por semana), valores de laboratorio característicos AST/ALT > 1,5 y AST < 500 UI/l y un valor de bilirrubina sérica ≥ 80 µmol/l (≥ 4,7 mg/dl) con la exclusión de otras causas de daño hepático agudo. Se diagnosticó HA severa cuando los pacientes tuvieron un factor discriminante de Maddrey [4.6 x (tiempo de protrombina en segundoscontrol) + bilirrubinemia (mg/dl)] ≥ a 32.89

En lo relativo a las plaquetas, se conformaron dos grupos, uno con plaquetas $\geq 150.000/\text{mm}^3$ y otro con plaquetas $< 150.000/\text{mm}^3$. En cuanto a los leucocitos: divididos en glóbulos blancos $\geq 4.000/\text{mm}^3$ y glóbulos blancos menores a $4.000/\text{mm}^3$.

El hiperesplenismo, fue definido como la presencia de plaquetas < 150.000/mm³ y/o glóbulos blancos < 3.500/mm³ en conjunto con esplenomegalia.

El hiperesplenismo severo fue definido como la presencia de plaquetas < 75.000/mm³ y/o glóbulos blancos < o igual de 2.000/mm³ en conjunto con esplenomegalia.³

Los factores predisponentes, características clínicas, laboratorio y mortalidad de las internaciones de pacientes con AMS fueron comparados con aquellas internaciones de pacientes con hemoglobina > 10 g/dl.

Se definió mortalidad como el fallecimiento del paciente con cirrosis durante la internación en el hospital de segundo nivel o en el hospital de derivación independiente de la causa final del óbito.

El protocolo de investigación fue aprobado por el comité de docencia e investigación del hospital.

En cuanto al análisis estadístico, las variables continuas están expresadas como media ± desvío estándar (DS) y las variables categóricas como porcentajes. Las pruebas estadísticas utilizadas fueron el test de Chi-cuadrado con corrección de Yates para estudiar asociación entre variables categóricas, la prueba exacta de Fisher y en caso de menos de 5 individuos esperados, la estimación de porcentajes y odds ratios (OR) con sus respectivos intervalos de confianza y la prueba t de student para variables continuas con distribución paramétrica. En el caso de variables con distribución no paramétrica se utilizó el test de Mann-Whitney/Wilconxon. Para analizar los factores predictivos independientes de mortalidad y de anemia moderada-severa se realizó un análisis multivariado de regresión logística no condicional por pasos y se estimaron los riesgos a través del cálculo de las odds ratios. El nivel de significación considerado para el análisis estadístico fue del 5%. Los datos fueron analizados con el paquete estadístico Epi Info versión 3.4.3, (CDC, Atlanta, 2007).

Resultados

Se diagnosticaron 155 casos de anemia (87%) en 178 internaciones diferentes de 114 pacientes, 53 fueron leves (34%; 30% de todas las internaciones), 72 moderadas (47%; 40% de todas las internaciones) y 30 severas (19%; 17% de todas las internaciones). Solo 16 casos presentaron anemia intrahospitalaria (10%; 9% de todas las internaciones), de las cuales 10 fueron moderadas, 4 leves y 2 severas.

El promedio de los valores de hemoglobina al ingreso en los casos fue de 9.7±1.8 g/dl (rango: 3.8-16.2 g/dl) y en los controles 11.9±1.3 g/dl (rango: 10-16 g/dl). El promedio de los menores valores de hemoglobina en los pacientes con AMS durante la

internación fue de 8.3±1.1 g/dl (rango: 3.8-9.9 g/dl) y en los controles 11.2±1.0 g/dl (rango: 10-13.9 g/dl). El valor promedio de hematocrito al ingreso en los casos fue de 29.4±5.3% (rango: 11-48%) y en los controles de 36.3±4.1% (rango: 29.4-48%). Con respecto al menor valor de hematocrito en la internación, el grupo con AMS tuvo un promedio de 25.3±3.4% (rango: 11-30.6%) y los controles de 33.9±3.4% (rango: 27-42%). Se diagnosticó plaquetopenia en 106/178 internaciones (59.5%) y leucopenia en 20/178 (11.3%).

Las características clínicas de los dos grupos (con y sin AMS) se presentan en la Tabla 1. No hubo diferencias significativas en la distribución de la edad, en la relación hombre/mujer, ni en la etiología de la cirrosis en ambos grupos. El *score* de CP en el grupo 1(n = 102): 85 C, 15 B y 2 A; Grupo 2 (n = 76): 53

Tabla 1. Características epidemiológicas y clínicas en pacientes cirróticos internados con y sin anemia moderada-severa (hemoglobina < 10 g/dl). Análisis univariado.

Características epidemiológicas y clínicas	Hemoglobina < 10 g/dl (n= 102)	Hemoglobina ≥ 10 g/dl (n=76)	Valor p
epiaemiologicus y cunicus	n (%)	n (%)	OR (IC95%)
Hombres	86 (84.3)	71 (93.4)	NS
Edad (años)*	52.1±9.2	52.8±6.7	NS
Causa Alcohol	95 (93.1)	74 (97.3)	NS
Clase de Child-Pügh C	85 (83.3)	53 (69.7)	0.049 2.17(1.00 - 4.71)
Score de Child-Pügh*	11.57±2.15	10.38±1.97	0.0002
Encefalopatía hepática	58 (56.9)	26 (34.2)	0.004 2.53(1.37-4.68)
Ascitis	80 (78.4)	56 (73.7)	NS
Hepatitis alcohólica	47 (46.1)	22 (28.9)	0.03 2.09 (1.11-3.93)
Hepatitis alcohólica severa	39 (38.2)	16 (21.1)	0.02
$FD \geq 32$			2.32 (1.17-4.58)
Infecciones	61 (59.8)	34 (44.7)	0.04 1.83(1-3.35)
Hiperesplenismo	14 (13.7)	8 (10.5)	NS
$Plaquetas \leq 150.000/mm^3$	57 (55.8)	49 (64.4)	NS
$Leucocitos \leq 4.000/mm^3$	15 (14.7)	4 (5.2)	NS
Anemia intrahospitalaria	12 (11.7)	4 (5.2)	NS
Creatininemia > 1,5 mg/dl	28 (27.5)	3 (3.9)	0.0001 9.2(2.68-31.62)
Hiponatremia < 130 mEq/L	54 (52.9)	29 (38.2)	NS
Albuminemia <2.5g/dl	58 (56.9)	22 (28.9)	0.0003 3.23(1.71 - 6.08)
Bilirrubinemia > 10 mg/dl	27 (26.5)	9 (11.8)	0.02 2.68(1.17-6.1)

^{*} Los datos se expresan como promedio ± DS

NS: estadísticamente no significativo

FD: factor discriminante de Maddrey: 4.6 x (tiempo de protrombina en segundos-control) + bilirrubinemia (mg/dl)

C, 20 B y 3 A. Los pacientes con y sin AMS tuvieron un *score* de CP promedio 11.57±2.15 y 10.38±1.97 (p=0.0002), respectivamente.

Hubo 22 casos de hiperesplenismo, de los cuales 10 fueron severos con una prevalencia en nuestra población de 19/114 pacientes (16.6%) y 22/178 internaciones (12.3%). No se encontró asociación estadísticamente significativa entre AMS e hiperesplenismo, leucopenia (< 4.000/mm³), ni plaquetopenia (< 150.000/mm³).

En 26 internaciones se produjo un descenso de la hemoglobina ≥ 2g/dl (17%; 15% de todas las internaciones). No fue un factor pronóstico para mortalidad (p=0.53). Los casos tuvieron un riesgo casi 5 veces mayor que los controles de tener una caída de la hemoglobina > 2 g/dl en la internación [21.6% vs 5.3%; OR: 4.95, (IC95%: 1.62-15.04; p=0.001)]. El descenso de la hemoglobina durante la internación se asoció en el análisis univariado con IR [38.5% vs 13.8%; OR: 3.89, (IC 95%: 1.56-9.53); p=0.005)], hiponatremia (< 130 mEq/L) [65.4% vs 43.4%; OR: 2.46, (IC 95%: 1.03-5.87; p=0.03)], encefalopatía hepática [69.2% vs 43.4%; OR: 2.93, (IC 95%: 1.2-7.15; p=0.02)] e infecciones [76.9% vs 49.3%; OR: 3.42; (IC 95%: 1.3-8.99; p=0.01)]. Las infecciones fueron la única variable predictora independiente de descenso de la hemoglobina durante la hospitalización luego del análisis multivariado [OR: 2.82; (IC95%: 1.04-7.63; p=0.04)]. No se encontró asociación estadísticamente significativa con clase C de CP, score de CP, HA, HA severa, ascitis, albuminemia < 2.5 g/dl y bilirrubinemia total > 10 mg/dl.

Fallecieron 24/114 pacientes (21%) con una tasa de mortalidad hospitalaria de 24/178 internaciones (13.5%), 20 de los cuales tuvieron AMS, siendo severa en 7 casos. La mortalidad en los pacientes con AMS fue de 20/57 (35.1%) y en los pacientes con hemoglobina ≥ 10 g/dl de 4/57 (7%), [OR: 7.16, (IC95%: 2.07-27.16; p=0.0005)]. La tasa de mortalidad hospitalaria en los pacientes con AMS fue del 19.6 % y en los controles 5.3% [OR: 4.39, (IC95%: 1.33-15.98 p=0.004)], (Tabla 2).

Se realizó un análisis multivariado con las siguientes variables asociadas a mortalidad hospitalaria en el análisis univariado: hipoalbuminemia severa (<2.5 g/dl), hiponatremia (< 130 mEq/L), insuficiencia renal (creatininemia > 1.5 mg/dl), score de Child-Pügh, infecciones y AMS. Fueron identificados como predictores independientes de mortalidad: el score de Child-Pügh [OR: 1.99, (IC 95%:

Tabla 2. Mortalidad en pacientes internados con cirrosis y anemia.

Anemia	Tasa de mortalidad hospitalaria n / internaciones (%)
Sin anemia (hemoglobina ≥ 12g/dl)	1/23 (4.35%)
Anemia leve (hemoglobina <12 g/dl a \geq 10 g/dl)	3/53 (5.66%)
Anemia moderada (hemoglobina < 10 g/dl a \geq 8 g/dl)	13/72 (18.05%)
Anemia severa (hemoglobina < 8 g/dl)	7/30 (23.33%)

1.35-2.93; p=0.0005)], creatininemia > 1.5 mg/dl [OR: 11.34, (IC 95%: 2.83-45.33; p= 0.0006)] y las infecciones [OR: 5.78, (IC 95%: 1.33-24.98; p= 0.018)].

Los pacientes con AMS tuvieron valores más elevados que los controles (p<0.05) de bilirrubinemia total, uremia y creatininemia, y menores valores de sodio sérico, proteinemia, albuminemia y colinesterasa sérica, (Tabla 3).

Tabla 3. Valores de laboratorio en pacientes cirróticos internados de acuerdo con la presencia o ausencia de anemia moderada-severa (hemoglobina < 10 g/dl).

Laboratorio	Hemoglobina < 10 g/dl (n=102)	Hemoglobina ≥ 10 g/dl (n=76)	Valor p
Leucocitos (mm³)*	8316.83 ±4512.42	7493.02 ±3404.07	0.34
Plaquetas (mm ³)*	156843.13 ±74081.9	149368.42 ±74475.2	0.5
Creatininemia (mg/dl)*	1.37 ± 1.02	0.93 ± 0.41	0.004
Uremia (mg/dl)*	$63.82 \pm\!45.6$	39.78 ± 27.16	0.0002
Sodio (mEq/L)*	$127.8 \pm \! 5.78$	131.02 ± 4.96	0.0001
Bilirrubinemia total (mg/dl)*	8.49 ± 8.85	4.79 ±4.44	0.01
Tiempo de protrombina (seg)*	$19.28 \pm\! 6.5$	17.15 ±3.36	0.058
AST** (UI/l)*	$110.49{\pm}101.08$	101.67 ± 58.87	0.81
ALT ** (UI/l)*	43.9 ±42.02	43.54 ± 25.86	0.16
Fosfatasa alcalina (UI/l)*	483.55 ± 577.2	434.94 ± 299.13	0.69
GGT** (UI/l)*	$229.9 \pm\! 302.24$	291.78 ±477.95	0.47
Colinesterasa (UI/I)*	$2008.21\ \pm 860.01$	2737.3 ±1171.94	0.0000
Albuminemia (g/dl)*	2.4 ± 0.37	2.66 ± 0.4	0.0000
Proteinemia (g/dl)*	6.18 ±0.89	6.67 ±0.86	0.0003

^{*} Los datos se expresan como promedio ± DS.

En el análisis univariado los pacientes con AMS tuvieron un mayor riesgo de insuficiencia renal [27.5% vs 3.9%; OR: 9.2, (IC95% 2.68-31.62; p<0.0001)]. El *score* de Child-Pügh, la clase C de Child-Pügh, la bilirrubinemia > 10 mg/dl y la albuminemia < 2.5 g/dl fueron factores predictivos de

^{**} AST: aspartato aminotransferasa; ALT: alanino aminotransferasa. GGT: gama-glutamil transpeptidasa.

AMS. Las variables clínicas significativamente asociadas con AMS incluyeron las infecciones [OR: 1.83, (IC95%: 1-3.35, p=0.04)], la encefalopatía hepática [OR: 2.53, (IC95%: 1.37-4.68; p=0.004)], la HA [OR: 2.09, (IC95%: 1.11-3.93; p=0.03)] y la HA severa [OR: 2.32, (IC95%: 1.17-4.58, p=0.02)]. No se encontró asociación entre AMS con ascitis ni con hiponatremia (Tabla 1).

En el análisis multivariado de regresión logística fueron factores predictores independientes de AMS el *score* de Child-Pügh [OR: 1.22, (IC95%: 1.03-1.45; p=0.02)] y la insuficiencia renal [OR: 7.15, (IC95%: 1.97-25.87; p=0.002)], (Tabla 4).

Tabla 4. Análisis multivariado de los factores predictivos de anemia moderada-severa (hemoglobina < 10 g/dl) en pacientes internados con cirrosis.

	Odds Ratio	IC 95%	Valor p
Score de Child-Pügh	1.22	1.03-1.45	0.02
Creatininemia > 1.5 mg/dl	7.15	1.97-25.87	0.002

Discusión

En nuestro estudio encontramos que la insuficiencia renal y la severidad de la enfermedad hepática medida por el score de Child-Pügh se asociaron independientemente con AMS en pacientes cirróticos internados. Los pacientes con IR tuvieron una probabilidad 7 veces mayor de tener una hemoglobina < 10g/dl que aquellos con función renal normal. Nuestros hallazgos son coincidentes con el trabajo de Patt y col,5 donde se reporta por primera vez una asociación independiente entre anemia y disfunción renal en pacientes con cirrosis, al igual que con la severidad de la hepatopatía medida por la albúmina, la bilirrubina total y el tiempo de protrombina. Este estudio retrospectivo se realizó en una población diferente a la de nuestro trabajo ya que se incluyeron solo pacientes con cirrosis ambulatorios en espera de un transplante hepático, excluyendo los pacientes internados y los fallecidos, que es la población incluida en el presente estudio. La definición de anemia utilizada para los casos fue un valor de hemoglobina < 12 g/dl y para insuficiencia renal un valor de creatininemia ≥ 1.2 mg/dl. Los valores utilizados para el diagnóstico de insuficiencia renal en nuestro trabajo están publicados previamente 10 y se adoptó un valor de hemoglobina menor para los casos, debido a la elevada prevalencia de anemia en nuestra población, predominantemente de alcohólicos con complicaciones agudas que motivaron la internación. A pesar de estas diferencias, la asociación independiente se mantuvo, incluso con una razón de riesgo mayor a la reportada previamente.

La prevalencia de anemia en nuestra población fue elevada (87% de las internaciones estudiadas), superior a lo reportado en otros estudios. Esto puede explicarse en parte por la gravedad de la enfermedad hepática de los pacientes incluidos y por el alcoholismo como etiología predominante que agrega otras causas potenciales de anemia como las carenciales.

La incidencia de anemia intrahospitalaria fue baja. La mayoría de los pacientes con anemia fueron ingresados con valores de hemoglobina < 12 g/dl. También fue baja la prevalencia de hiperesplenismo como posible causa de anemia en esta población. Estudios previos sobre prevalencia de hiperesplenismo en pacientes con cirrosis han reportado entre un 11% a 64% con diferentes grados de hiperesplenismo.3 El hiperesplenismo severo ha sido asociado en forma independiente con enfermedad hepática avanzada y una historia de consumo de alcohol.³ La definición de hiperesplenismo utilizada en nuestro trabajo tiende a sobreestimar la prevalencia real ya que se basa en las citopenias periféricas más esplenomegalia y no se considera el posible efecto tóxico directo del alcohol en la médula ósea. La prevalencia encontrada en nuestra población se encuentra dentro del límite inferior de lo publicado previamente.

Con respecto a los factores que pudieron agravar la anemia durante la internación, solo hubo un descenso significativo de la hemoglobina en el 15% de las internaciones, siendo las infecciones la única variable independiente predictiva de descenso de la hemoglobina. Excluidos los pacientes con pérdidas agudas de sangre, los eventos que pueden suceder durante los períodos de deterioro agudo que ocurren durante una internación con efecto sobre la anemia fueron poco frecuentes en nuestro trabajo, siendo las infecciones una de las complicaciones potencialmente reversibles que afectan negativamente la anemia.

Los pacientes con AMS tuvieron un aumento significativo de la tasa de mortalidad hospitalaria comparados con los controles, pero ésta no fue un factor pronóstico independiente de mortalidad en el análisis de regresión logística multivariado.

La anemia es una complicación relativamente frecuente de muchas enfermedades crónicas. Existen numerosos estudios que evidencian que la anemia es un factor pronóstico importante de mortalidad y de reingreso hospitalario en los pacientes con insuficiencia cardíaca (IC).¹¹⁻¹³ La IR es otro factor pro-

nóstico independiente de mortalidad en los pacientes con IC, existiendo una clara relación entre IC, anemia e IR, ya que estos tres procesos son a la vez causa y consecuencias mutuas.7,14 Su asociación constituye el denominado síndrome cardiorrenalanemia, frecuente en los enfermos fallecidos con IC.7,15 Si bien no puede afirmarse una relación causal entre anemia y mal pronóstico de los pacientes con IC, ya que también podría tratarse de un marcador de riesgo, la anemia puede potencialmente agravar la situación clínica de estos enfermos por inducir un aumento en el gasto cardíaco, favorecer la isquemia miocárdica y alterar la tolerancia y la capacidad al ejercicio.16 La corrección de la anemia mediante el uso de eritropoyetina puede mejorar la calidad de vida de estos pacientes, disminuir el número de hospitalizaciones y mejorar la sobrevida tal como se ha demostrado en los pacientes con IR.¹⁷

Recientemente se ha incorporado a la explicación fisiopatológica del síndrome hepatorrenal (SHR) el concepto de cardiomiopatía cirrótica que por disfunción cardíaca contribuye a agravar las alteraciones circulatorias y la hipoperfusión renal propias de este síndrome. 18,19 El aumento de la frecuencia cardíaca y el gasto cardíaco son hallazgos característicos del estado hiperdinámico en la enfermedad hepática avanzada. Sin embargo, diferentes estudios en animales y humanos han demostrado una reducción de la contractilidad miocárdica en reposo y esfuerzo, y la disfunción diastólica que correlacionan con la severidad de la enfermedad hepática. Estos cambios son potencialmente reversibles luego del transplante hepático. Es posible que algunos pacientes con cirrosis, a pesar del alto gasto cardíaco, tengan una respuesta cardíaca relativamente deprimida al stress (como en las infecciones) que contribuya a la hipotensión sistémica y a la hipoperfusión renal. En ausencia de un aumento de las demandas metabólicas, la disfunción cardíaca permanecería clínicamente silente, solapada por la reducción en la poscarga de los pacientes con cirrosis. Los mecanismos que pueden alterar la función cardíaca en este contexto son complejos y se ha propuesto que la hiperactividad neurohumoral favorece el crecimiento miocárdico y la fibrosis con alteración de la relajación muscular, una reducción en la señal de traducción de los receptores betaadrenégicos del miocardio y un efecto inhibitorio de las citoquinas sobre la función ventricular. En los pacientes alcohólicos diferentes grados de cardiomiopatía alcohólica pueden contribuir también a la disfunción cardíaca.²⁰

La IR y la anemia crónica son frecuentes en pacientes con cirrosis. En pacientes con hepatopatía crónica descompensada, la disfunción renal y el SHR pueden estar presentes hasta en el 40% de los pacientes.²¹ En la IR existe una relación directa entre anemia, disminución de la función renal e insuficiente producción de eritropoyetina por los riñones enfermos. La anemia en la insuficiencia renal crónica está asociada con hipertrofia ventricular, insuficiencia cardíaca congestiva, alteraciones en la respuesta inmune y disminución en la calidad de vida.²² Por otro lado, la anemia también tiene un impacto negativo en los pacientes con enfermedad hepática avanzada, empeorando la circulación hiperdinámica asociada con la hipertensión portal, siendo el grado de anemia un factor independiente que influencia el grado de vasodilatación sistémica asociado con la cirrosis.23

La asociación independiente entre anemia e IR, encontrada en nuestro estudio y reportada anteriormente, puede interpretarse, por un lado, como una consecuencia de la IR que, por deficiencia de eritropoyetina, agravaría la anemia de los pacientes con cirrosis. Por otro lado la eritropoyetina es un factor de crecimiento producido primariamente por el riñón en respuesta a una disminución de la entrega de oxígeno por anemia o hipoxemia y es producida también en el hígado, aunque en menor grado (<10%). Estudios sobre los niveles séricos de eritropoyetina y sus niveles en respuesta a la anemia en pacientes con cirrosis han sido conflictivos, con respuestas reducidas en algunos estudios y aumentadas en otros.^{24,25} Patt y col⁵ sugieren que la disfunción renal puede contribuir a la anemia en pacientes con cirrosis y que de confirmarse esta asociación en estudios prospectivos debería investigarse el rol de la eritropoyetina en el manejo de la anemia de pacientes con enfermedad hepática avanzada e IR. Otra explicación posible a esta asociación, considerando el rol de la anemia como factor de mal pronóstico en la IC referido previamente y la contribución de la disfunción cardíaca al desarrollo de las alteraciones hemodinámicas con hipoperfusión renal que favorece la IR en pacientes cirróticos, es considerar que la anemia no solo podría ser una consecuencia de la IR, sino también un factor causal de la misma como otro mecanismo que favorecería la disfunción cardíaca del cirrótico. Dado que en los pacientes internados la mayoría de las causas de IR son agudas y prerrenales, 26-28 esta segunda interpretación resulta igualmente apropiada y sugiere que la anemia, de confirmarse estos hallazgos en estudios prospectivos, debería incorporarse como otro factor en la fisiopatología del SHR, pudiendo plantearse la existencia de un síndrome hepatocardiorrenal-anemia en la enfermedad hepática avanzada y justificarse el estudio del potencial terapéutico de la eritropoyetina en este contexto, no solo para mejorar la anemia y la calidad de vida, sino también como otro recurso para revertir parte de los trastornos circulatorios funcionales en esta etapa de la cirrosis.

La anemia tiene una elevada prevalencia en pacientes cirróticos internados con un aumento de la mortalidad hospitalaria, aunque no fue un predictor independiente para riesgo de muerte. La insuficiencia renal y la severidad de la enfermedad hepática se asociaron en forma independiente con anemia moderada-severa en estos pacientes hospitalizados con cirrosis.

Referencias

- D'Amico G, Montalbano L, Traina M, Pisa R, Menozzi M, Spano C, Pagliaro L. Natural history of congestive gastropathy in cirrhosis. The Liver Study Group of V. Cervello Hospital. Gastroenterology 1990;99:1558-1564.
- 2. Malik P, Bogetti D, Sileri P, Testa G, Blumenthal SA, Wiley TE, Layden TJ, Benedetti E. Spur cell anemia in alcoholic cirrhosis: cure by orthotopic liver transplantation and recurrence after liver graft failure. Int Surg 2002;87:201-204.
- Liangpunsakul S, Ulmer BJ, Chalasani N. Predictors and implications of severe hypersplenism in patients with cirrhosis. Am J Med Sci 2003;326:111-116.
- 4. Ohki I, Dan K, Kuriya S, Nomura T. A study on the mechanism of anemia and leucopenia in liver cirrhosis. Jpn J Med 1988;27:155-159.
- 5. Patt CH, Fairbanks KD, Thuluvath PJ. Renal insufficiency may partly explain chronic anemia in patients awaiting liver transplantation. Dig Dis Sci 2004;49:629-632.
- Chao TC, Chen CY, Yang YH, Chen PM, Chang FY, Lee SD. Chronic hepatitis C virus infection associated with primary warm-type autoimmune hemolytic anemia. J Clin Gastroenterol 2001;33:232-233.
- García de Casasola G, Cárdenas Franco C, Vegas Serrano A, Hornero Izquierdo MA, Guijarro Herraiz C, Zapatero Gaviria A. La anemia es un factor pronóstico de mortalidad en la insuficiencia cardíaca. An Med Interna 2005;22:271-274.
- Forrest EH, Evans CDJ, Stewart S, Philips M, Oo YH, McAvoy NC, Fisher NC, Singhal S, Brind A, Haydon G, O'Grady J, Day CP, Hayes PC, Murray LS, Morris AJ. Analysis of factors predictive of mortality in alcoholic hepatitis and derivation and validation of de Glasgow alcoholic hepatitis score. Gut 2005;54:1174-1179.
- Kulkarni K, Tran T, Medrano M, Yoffe B, Goodgame R. The role of the discriminant factor in the assessment and treatment of alcoholic hepatitis. J Clin Gastroenterol 2004; 38:453-459.

- Arroyo V, Ginès P, Gerbes AL, Dudley FJ, Gentilini P, Laffi G, Reynolds TB, Ring-Larsen H, Schölmerichs J. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. International Ascites Club. Hepatology 1996;23:164-176.
- 11. Ezekowitz JA, McAlister FA, Armstrong PW. Anemia is common in heart failure and is associated with poor outcomes: insights from a cohort of 12065 patients with new-onset heart failure. Circulation 2003;107:223-225.
- Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, MacLellan WR, Borenstein J. Anemia is associated with worse symptoms, greater impairment in functional capacity and a significant increase in mortality in patients with advanced heart failure. J Am Coll Cardiol 2002;39: 1780-1786.
- 13. Felker GM, Gattis WA, Leimberger JD, Adams KF, Cuffe MS, Gheorgiade M, O'Connor CM. Usefulness of anemia as a predictor of death and rehospitalization in patients with decompensated heart failure. Am J Cardiol 2003;92:625-628.
- 14. McClellan WM, Flanders WD, Langston RD, Jurkovitz C, Presley R. Anemia and renal insufficiency are independent risk factors for death among patients with congestive heart failure admitted to community hospitals: a population-based study. J Am Soc Nephrol 2002;13:1928-1936.
- Caramelo C, Gil P. Insuficiencia combinada cardiorrenal: una entidad emergente. Med Clin (Barc) 2003;121:710-717.
- Kalra PR, Bolger AP, Francis DP, Genth-Zotz S, Sharma R, Ponikowski PP, Poole-Wilson PA, Coats AJ, Anker SD. Effect of anemia on exercise tolerance in chronic heart failure in men. Am J Cardiol 2003;91:888-891.
- 17. Silverberg DS, Wexler D, Blum M, Tchebiner JZ, Sheps D, Keren G; Schwartz D, Baruch R, Yachnin T, Shaked M, Schwartz I, Steinbruch S, Iaina A. The effect of correction of anaemia in diabetics and non-diabetics with severe resistant congestive heart failure and chronic renal failure by subcutaneous erythropoietin and intravenous iron. Nephrol Dial Transplant 2003; 18:141-146.
- Salerno F, Gerbes A, Gines P, Wong F, Arroyo V. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. A consensus workshop of the international ascites club. Gut 2007;56:1310-1318.
- Ruiz del Arbol L, Urman J, Fernández J, Gonzalez M, Navasa M, Monescillo A, Albillos A, Jimenez W, Arroyo V. Systemic, renal and hepatic haemodynamic derangement in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. Hepatology 2003;38:1210-1218.
- 20. Wadei HM, Mai ML, Ahsan N, Gonwa TA. Hepatorenal syndrome: pathophysiology and management. Clin J Med Soc Nephrol 2006;1:1066-1079.
- 21. Ginés A, Escorsell A, Ginès P, Salo J, Jiménez W, Inglada L, Navasa M Claria J, Rimola A, Arroyo V, Rodrés J. Incidence, predictive factors, and prognosis of the hepatorenal syndrome in cirrhosis with ascites. Gastroenterology 1993; 105:229-236.
- 22. Jones M, Ibels L, Schenkel B, Zagari M. Impact of epoetin alfa on clinical end points in patients with chronic renal failure: analysis. Kidney Int 2004;65:757-767.

- Cirera I, Elizalde JI, Piqué JM, Feu F, Casedevall M, Goldin E, Teres J, Bosch J, Rodes J. Anemia worsens hyperdynamic circulation of patients with cirrhosis and portal hypertension. Dig Dis Sci 1997;42:1697-1702.
- Siciliano M, Tomasello D, Milani A, Ricerca BM, Storti S, Rossi L. Reduced serum levels of immunoreactive erythropoietin in patients with cirrhosis and chronic anemia. Hepatology 1995;22:1132-1135.
- 25. Pirisi M, Fabris C, Falleti E, Soardo G, Toniutto P, Gonano F, Bartoli E. Evidence for a multifactorial control of serum erythropoietin concentration in liver disease. Clin Chim Acta 1993;219;47-55.
- 26. Moreau R, Durand F, Poynard T, Moreau R, Durand F, Poynard T, Duhamel C, Cervoni JP, Ichaï P, Abergel A, Halimi C, Pauwels M, Bronowicki JP, Giostra E, Fleurot C, Gurnot D, Nouel O, Renard P, Rivoal M, Blanc P, Coumaros D, Ducloux S, Levy S, Pariente A, Perarnau JM, Roche J, Scribe-Outtas M, Valla D, Bernard B, Samuel D, Butel J, Hadengue A, Platek A, Lebrec D, Cadranel JF. Terlipressin in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome: a retrospective multicenter study. Gastroenterology 2002; 122:923-930.

- Mathurin S, Jaimet C, Turletti C, Arosio A, Gonzalez G, Kuzmicz G. Insuficiencia renal en pacientes con cirrosis y ascitis: incidencia, etiología y factores predictivos. Acta Gastroenterol Latinoam 2008;38:116-125.
- 28. Wu CC, Yeung LK, Tsai WS, Tseng CF, Chu P, Huang TY, Lin YF, Lu KC. Incidence and factors predictive of acute renal failure in patients with advanced liver cirrhosis. Clin Nephrol 2006;65:28-33.