

Envíe un manuscrito: <https://www.f6publishing.com>

Casos clínicos de World J 21 de enero de 2022; 10(3): 777-789

Documento: 10.12998/wjcc.v10.i3.777

ISSN 2307-8960 (en línea)

MINIRESEÑAS

Anemia en la cirrosis: una entidad subestimada

Manish Manrai, Saurabh Dawra, Rajan Kapoor, Sharad Srivastava, Anupam Singh

Número ORCID: Manish Manrai

0000-0002-5805-033X; Saurabh Dawra

0000-0002-7679-9491; Rajan Kapoor

0000-0001-8426-0421; Sharad Srivastava

0000-0003-3269-5989; Anupam Singh

0000-0002-7610-1807.

Contribuciones del autor: Manrai M

había conceptualizado la revisión y, junto con Dawra S, está igualmente involucrado con los recursos, el análisis formal, la curación de datos, la redacción, la revisión y la edición; Kapoor R estuvo involucrado en los recursos y la validación; Srivastava S estuvo involucrado con recursos y análisis; Singh A participó en la revisión y edición.

Declaración de conflicto de intereses:

No existe ningún conflicto de intereses.

País/Territorio de origen: India

Tipo de especialidad: Medicina, investigación y experimentación

Procedencia y revisión por pares:

Artículo invitado; Revisión por pares externa.

Modelo de revisión por pares: simple ciego

Clasificación de la calidad científica del informe de revisión por pares

Calificación A (Excelente): 0

Calificación B (Muy buena): B

Calificación C (Buena): C

Calificación D (Regular): 0

Calificación E (Mala): 0

Acceso abierto: Este artículo es un artículo de acceso abierto que fue

Manish Manrai, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina de las Fuerzas Armadas, Pune 411040, India

Saurabh Dawra, Sharad Srivastava, Departamento de Medicina y Gastroenterología, Comando Hospital, Pune 411040, India

Rajan Kapoor, Departamento de Medicina, Hospital de Comando, Calcuta 70027, India

Anupam Singh, Departamento de Gastroenterología, Instituto de Postgrado de Educación e Investigación Médica, Chandigarh 160012, India

Autor de correspondencia: Manish Manrai, MBBS, MD, Profesor, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina de las Fuerzas Armadas, Solapur Road, Pune 411040, India. manishmanrai@yahoo.com

Abstracto

La anemia en un paciente con cirrosis es una entidad clínica pertinente desde el punto de vista clínico, pero que a menudo se pasa por alto. Las directrices pertinentes destacan el enfoque algorítmico del tratamiento de un paciente con cirrosis que presenta hemorragia varicosa aguda, pero el tratamiento diario en el hospital y en pacientes ambulatorios plantea múltiples dilemas: ¿la anemia es una complicación de la enfermedad o una parte del espectro de la enfermedad?

¿Deben ser suficientes los suplementos de hierro, ácido fólico y complejo de vitamina B y el asesoramiento nutricional en aquellos pacientes que pueden realizar tareas de la vida diaria pero tienen niveles persistentemente bajos de hemoglobina? ¿Cómo se investiga y se maneja la anemia debido a etiologías multifactoriales en el mismo paciente: pérdida de sangre aguda o crónica debido a hipertensión portal y aplasia de médula ósea secundaria a viremia de hepatitis B o C? Para agregar a los problemas del médico, la prevalencia de anemia aumenta con la gravedad de la enfermedad. Por lo tanto, nuestro objetivo es analizar críticamente los diversos mecanismos fisiopatológicos que complican la anemia en un paciente con cirrosis, con énfasis en el diagrama de flujo de diagnóstico en dichos pacientes y los protocolos de manejo propuestos a partir de entonces.

Palabras clave: Anemia; Cirrosis; Anemia ferropénica; Anemia macrocítica; Anemia normocítica

©El autor(es) 2022. Publicado por Baishideng Publishing Group Inc. Todos los derechos reservados.

Consejo básico: La anemia en un paciente con cirrosis es una enfermedad importante pero a menudo descuidada.

Seleccionado por un editor interno y revisado en su totalidad por pares externos. Se distribuye en de conformidad con la Ley Creativa Atribución de Commons

Licencia no comercial (CC BY-NC 4.0), que permite a otros distribuir, remezclar, adaptar y desarrollar este trabajo de manera no comercial, y licenciar sus trabajos derivados.

en términos diferentes, siempre que se cite correctamente la obra original y el uso no sea comercial. Véase: <http://www.htt.org/ps://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

Recibido: 11 de mayo de 2021

Revisión por pares iniciada el 11 de mayo de 2021

Primera decisión: 23 de junio de 2021

Revisado: 18 de julio de 2021

Aceptado: 25 de diciembre de 2021

Artículo en prensa: 25 de diciembre de 2021

Publicado en línea: 21 de enero de 2022

Revisor P: Vela D

Editor: Gao CC

L-Editor: A

Editor: Gao CC



Asociación. La presencia de anemia aumenta el riesgo de descompensación hepática y mortalidad relacionada con el hígado. El aumento de la gravedad de la anemia es directamente proporcional al empeoramiento de los índices de gravedad, como el modelo para la puntuación de la enfermedad hepática terminal. Por lo tanto, comprender los procesos fisiopatológicos subyacentes que dan lugar a la anemia, su diagnóstico y tratamiento es un aspecto importante del tratamiento. Además, no existen directrices validadas que aborden este aspecto clínico pertinente.

Cita: Manrai M, Dawra S, Kapoor R, Srivastava S, Singh A. Anemia en cirrosis: una entidad subestimada. *World J Clin Cases* 2022; 10(3): 777-789 URL: <https://www.wjgnet.com/2307-8960/full/v10/i3/777.htm> Documento de la investigación: <https://dx.doi.org/10.12998/wjcc.v10.i3.777>

INTRODUCCIÓN

La anemia es una enfermedad clínica bastante común. Su prevalencia en la población general varía entre el 10% y el 24%[1]. Sin embargo, en pacientes con enfermedades graves y en aquellos con neoplasias malignas subyacentes o trastornos autoinmunes, la prevalencia aumenta al 95%[2]. La anemia se puede observar en el 66%-75% de los pacientes con cirrosis hepática[1,3]. La deficiencia de hierro, que es el tipo más común de anemia, se ha observado en el 22% de los pacientes con cirrosis compensada y en el 78% de aquellos con enfermedad descompensada. Además de la anemia, la trombocitopenia y la leucopenia son otros índices hematológicos anormales observados en pacientes con cirrosis. La trombocitopenia es, con mucho, la anomalía hematológica más común observada en pacientes con cirrosis, seguida de la leucopenia y la anemia [4]. Las secuelas fisiopatológicas de la cirrosis afectan negativamente las funciones sintéticas e inmunológicas del hígado. Esto se manifiesta como disfunciones hematológicas que incluyen anemia.

SIGNIFICADO DE LA ANEMIA EN LA CIRROSIS

La presencia de anemia en un paciente cirrótico puede considerarse un "círculo vicioso". Es necesario tener en cuenta los siguientes hechos: la gravedad de la anemia ferropénica (AF) aumenta con el aumento de la puntuación de Child's Pugh Turcotte (CTP): CTP A (26,5 %), CTP B (59,2 %) y CTP C (69 %). Cuanto mayor sea el grado de hipertensión portal, mayor será el riesgo de desarrollar anemia grave (<10 g/dl)[1]. La hemorragia gastrointestinal (GI) aguda puede ser una secuela potencialmente catastrófica de la hipertensión portal[5]. Se ha descubierto que la anemia por sí sola tiene un mayor riesgo de descompensación hepática y mortalidad relacionada con el hígado en pacientes con cirrosis compensada[6]. Se ha informado que los pacientes anémicos con cirrosis tienen puntuaciones más altas en el modelo de enfermedad hepática terminal (MELD) y niveles más bajos de albúmina. Las últimas investigaciones han destacado que la hemoglobina (Hb) puede considerarse un marcador de enfermedad grave. Por el contrario, cuanto mayor sea la puntuación MELD, mayor será la posibilidad de tener complicaciones hematológicas[7]. Se ha postulado que la anemia tiene un papel fisiopatológico en el desarrollo del síndrome hepatorenal[8]. Además de aumentar el riesgo de mortalidad, la anemia se asocia con una mayor incidencia de insuficiencia hepática aguda o crónica (ACLF) y un mayor riesgo de hospitalización[1]. El círculo vicioso de hipertensión portal, empeoramiento de la gravedad de la enfermedad y anemia en la cirrosis se representa en la Figura 1. Además, la transfusión de sangre en la anemia puede precipitar una sobrecarga secundaria de hierro (Fe), lo que aumenta el riesgo de carcinoma hepatocelular (CHC) y mortalidad. Por lo tanto, puede ser interesante entender la anemia como parte del proceso de la enfermedad en lugar de solo como una complicación de la enfermedad.

ETIOPATOGENIA DE LA ANEMIA EN LA CIRROSIS

El hígado, debido a su circulación portal única, sus funciones sintéticas e inmunológicas, puede dar lugar a múltiples manifestaciones hematológicas, y la anemia en la cirrosis suele ser multifactorial (Tabla 1).

Tabla 1 Etiopatogenia y prevalencia de anemia en cirrosis

Tipo de anemia	Etiología	Prevalencia (%)	Árbitro.
Normocítico	Anemia de enfermedad crónica	40-51,4	Singh y otros[7], Özatti y otros[56]
Microcítico	Pérdida aguda de sangre (varices hemorragia)	5-15/año; Riesgo creciente con la gravedad de la enfermedad hepática. Disfunción y marcas rojas en las varices	Singh et al[7], Asociación Europea para El estudio del hígado[45]
	Gastropatía hipertensiva portal	20-80	Gkamprela y col. [37]
	Ectasia vascular antral gástrica	4	Selinger y Ang[57]
	Úlcera péptica	35-53	Singh y col. [7], Loperfido y col. [58]
	Anemia hemolítica en pacientes con interferón y ribavirina	9-13	González-Casas et al[3]
	Anemia hemolítica debida a hiperesplenismo	24	Özatti y otros[56]
	Anemia macrocítica	Deficiencia de ácido fólico (vitamina B9)	44
	Deficiencia de vitamina B12 (cianocobalamina)	31,8 en CBP; 43 en EHGNA	Singh et al[7], Sharma y Jahnvi[60], Shizuma[61]

Vit: Vitamina; NAFLD: Enfermedad del hígado graso no alcohólico.

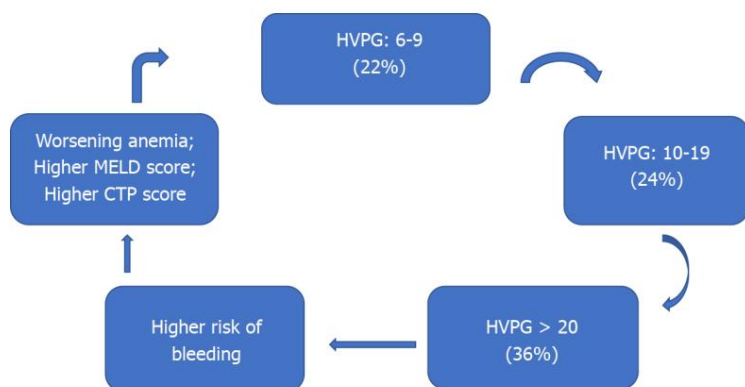


Figura 1 Círculo vicioso de hipertensión portal y anemia en la enfermedad hepática crónica. HVP: gradiente de presión venosa hepática; MELD: modelo para el extremo enfermedad hepática en estadio; CTP: puntuación Child-Turcotte-Pugh.

Para comprender el desarrollo de la anemia, es imperativo comprender la papel fundamental desempeñado por este micronutriente transportador de oxígeno: el hierro. El 80% del total del cuerpo Las reservas de hierro (02-04 g) se almacenan como Hb en los glóbulos rojos (RBC). Hierro férrico (Fe³⁺) Después de su absorción en el duodeno se convierte en hierro ferroso (Fe²⁺) por la Acción de la reductasa férrica citocromo b duodenal. Este hierro es transportado al interior del duodeno. citoplasma del enterocito y es almacenado o exportado por el exportador de hierro enzima ferroportina. El siguiente paso implica la oxidación de Fe²⁺ a Fe³⁺. hephaestina ferroxidasa y ceruloplasmina (Cp). Fe³⁺ en combinación con enzima La transferrina (Tf) circula por el organismo. Los precursores de los eritrocitos, conocidos como Los eritroblastos utilizan una porción principal del hierro unido a Tf (Figura 2). Una proteína altamente eficiente El sistema de reciclaje en el bazo y los macrófagos hepáticos garantiza una utilización óptima de reservas de hierro. Por lo tanto, el hígado humano es un componente importante de este sistema altamente eficiente. homeostasis del hierro. El hígado sintetiza proteínas implicadas en la homeostasis del hierro: Tf (80 glicoproteína kDa), Cp (ferroxidasa sérica ligada al cobre), proteína multisubunidad ferritina y un péptido de 25 aminoácidos, hepcidina.

La IDA puede ocurrir secundaria a una pérdida de sangre aguda o crónica. Las diversas causas son: hemorragia varicosa que generalmente se presenta con un sangrado gastrointestinal evidente y sangrado portal gastropatía hipertensiva (puede presentarse con sangrado gastrointestinal evidente o no evidente). La incidencia de úlcera duodenal y hemorragia relacionada con la úlcera es más común en pacientes con cirrosis. Además, las deficiencias nutricionales, incluidas las de hierro, vitamina (Vit) B12, La vitamina B6 y el folato son comunes en pacientes con cirrosis. Además, el hiperesplenismo secundario a la hipertensión portal puede contribuir a la deficiencia de hierro.

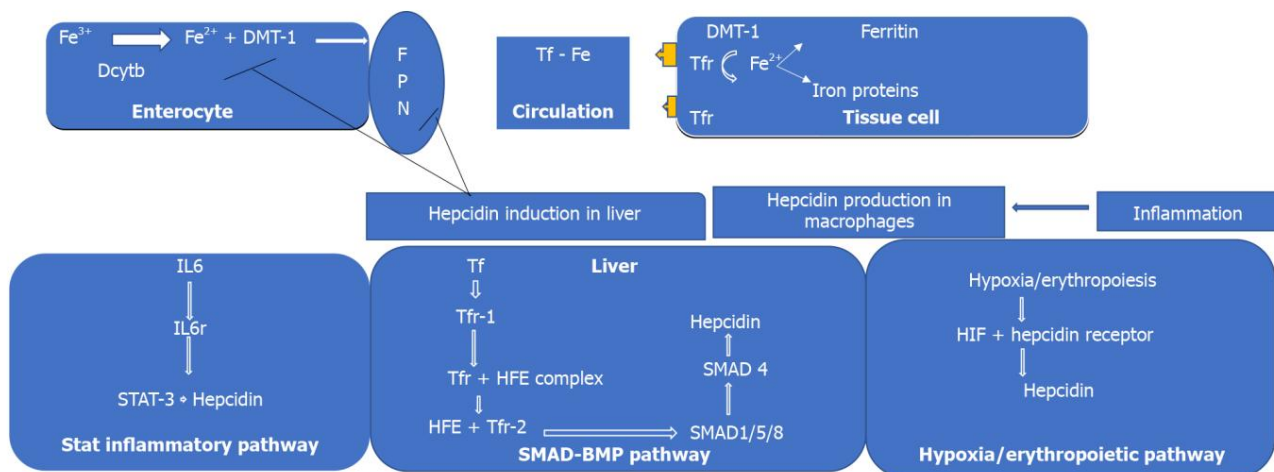


Figura 2 Fisiopatología de la anemia y papel de la hepcidina. Fe^{2+} : Hierro ferroso; Fe^{3+} : Hierro férrico; Dcytb: Citocromo B duodenal; DMT-1: Transportador de metales divalentes-1; FPN: Ferroportina; Tf: Transferrina; Tfr: Receptor de transferrina; IL6: Interleucina 6; IL6r: Receptor de interleucina 6; STAT-3: Transductor de señales y activador de proteínas de transcripción 3; HFE: Regulador homeostático humano del hierro; HIF: Factor inducible por hipoxia.

los agentes etiológicos que conducen al desarrollo de la cirrosis, algunos, en particular, se han encontrado que tienen un papel predominante en la patogénesis de la anemia: el alcohol puede causar pérdida de sangre debido a la gastritis inducida por el alcohol. También tiene un efecto tóxico directo sobre los precursores eritroides y puede causar deficiencia de vitamina B12, ácido fólico. Además, la desnutrición relacionada con el alcohol puede conducir a una absorción reducida de hierro. La hepatitis B y C pueden causar aplasia de la médula ósea, la enfermedad de Wilson puede estar asociada con anemia hemolítica en alrededor del 1%-12% de los casos ya que el cobre liberado después de la necrosis de los hepatocitos causa disfunción oxidativa de los fosfolípidos que recubren la membrana de los glóbulos rojos, lo que conduce a la hemólisis y al empeoramiento de la disfunción hepática [9]. Otra forma de anemia hemolítica adquirida: la anemia de células en espónula puede ocurrir en la cirrosis relacionada con el alcohol en la que el metabolismo lipídico anormal conduce a la alteración de la membrana de los glóbulos rojos, lo que reduce la deformabilidad de los glóbulos rojos. Una tríada que consiste en ictericia colestásica, hiperlipidemia transitoria y anemia hemolítica: el síndrome de Zieve se ha informado raramente en la cirrosis relacionada con el alcohol [10].

Aunque ahora es de interés histórico, la ribavirina, un antimetabolito nucleósido, utilizado en el tratamiento de la hepatitis C crónica (CHC), causa anemia hemolítica relacionada con la dosis en alrededor del 10% de los pacientes [11]. La anemia hemolítica autoinmune también puede observarse en pacientes con hepatitis autoinmune. La D-penicilamina, un agente quelante de cobre, utilizado en el tratamiento de la enfermedad de Wilson, a su vez, puede causar quelación de hierro que se manifiesta como IDA. Otro fármaco utilizado en la enfermedad de Wilson, la trientina, puede causar anemia sideroblástica [9]. Sin embargo, la causa más común de anemia en la cirrosis es la anemia de la enfermedad crónica, que se desarrolla secundaria a un estado inflamatorio crónico subyacente. Antes de continuar para comprender la fisiopatología de la anemia de la enfermedad crónica en la cirrosis, vale la pena mencionar la hipótesis propuesta de "Eriptosis": muerte celular programada de los eritrocitos que puede contribuir a la anemia.

Esto es similar a la apoptosis de las células nucleadas a pesar de la ausencia de orgánulos involucrados en la apoptosis. En un modelo murino, se ha demostrado que un alto nivel de bilirrubina aumenta la entrada de Ca^{2+} y la activación de la esfingomielinasa dentro de los eritrocitos, lo que desencadena la eriptosis [12].

Anemia de enfermedad crónica y el papel crítico de la hepcidina Vale la pena enfatizar el papel de la 'hepcidina' (proteína bactericida hepática), una hormona reguladora del hierro, producida en exceso por el hígado, en el mantenimiento de la homeostasis del hierro. El aumento de los niveles de hierro en plasma y el aumento del almacenamiento de hierro estimulan la producción de hepcidina, lo que bloquea aún más la absorción y el almacenamiento de hierro de la dieta. En los estados de deficiencia de hierro, la producción de hepcidina se suprime, lo que asegura una mayor absorción de hierro de la dieta. Los procesos eritropoyéticos hacen que el alto consumo de hierro suprima la producción de hepcidina. Esto asegura que el hierro almacenado sea liberado por los hepatocitos y macrófagos y la absorción intestinal de hierro de la dieta aumente. En estados inflamatorios crónicos como la cirrosis, la producción de hepcidina está mediada por dos mecanismos distintos: interleucina-6 (IL-6) (una citocina proinflamatoria), mediada así como vías independientes de IL-6. Es especialmente pertinente entender que en estados inflamatorios como la cirrosis, el aumento de las reservas corporales de hierro ya no suprime la hepcidina

producción es decir, incluso si el nivel de hierro plasmático es bajo, la producción de hepcidina aumenta por la vía mediada por IL-6 (mientras que en circunstancias normales, la producción de hepcidina debería haber sido regulada a la baja en la deficiencia de hierro). Además, en la cirrosis, la hepcidina es producida por las células mieloides activando el receptor tipo toll-4, un receptor presente en las membranas superficiales de los neutrófilos y macrófagos. Este exceso de hierro queda atrapado dentro de las células causando una disponibilidad reducida de hierro para formar Hb y, por lo tanto, se manifiesta como anemia de enfermedad crónica [2,13]. Tres vías principales controlan los estímulos relacionados y la expresión basal de hepcidina. La mejor estudiada es la vía de señalización morfogenética ósea/SMAD que explica la evolución de la anemia en los trastornos inflamatorios. IL-6 es un mediador inflamatorio que activa la vía de las quinasas Janus-transductor de señales y activador de proteínas de transcripción (JAK-STAT-3) al unirse al receptor de IL-6 (IL6-R). A su vez, la STAT-3 provoca un aumento de la expresión de hepcidina. La otra vía importante implica la unión de Tf al receptor de transferrina-1 (Tfr-1), que a su vez provoca la disociación del receptor de transferrina-1-regulador homeostático del hierro humano (complejo Tfr-1 HFE). El HFE disponible interactúa con Tfr-2 para aumentar la fosforilación de SMAD1/5/8 mediada por BMP6. SMAD 1/5/8 recluta además a SMAD4 para aumentar la expresión de hepcidina. La vía menos comprendida es aquella en la que la hipoxia y la eritropoyesis inhiben la expresión de hepcidina mediante la unión directa del factor inducible por hipoxia (HIF) a la región promotora del receptor de hepcidina. La figura 2 explica el papel fisiopatológico de la hepcidina en el desarrollo de la anemia[13-15].

LA HEPCIDINA COMO BIOMARCADOR EN LA ENFERMEDAD HEPÁTICA

Se ha postulado que la hepcidina es un biomarcador potencial en la fibrosis y cirrosis hepática. El alcohol, una causa bien establecida de cirrosis hepática, se ha asociado con niveles bajos de hepcidina. Se han documentado niveles bajos de hepcidina en individuos con consumo crónico de alcohol y funciones hepáticas preservadas. Se ha demostrado que los niveles bajos de hepcidina empeoran la fibrosis hepática en pacientes con infección por CHC y CHB, así como con enfermedad hepática autoinmune. Sin embargo, el uso diagnóstico está limitado por la falta de estandarización, especialmente en pacientes con enfermedad hepática[16].

Si bien en la literatura se han descrito los mecanismos fisiopatológicos implicados en la deficiencia de hierro y la inflamación crónica que conducen al desarrollo de anemia en la cirrosis, los cambios fisiopatológicos que conducen a la anemia macrocítica han sido poco comprendidos. Se ha postulado que la esplenomegalia secundaria a la hipertensión portal causa hemólisis secundaria que, a su vez, causa un aumento del volumen plasmático y macrocitos. El alcohol en sí puede causar desnutrición secundaria y deficiencia de ácido fólico, además de afectar negativamente a la eritropoyesis en la médula ósea.

TIPOS DE ANEMIA EN LA CIRROSIS

Para correlacionar con la patogenia subyacente y evaluar a un paciente con anemia con cirrosis subyacente, la anemia puede clasificarse según los índices de glóbulos rojos, de la siguiente manera: Normocítica: anemia de enfermedad crónica; Microcítica: hemorragia varicosa aguda, pérdida crónica de sangre debido a gastropatía portal, gastritis relacionada con el alcohol o malabsorción intestinal, relacionada con el tratamiento (D-penicilamina); Macroscítica: vitamina B12, B6, deficiencia de folato; Hemolítica: enfermedad de Wilson, anemia de células en espón, anemia hemolítica autoinmune, relacionada con el tratamiento (ribavirina); Aplásica: hepatitis B, relacionada con la hepatitis C; y Sideroblástica: inducida por fármacos (trienteno en la enfermedad de Wilson).

EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA EN UN CASO DE ANEMIA EN CIRROSIS

La anemia en la cirrosis se asocia de forma independiente con un aumento de la mortalidad y la morbilidad. Además, podría existir una interacción que involucre múltiples etiologías. Por lo tanto, resulta imperativo contar con un algoritmo diagnóstico simple, de fácil acceso pero informativo para ayudar en el diagnóstico y posterior tratamiento de la etiología predominante de la anemia en la cirrosis.

Los siguientes parámetros pueden considerarse como pruebas de laboratorio de referencia para la evaluación de la anemia en la cirrosis. Dado que hay múltiples mecanismos patogénicos en juego, ninguno de estos parámetros es específico para diagnosticar la causa de la anemia en la cirrosis. Sin embargo, cada una de estas pruebas es una herramienta importante para la detección inicial, así como para el pronóstico de la gravedad de la enfermedad hepática subyacente.

Estos parámetros incluyen: nivel de Hb; recuento de glóbulos blancos (WBC) y recuento diferencial de células (DLC); recuento de plaquetas; índices de glóbulos rojos; volumen corpuscular medio (MCV); recuento absoluto de reticulocitos; estudios de hierro sérico; ferritina sérica; saturación de transferrina (TSAT); y hepcidina.

Nivel de Hb

La estimación de la Hb es el método de detección inicial para el diagnóstico de anemia. La Organización Mundial de la Salud (OMS) clasifica la anemia como < 13 g/dl para hombres, < 12 g/dl para mujeres no embarazadas y < 11 g/dl para mujeres embarazadas[17]. La Hb, al ser una prueba fácilmente reproducible en diferentes laboratorios y con un coeficiente de varianza menor en comparación con el hematocrito, es la investigación preferida. Además, variables como la glucosa sérica de los pacientes y el tiempo de almacenamiento de las muestras no afectan la medición de la Hb[18].

El recuento celular completo, que incluye recuento de leucocitos, de células madre y plaquetas, permite estimar la función de la médula ósea. El hiperesplenismo, la deficiencia de vitamina B12 y la aplasia secundaria a hepatitis B o C pueden causar pancitopenia en pacientes con cirrosis.

Recuento absoluto de reticulocitos e índice de reticulocitos El

recuento absoluto de reticulocitos y el índice de reticulocitos (recuento de reticulocitos que se ha ajustado al grado de anemia) es una prueba de detección útil para determinar la respuesta apropiada de la médula ósea a la anemia. Un recuento anormal de reticulocitos junto con una concentración baja de Hb se asocia con un aumento de la mortalidad en pacientes con trasplante de hígado (TH)[19].

Índices de

glóbulos rojos Ancho de distribución de glóbulos rojos: Se ha sugerido que el ancho de distribución de glóbulos rojos (RDW) es un marcador potencial de enfermedades inflamatorias. Los estudios sobre este aspecto han mostrado resultados contradictorios. Algunos investigadores han postulado que el RDW aumenta con el empeoramiento de la enfermedad hepática. Han demostrado que el aumento de RDW está asociado con un aumento de la mortalidad a los 3 meses en la cirrosis descompensada[20,21]. Sin embargo, otros investigadores han proporcionado evidencia de lo contrario y no han podido demostrar ninguna significación estadística con el empeoramiento de la enfermedad hepática o ninguna significación en la diferenciación del tipo de anemia en la cirrosis[22].

Se

han documentado cambios en la morfología de la membrana eritrocitaria y en el volumen eritrocitario en pacientes con cirrosis, independientemente de la presencia de anemia .

La macrocitosis y la normocitosis son los cambios observados con mayor frecuencia en la cirrosis [23]. El VCM es una investigación importante en el diagnóstico de anemia con un alto valor predictivo en el diagnóstico de enfermedades hepáticas relacionadas con el alcohol, así como en el abuso de alcohol.

Los estudios han demostrado que se observó macrocitosis (VCM > 100 fL) en el 64%-84,5% de los pacientes con consumo de alcohol > 80 g/d incluso en ausencia de anemia[24,25].

La deficiencia de vitamina B12 y de folato, el aumento de la deposición de colesterol en la membrana de los glóbulos rojos y la presencia de glóbulos rojos inmaduros (un 20 % más grandes que los eritrocitos maduros) pueden contribuir a la macrocitosis en la cirrosis. En pacientes con cirrosis descompensada relacionada con la hepatitis B, la macrocitosis se asocia con una enfermedad grave (determinada por puntuaciones MELD más altas) y un mayor riesgo de muerte secundaria al **carcinoma hepatocelular** [26,27].

Estudios de hierro sérico

Ferritina sérica: El hepatocito es el principal sitio de producción de ferritina, un marcador de la homeostasis del hierro y un reactante de fase aguda. Un nivel de ferritina sérica < 30 µg/dL tiene una sensibilidad del 92% para diagnosticar ADH en la población general[28,29]. Sin embargo, en pacientes con trastornos inflamatorios subyacentes y cirrosis un valor < 100 µg/dL tiene un mejor valor predictivo para diagnosticar ADH[30]. El análisis sistémico sobre la utilidad de medir la ferritina en pacientes con cirrosis reveló que valores de 15 g/dL fueron altamente específicos para establecer un diagnóstico de ADH en cirrosis mientras que valores > 100 g/dL prácticamente descartaron ADH[31].

Otro dato importante que vale la pena considerar es que entre el 10% y el 30% de los pacientes con cirrosis tienen sobrecarga de hierro. Esto es particularmente significativo en individuos con enfermedad del hígado graso no alcohólico, enfermedades hepáticas alcohólicas, HCC y colangitis biliar primaria.

Se ha demostrado un exceso de hierro en el 8% de los pacientes con una enfermedad hepática avanzada similar a la hemocromatosis, incluso en ausencia de mutaciones genéticas específicas. El exceso de hierro puede iniciar el segundo proceso de lesión hepática y aumenta el riesgo de **CHC**[32].

Además de diagnosticar la IDA y predecir un mayor riesgo de CHC, también se ha demostrado que los niveles elevados de ferritina sérica predicen de forma independiente la mortalidad de forma similar a la puntuación MELD en pacientes con enfermedad hepática terminal[33].

La

ferritina sérica alta y la transferrina baja son hallazgos frecuentemente reportados en la cirrosis. La literatura disponible sugiere que la transferrina y el TSAT son predictores independientes de mortalidad en ACLF y cirrosis descompensada[34]. El valor de TSAT < 20% puede considerarse el nivel para iniciar el tratamiento para IDA[35]. EASL recomienda TSAT > 45% en mujeres y > 50% en hombres como una prueba bioquímica de detección de hemocromatosis hereditaria[36]. Sin embargo, el valor de TSAT debe leerse en el contexto clínico ya que TSAT tiene reactividad de fase aguda y se ve afectada por fluctuaciones diurnas y dietéticas del hierro sérico[37].

Receptor de transferrina sérico

El nivel de receptores de transferrina en el suero se puede utilizar para determinar las reservas de hierro. Se puede utilizar para diferenciar la IDA (niveles elevados de IDA) de la anemia de la enfermedad crónica[38]. En pacientes con cirrosis, el receptor de transferrina sérica tiene una sensibilidad del 91,6 % y una especificidad del 84,6 % para diagnosticar la IDA en ausencia de hemólisis y pérdida de sangre aguda[39]. La falta de pruebas estandarizadas, la disponibilidad y el costo siguen siendo las limitaciones para su uso generalizado en el ámbito clínico[37].

Ácido fólico, vitamina B12,

vitamina B6 La deficiencia de vitamina B12, B6 y ácido fólico puede ser un factor que contribuya al desarrollo de anemia en la cirrosis. Las directrices de la Sociedad Europea de Nutrición Clínica y Metabolismo recomiendan una detección inicial de vitamina y micronutrientes en todos los pacientes con cirrosis[40]. Sin embargo, los ensayos de laboratorio para detectar deficiencias de micronutrientes no están estandarizados para pacientes con cirrosis. Los diversos ensayos son nivel de folato en eritrocitos < 140 ng/ml, nivel de piridoxal 5' fosfato en plasma < 20 nmol/ml y nivel de ácido metilmalónico > 0,4 μmol/l califican como deficiencia de ácido fólico, vitamina B6 y vitamina B12 respectivamente[41].

GESTIÓN

El manejo de la anemia en un paciente con cirrosis puede considerarse bajo los siguientes subtítulos: Pacientes con sangrado continuo/agudo; Paciente sin sangrado activo/agudo.

MANEJO DE UN PACIENTE CON ANEMIA EN CIRROSIS CON SANGRADO AGUDO/CONTINUO

La hemorragia gastrointestinal es la segunda causa más común de descompensación en un paciente con cirrosis [38]. Las varices esofágicas sangrantes, que constituyen la fuente predominante de hemorragia varicosa, se asocian con una mortalidad del 10% al 20% durante 6 semanas. El tratamiento inicial se centra en el mantenimiento del volumen intravascular y la "estrategia de transfusión restrictiva", es decir, iniciar la transfusión con un nivel de Hb < 7 g/dl para mantener la Hb entre 7-9 g/dl. Se ha descubierto que esto tiene un beneficio de supervivencia en pacientes con cirrosis Child A y B y también disminuye el riesgo de resangrado en todos los pacientes con cirrosis [42,43,44].

Se recomiendan vasoconstrictores espláncicos intravenosos (terlipresina, somatostatina, octreótido), profilaxis antibiótica e inhibidores de la bomba de protones intravenosos en el tratamiento inicial de todos los casos de hemorragia varicosa aguda[45]. El tratamiento combinado de ligadura endoscópica de varices (EVL) y vasoconstrictores intravenosos es el "tratamiento estándar". Se ha informado de resangrado temprano o fracaso de la terapia endoscópica en el 10%-15% de todos los pacientes con hemorragia varicosa aguda[5]. La derivación portosistémica intrahepática transyugular de rescate (TIPS) puede considerarse en estos pacientes además de la EVL y los vasoconstrictores intravenosos. Aquellos pacientes con mayor riesgo de resangrado (estado Child C, puntuación < 14 y sin contraindicaciones para TIPS), pueden ser considerados para TIPS preventivos y como un puente hacia un eventual LT[45]. Los betabloqueantes no selectivos además del EVL forman la piedra angular de la estrategia de tratamiento para prevenir una nueva hemorragia.

MANEJO DE UN PACIENTE CON ANEMIA EN CIRROSIS SIN EVIDENCIA DE SANGRADO GI AGUDO/CONTINUO

Una vez identificada la causa predominante, se debe iniciar el tratamiento para aliviar los síntomas además de abordar la enfermedad subyacente, reducir la presión portal, prevenir la fibrosis progresiva además del tratamiento de las complicaciones y realizar pruebas de detección del carcinoma hepatocelular. Sin embargo, el tratamiento definitivo sigue siendo el LT.

MANEJO DE LA IDA EN LA CIRROSIS

El tratamiento tiene como objetivo aliviar los síntomas, reponer los depósitos de hierro y normalizar los índices de glóbulos rojos. El tratamiento de la anemia hepática secundaria a una hemorragia aguda ya se ha analizado en la sección "Tratamiento de la anemia en la cirrosis con hemorragia digestiva aguda o continua".

La eficacia de las pruebas disponibles para diagnosticar la anemia hepática y evaluar la idoneidad del tratamiento tiene inconvenientes inherentes en los pacientes con cirrosis. Estos se han destacado en el debate sobre las "investigaciones específicas" mencionadas anteriormente. No existen pautas disponibles para tratar un caso de anemia en la cirrosis. La experiencia adquirida en el tratamiento de la anemia en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC), otro trastorno inflamatorio progresivo, puede utilizarse en pacientes con cirrosis.

El hierro se puede administrar en forma de preparados orales (indicados en caso de anemia leve > 11 g/dl o $< 10,9$ g/dl pero > 8 g/dl): sales de hierro divalente, sulfato ferroso, gluconato ferroso y fumarato ferroso. El sulfato ferroso es la forma universalmente disponible[46]. Tradicionalmente, la dosis recomendada en la anemia por deficiencia de hierro es de 100-200 mg de hierro elemental, preferiblemente en ayunas, de los cuales se absorbe entre el 10% y el 20% del hierro elemental. Aunque la evidencia es escasa, se puede prescribir ácido ascórbico 250-500 mg/d junto con los preparados orales de hierro.

El tratamiento puede prescribirse durante un mínimo de 3 meses para lograr un reemplazo adecuado de las reservas de hierro[47]. Las preparaciones orales de hierro se asocian con efectos secundarios considerables: gusto metálico alterado, náuseas, vómitos ocasionales, sensación de ardor epigástrico, estreñimiento o diarrea[48]. Los pacientes con cirrosis pueden tener una respuesta subóptima (< 1 g/dl de aumento de Hb después de 3 semanas de terapia) debido a la malabsorción o complicaciones de la enfermedad como la encefalopatía hepática (EH) debido al estreñimiento. La evidencia reciente sugiere que alterar el esquema de dosificación, es decir, el esquema de días alternos puede ser tan efectivo como el régimen de dosis diaria tradicional[49]. Se han probado preparaciones orales más nuevas como el hierro sucrosomial (SI) con una eficacia similar al hierro inyectable en pacientes con ERC no dependientes de diálisis, pero no en pacientes con cirrosis[50].

El fracaso de la terapia oral con hierro, la malabsorción y la anemia ferropénica grave son algunas de las indicaciones universalmente aceptadas para la terapia intravenosa con hierro (IV). Algunas o todas estas pueden estar presentes en pacientes con cirrosis y anemia ferropénica. Las preparaciones de hierro IV tienen una farmacocinética diferente a la de las preparaciones orales de hierro. Una vez en el torrente sanguíneo, el hierro elemental es captado por los macrófagos y liberado a través de la ferroportina, evitando así la absorción intestinal[51]. Los efectos adversos pueden variar desde reacciones menores a la infusión (sarpullido, palpitaciones, mialgia, malestar en el pecho) hasta reacciones anafilactoides graves que causan cambios respiratorios o hemodinámicos. Entre las preparaciones de hierro IV disponibles, la dosis única máxima que se puede administrar y el tiempo mínimo de administración son los siguientes: Fe gluconato: 125 mg (30-60 min), Fe-sacarosa: 200 mg (30 min), Fe-carboximaltosa: 1000 mg (15 min), Fe-isomaltósido: 20 mg Fe/kg (15 min), Ferumoxitol: 510 mg (15 min) respectivamente[48].

La transfusión de sangre (transfusión de concentrado de glóbulos rojos) generalmente se reserva para pacientes que siguen sintomáticos a pesar de la terapia con hierro intravenoso o que son hemodinámicamente inestables. El concepto clave no es alcanzar un nivel normal de Hb, sino uno en el que se pueda iniciar de manera segura la suplementación con hierro[52].

MANEJO DE LA ANEMIA DE ENFERMEDADES CRÓNICAS EN PACIENTES CON CIRROSIS

Se pueden adoptar dos estrategias de tratamiento distintas pero complementarias en el tratamiento de un paciente con cirrosis y anemia por enfermedad crónica. La primera tiene como objetivo "silenciar" la enfermedad subyacente y controlar sus complicaciones. Si bien el tratamiento con láser es la única cura definitiva, la prevención de la fibrosis, el abandono del consumo de alcohol y el tratamiento del VHB y el VHC son factores que desempeñan un papel. La segunda estrategia implica controlar las deficiencias nutricionales.

Por lo tanto, es imperativo tratar las deficiencias coexistentes de IDA, vitamina B12, B6 o folato[53]. Esto también saca a la luz la prescripción dietética a menudo ignorada o descuidada en los pacientes.

Tabla 2 Ensayos en curso sobre evaluación y tratamiento de la anemia en la cirrosis

S No	Nombre del ensayo	Clínico		
		Identificador de Trials.gov	Apuntar	Árbitro.
1	Etiopatogenia de la anemia en la enfermedad hepática crónica	NCT04622449	(1) Determinar la prevalencia de diversas etiologías de anemia en pacientes con enfermedad hepática; y (2) Asociación de la gravedad de la enfermedad hepática medida por MELD, Puntuaciones MELD Na y CTP con gravedad de anemia	Premkumar [62]
2	Anemia ferropénica en niños con cirrosis hepática	NCT03482076	Determinar la prevalencia de IDA en la cirrosis hepática	Mohamed [63]
3	Lactoferrina en el tratamiento de Anemia por deficiencia de Fe en la cirrosis	NCT04335058	(1) Corrección de la anemia (período de tiempo: 1 mes): Número de participantes que alcanzaron un nivel de hemoglobina > 12 g/dL en pacientes con anemia ferropénica en pacientes con enfermedad hepática crónica de cualquier etiología; y (2) Corrección de la anemia (período de tiempo: 3 meses): Número de participantes que alcanzaron un nivel de hemoglobina > 12 g/dL	Premkumar [64]

MELD: Modelo para enfermedad hepática terminal; CTP: Puntuación Child-Turcotte-Pugh; IDA: Anemia por deficiencia de hierro.

con cirrosis. En cada visita al hospital, el paciente debe recibir consejos dietéticos sólidos, especialmente ricos en hierro elemental y otros micronutrientes. Algunas estrategias de tratamiento que podrían considerarse en futuros ensayos clínicos son el derivado de tiamina fursultiamina: antagonista de la ferroportina[54] para el cual la única indicación aprobada actualmente es la deficiencia de vitamina B1. Los inhibidores de la enzima proli hidroxilasa (PHD) se prueban en ensayos clínicos para el tratamiento de la anemia de la enfermedad crónica, especialmente la ERC. El inhibidor de PHD estabiliza el HIF, lo que a su vez produce un efecto positivo en la eritropoyesis y el metabolismo del hierro[55].

SUPLEMENTACIÓN DE VIT B12, B6 Y ÁCIDO FÓLICO

Las deficiencias de micronutrientes son comunes en pacientes con cirrosis. En pacientes con deficiencia de ácido fólico sospechada o comprobada, se recomienda la administración de suplementos intravenosos de 0,4 a 4 mg de ácido fólico al día durante 3 días, seguidos de la dosis diaria recomendada (IDR) de 400 µg/día. En caso de sospecha de malabsorción intestinal, se puede prolongar la dosis intravenosa.

La suplementación con ácido fólico > 1 mg/día puede enmascarar la deficiencia de vitamina B12. La dosis diaria recomendada de vitamina B6 es de 1,3 mg/día para hombres y mujeres de 19 a 50 años de edad, 1,5 mg y 1,7 mg para mujeres y hombres > 51 años de edad respectivamente. La dosis recomendada de vitamina B12 en pacientes con signos neuropsiquiátricos concomitantes es de 1000 µg intramusculares cada dos días durante 3 semanas, seguida de inyecciones intramusculares mensuales de 1000 µg o de 1000-2000 µg de suplementación oral[41].

TRATAMIENTO DE LA ANEMIA EN LA CIRROSIS: UN TRABAJO EN CURSO

La anemia está presente en el 60%-75% de todos los pacientes con cirrosis [3]. La presencia de anemia y diversos índices de glóbulos rojos, ferritina sérica, TSAT, se han asociado de forma independiente con el empeoramiento de la gravedad de la enfermedad y un mal pronóstico. Sin embargo, hasta la fecha, no existen pautas universalmente disponibles que se centren en esta manifestación de la enfermedad común pero bastante difícil de tratar. Existen lagunas en nuestro conocimiento de la enfermedad y su manejo. Además, los parámetros disponibles para el diagnóstico y la evaluación de la anemia y los análisis de laboratorio no se han estandarizado ni validado en pacientes con cirrosis.

La anemia ferropénica es una enfermedad potencialmente tratable y, a diferencia de otras enfermedades inflamatorias crónicas como la enfermedad renal crónica y la enfermedad inflamatoria intestinal, los valores de corte de ferritina sérica y TSAT no se han validado en la cirrosis. ¿Cómo diagnosticamos la anemia ferropénica en la cirrosis?

¿Cuál es el mejor método de reposición del hierro elemental en la cirrosis? No existen ensayos controlados aleatorizados (ECA) definitivos sobre este aspecto del tratamiento. Los ECA en curso se han destacado en la Tabla 2. ¿Cuál es el protocolo para diagnosticar y complementar otras deficiencias de micronutrientes, por ejemplo, ácido fólico, vitamina B12, B6, que contribuyen al desarrollo de anemia en la cirrosis? ¿Cuándo y con qué frecuencia se debe complementar y reevaluar para evaluar las reservas corporales de estos micronutrientes?

¿Cómo se puede prevenir o detectar la sobrecarga de hierro, que por sí sola está asociada con un aumento de la mortalidad en la cirrosis? Por último, pero no por ello menos importante, ¿debería incorporarse la presencia de anemia o índices como la ferritina sérica a las puntuaciones de gravedad existentes, como la MELD?

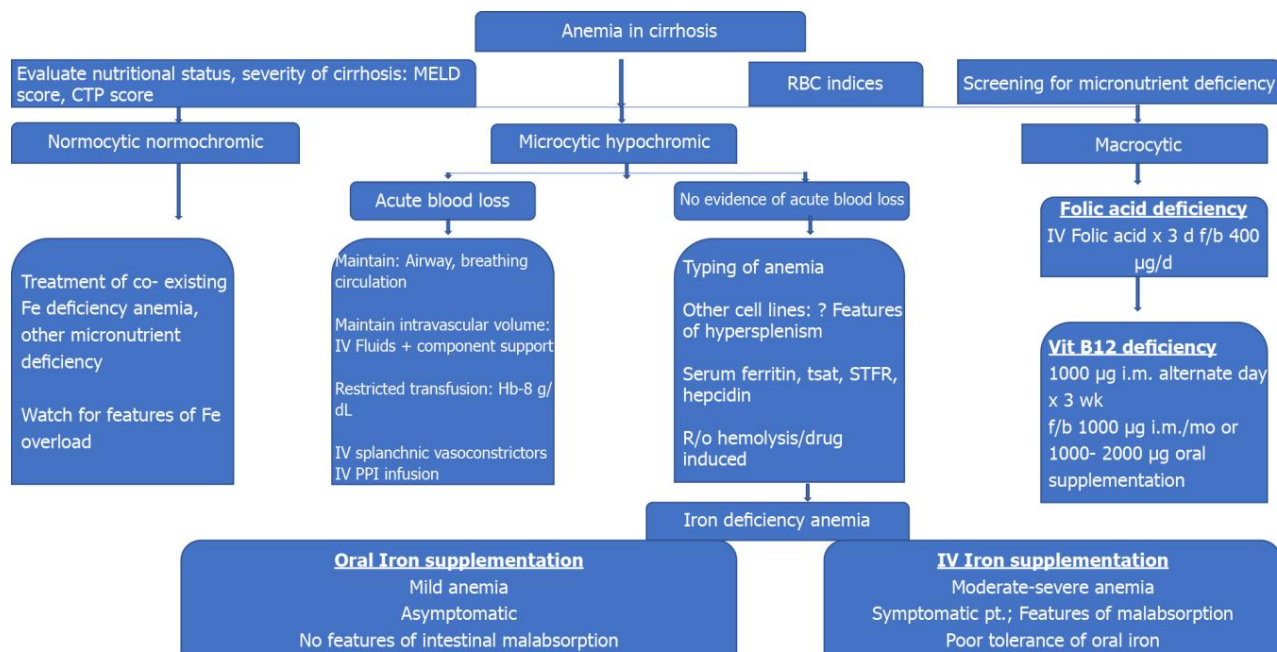


Figura 3 Manejo de la anemia en la cirrosis.

¿Cómo mejorar la precisión de su pronóstico? Todas estas son áreas de investigación potenciales y pueden ayudarnos a descifrar este enigma y su posible contribución al resultado de la cirrosis.

Hemos propuesto un algoritmo para la evaluación y el tratamiento de la anemia en la cirrosis según la evidencia disponible (Figura 3); será necesario validarlo y modificarlo posteriormente de forma prospectiva, más aún cuando se realicen más investigaciones para llenar las lagunas en el conocimiento existente sobre el tema.

CONCLUSIÓN

La evaluación y el tratamiento de la anemia en la cirrosis es un aspecto importante del tratamiento de la enfermedad. La anemia por anemia es una causa potencialmente tratable de anemia en la que los índices de glóbulos rojos y los estudios de hierro sérico tienen importancia pronóstica. Se debe examinar a los pacientes para detectar la deficiencia de micronutrientes como ácido fólico, vitamina B12 y vitamina B6 al inicio del estudio y se debe iniciar la suplementación. La investigación futura sobre diversos aspectos relacionados con el diagnóstico, el tratamiento de la anemia y las nuevas modalidades terapéuticas es la necesidad del momento. Además, el papel de la anemia en el pronóstico de la cirrosis es un área que necesita más investigación en ensayos prospectivos.

REFERENCIAS

- Scheiner B, Semmler G, Maurer F, Schwabl P, Bucsics TA, Paternostro R, Bauer D, Simbrunner B, Trauner M, Mandorfer M, Reiberger T. Prevalencia y factores de riesgo de anemia en pacientes con enfermedad hepática crónica avanzada. *Liver Int* 2020; 40: 194-204 [PMID: 31444993 [DOI: 10.1111/liv.14229]]
- Weiss G, Goodnough LT. Anemia de enfermedades crónicas. *N Engl J Med* 2005; 352: 1011-1023 [PMID: 15758012 [DOI: 10.1056/NEJMra041809]]
- Gonzalez-Casas R, Jones EA, Moreno-Otero R. Espectro de anemia asociada con enfermedad hepática crónica. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 4653-4658 [PMID: 19787828 [Documento: 10.3748/wjg.15.4653]]
- Qamar AA, Grace ND, Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, Burroughs AK, Ripoll C, Maurer R, Planas R, Escorsell A, Garcia-Pagan JC, Patch D, Matloff DS, Makuch R, Rendon G; Portal Hypertension Collaborative Group. Incidencia, prevalencia y significación clínica de índices hematológicos anormales en cirrosis compensada. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 689-695 [PMID: 19281860 DOI: 10.1016/j.cgh.2009.02.021]]
- Coelho FF, Perini MV, Kruger JA, Fonseca GM, Araújo RL, Makdissi FF, Lupinacci RM, Herman P. Manejo de la hemorragia varicosa: conceptos actuales. *Arq Bras Cir Dig* 2014; 27: 138-144 [PMID: 25004293 DOI: 10.1590/s0102-67202014000200011]]

- 6 Paternostro R, Kapzan L, Mandorfer M, Schwarzer R, Benedikt S, Viveiros A, Bauer D, Ferlitsch M, Zoller H, Trauner M, Ferlitsch A. Anemia y deficiencia de hierro en pacientes compensados y descompensados. Cirrosis: prevalencia e impacto en los resultados clínicos. *J Gastroenterol Hepatol* 2020; 35: 1619-1627
[ID del artículo: 3192057] [Diccionario de la Universidad de California en Berkeley (UCLA): 10.1111/igh.14988]
- 7 Singh S, Manrai M, VSP, Kumar D, Srivastava S, Pathak B. Asociación de la gravedad de la cirrosis hepática con anemia: ¿importa? *Ann Gastroenterol* 2020; 33: 272-276 [PMID: 32382230 Nombre del artículo: 10.20524/aog.2020.0478]
- 8 Güngör G, Akyıldız M, Keskin M, Solak Y, Gaipov A, Bıyık M, Çiğci S, Ataseven H, Polat H, Demir A. ¿Existe algún efecto potencial o aditivo de la anemia sobre el síndrome hepatorenal? *Turk J Gastroenterología* 2016; 27: 273-278 [PMID: 27210785 [Documento: 10.5152/tjg.2016.16029]
- 9 Attri S, Sharma N, Jahagirdar S, Thapa BR, Prasad R. Metabolismo de los eritrocitos y estado antioxidante de pacientes con enfermedad de Wilson con anemia hemolítica. *Pediatr Res* 2006; 59: 593-597 [PMID: 16549536 DOI: 10.1203/01.pdr.0000203098.77573.39]
- 10 Liu MX, Wen XY, Leung YK, Zheng YJ, Jin MS, Jin QL, Niu JQ. Anemia hemolítica en pacientes alcohólicos Enfermedad hepática: síndrome de Zieve: informe de un caso y revisión de la literatura. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96: e8742 [ID del artículo: 29381966] DOI: 10.1097/MD.00000000000008742]
- 11 Manns, diputado, McHutchison, senador por distrito, Gordon, senador por distrito, Rustgi, diputado, Shiffman, senador Reindollar, y Goodman, senador por distrito. Koury K, Ling M, Albrecht JK. Comparación entre peginterferón alfa-2b y ribavirina con interferón alfa-2b más ribavirina para el tratamiento inicial de la hepatitis C crónica: un ensayo aleatorizado. *Lancet* 2001; 358: 958-965 [ID del artículo: 11583749] DOI: 10.1016/S0140-6736(01)06102-5]
- 12 Lang E, Gatidis S, Freise NF, Bock H, Kubitz R, Laueremann C, Orth HM, Klindt C, Schuier M, Keitel V, Reich M, Liu G, Schmidt S, Xu HC, Qadri SM, Herebian D, Pandya AA, Mayatepek E, Gulbins E, Lang F, Häussinger D, Lang KS, Föller M, Lang PA. La bilirrubina conjugada provoca anemia induciendo la muerte de los eritrocitos. *Hepatology* 2015; 61: 275-284 [PMID: 25065608 Nombre del artículo: 10.1002/hep.27338]
- 13 Anderson ER, Shah YM. Homeostasis del hierro en el hígado. *Compr Physiol* 2013; 3: 315-330 [PMID: 23720289 [DOI: 10.1002/cphy.c120016]
- 14 Ganz T. Hepcidina y regulación del hierro, 10 años después. *Blood* 2011; 117: 4425-4433 [PMID: 21346250 DOI: 10.1182/sangre-2011-01-258467]
- 15 Lillie RD. Experimentos sobre la solubilidad de la hemosiderina en ácidos y otros reactivos durante y después Varias fijaciones. *Am J Pathol* 1939; 15: 225-239 [PMID: 19970443]
- 16 Vela D. Niveles bajos de hepcidina en la fibrosis hepática y la cirrosis: una historia de trastorno progresivo y un caso para una Nuevo marcador bioquímico. *Mol Med* 2018; 24: 5 [PMID: 30134796 DOI: 10.1186/s10020-018-0008-7]
- 17 Cappellini MD, Motta I. Anemia en la práctica clínica: definición y clasificación: ¿Existe alguna ¿Cambios en la hemoglobina con el envejecimiento? *Semin Hematol* 2015; 52: 261-269 [PMID: 26404438 Nombre del artículo: 10.1053/j.seminhematol.2015.07.006]
- 18 Blanco CT, Barrett BJ, Madore F, Moist LM, Klarenbach SW, Foley RN, Culleton BF, Tonelli M, Manns BJ; Sociedad Canadiense de Nefrología. Guías de práctica clínica para la evaluación de la anemia. Suplemento internacional sobre riñón 2008; S4-S6 [PMID: 18668118 [Documento: 10.1038/ki.2008.268]
- 19 Parker R, Armstrong MJ, Bruns T, Hodson J, Rowe IA, Corbett CD, Reuken PA, Gunson BK, Houlihan DD, Stephenson B, Malessa C, Lester W, Ferguson JW. Recuento de reticulocitos y hemoglobina La concentración plasmática predice la supervivencia en candidatos a trasplante hepático. *Trasplante* 2014; 97: 463-469 [ID del artículo: 24531823] DOI: 10.1097/01.TP.0000437429.12356.03]
- 20 Kai Y, Zishu G, Shihe G, Yufeng G, Qiang Z. Los cambios en el ancho de distribución de los glóbulos rojos son Asociado a parámetros de función hepática y pronóstico en pacientes con hepatitis B crónica Enfermedad. *Clin Lab* 2016; 62: 2197-2202 [PMID: 28164679 DOI: 10.7754/Clin.Lab.2016.160420]
- 21 Hu Z, Sun Y, Wang Q, Han Z, Huang Y, Liu X, Ding C, Hu C, Qin Q, Deng A. Glóbulo rojo La amplitud de la distribución es un índice de pronóstico potencial para la enfermedad hepática. *Clin Chem Lab Med* 2013; 51: 1403-1408 [ID del artículo: 23314558] [DOI: 10.1515/ccclm-2012-0704]
- 22 Milić S, Mikolasević I, Radić M, Hauser G, Stimac D. Utilidad clínica del ancho de distribución de glóbulos rojos en cirrosis hepática alcohólica y no alcohólica. *Coll Antropol* 2011; 35 Suppl 2: 335-338 [PMID: 22220466]
- 23 Achord JL. *Schiff's Diseases of the Liver*, 8.ª edición. *Off J Am CollGastroenterol ACG* 1999; 94: 3091
- 24 Wu A, Chanarin I, Slavin G, Levi AJ. Deficiencia de folato en el alcohólico: su relación con la enfermedad y anomalías hematológicas, enfermedad hepática y depósitos de folato. *Br J Haematol* 1975; 29: 469-478 [ID del artículo: 1191558] [Documento: 10.1111/j.1365-2141.1975.tb01844.x]
- 25 Gheno G, Magnabosco V, Mazzei G. [Macrocitosis y anemia en el alcoholismo crónico. Correlación con los resultados de la biopsia hepática con aguja]. *Minerva Med* 1981; 72: 1301-1306 [PMID: 7243021]
- 26 Yang J, Yan B, Yang L, Li H, Fan Y, Zhu F, Zheng J, Ma X. La anemia macrocítica está asociada con La gravedad de la insuficiencia hepática en pacientes con cirrosis descompensada relacionada con el virus de la hepatitis B: una Estudio transversal retrospectivo. *BMC Gastroenterol* 2018; 18: 161 [PMID: 30384828 Nombre del artículo: 10.1186/s12876-018-0893-9]
- 27 Yoon HJ, Kim K, Nam YS, Yun JM, Park M. Niveles de volumen corpuscular medio y causas y síntomas Mortalidad por cáncer de hígado. *Clin Chem Lab Med* 2016; 54: 1247-1257 [PMID: 26630695 Nombre del artículo: 10.1515/ccclm-2015-0786]
- 28 Mast AE, Blinder MA, Gronowski AM, Chumley C, Scott MG. Utilidad clínica de la Receptor de transferrina y comparación con la ferritina sérica en varias poblaciones. *Clin Chem* 1998; 44: 45-51 [ID del artículo: 9550557]

- 29 Goodnough LT, Nemeth E, Ganz T. Detección, evaluación y tratamiento de la restricción de hierro. *Eritropoyesis*. *Sangre* 2010; 116: 4754-4761 [PMID: 20826717 DOI: 10.1182/sangre-2010-05-286260]
- 30 Camaschella C. Anemia por deficiencia de hierro. *N Engl J Med* 2015; 372: 1832-1843 [PMID: 25946282 DOI: 10.1056/NEJMra1401038]
- 31 Guyatt GH, Oxman AD, Ali M, Willan A, McIlroy W, Patterson C. Diagnóstico de laboratorio de la anemia por deficiencia de hierro: una descripción general. *J Gen Intern Med* 1992; 7: 145-153 [PMID: 1487761 Nombre del artículo: 10.1007/BF02598003]
- 32 Kowdley KV. Sobrecarga de hierro en pacientes con enfermedad hepática crónica. *Gastroenterol Hepatol (NY)* 2016; 12: 695-698 [ID: 28035198]
- 33 Meier JA, Bokemeyer A, Cordes F, Fuhrmann V, Schmidt H, Hüsing-Kabar A, Kabar I. Niveles séricos La ferritina y la transferrina sirven como factores pronósticos de mortalidad y supervivencia en pacientes con enfermedad hepática terminal: un estudio de cohorte emparejado por puntaje de propensión. *United European Gastroenterol J* 2020; 8: 332-339 [ID del artículo: 32213016] [Documento: 10.1177/2050640619891283]
- 34 Viveiros A, Finkenstedt A, Schaefer B, Mandorfer M, Scheiner B, Lehner K, Tobiasch M, Reiberger T, Tilg H, Edlinger M, Zoller H. Transferrina como predictor de supervivencia en cirrosis. *Trasplante de hígado* 2018; 24: 343-351 [ID: 29149510] [DOI: 10.1002/lt.24981]
- 35 Peyrin-Biroulet L, Williet N, Cacoub P. Directrices para el diagnóstico y el tratamiento de la deficiencia de hierro en todas las indicaciones: una revisión sistemática. *Am J Clin Nutr* 2015; 102: 1585-1594 [PMID: 26561626] [Documento: 10.3945/ajcn.114.103366]
- 36 Adams P, Barton JC, McLaren GD, Acton RT, Speechley M, McLaren CE, Reboussin DM, Leiendecker-Foster C, Harris EL, Snively BM, Vogt T, Sholinsky P, Thomson E, Dawkins FW, Gordeuk VR, Eckfeldt JH. Detección de la sobrecarga de hierro: lecciones de la hemocromatosis y el hierro Estudio de detección de sobrecarga (HEIRS). *Can J Gastroenterol* 2009; 23: 769-772 [PMID: 19893773 Nombre del artículo: 10.1155/2009/839308]
- 37 Gkamprela E, Deutsch M, Pectasides D. Anemia por deficiencia de hierro en la enfermedad hepática crónica: Etiopatogenia, diagnóstico y tratamiento. *Ann Gastroenterol* 2017; 30: 405-413 [PMID: 28655976] [Documento: 10.20524/aog.2017.0152]
- 38 Ho CH. Función diagnóstica del receptor de transferrina sérica en pacientes con diversas anemias. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)* 2002; 65: 55-60 [PMID: 12014358]
- 39 Nagral A, Mehta AB, Gomes AT, Ellis G, Jackson BF, Sabin CA, McIntyre N. Suero soluble Receptor de transferrina en el diagnóstico de la deficiencia de hierro en la enfermedad hepática crónica. *Clin Lab Haematol* 1999; 21: 93-97 [ID: 10342067] DOI: 10.1046/j.1365-2257.1999.00202.x]
- 40 Bischoff SC, Bernal W, Dasarathy S, Merli M, Plank LD, Schütz T, Plauth M. ESPEN práctica Guía: Nutrición clínica en enfermedades hepáticas. *Clin Nutr* 2020; 39: 3533-3562 [PMID: 33213977 Nombre del artículo: 10.1016/j.clnu.2020.09.001]
- 41 Kozeniecki M, Ludke R, Kerner J, Patterson B. Micronutrientes en la enfermedad hepática: funciones y factores de riesgo para la deficiencia y recomendaciones para la suplementación. *Nutr Clin Pract* 2020; 35: 50-62 [PMID: 31840874] [Documento: 10.1002/ncp.10451]
- 42 D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J. Tratamiento farmacológico de la hipertensión portal: un enfoque basado en la evidencia. *Semin Liver Dis* 1999; 19: 475-505 [PMID: 10643630 Nombre del artículo: 10.1055/s-2007-1007133]
- 43 de Franchis R; Facultad Baveno VI. Ampliación del consenso en hipertensión portal: Informe del Taller de consenso de Baveno VI: estratificación del riesgo e individualización de la atención para la hipertensión portal. *Hepatol* 2015; 63: 743-752 [PMID: 26047908 DOI: 10.1016/j.jhep.2015.05.022]
- 44 Handel J, Lang E. Estrategia de transfusión para el sangrado gastrointestinal superior agudo. *CJEM* 2015; 17: 582-585 [ID del artículo: 26013300] [Documento: 10.1017/cem.2014.76]
- 45 Asociación Europea para el Estudio del Hígado. Guías de práctica clínica de la EASL para el estudio del hígado. Manejo de pacientes con cirrosis descompensada. *J Hepatol* 2018; 69: 406-460 [PMID: 29653741 DOI: 10.1016/j.jhep.2018.03.024]
- 46 Organización Mundial de la Salud. Concentraciones de hemoglobina para el diagnóstico de anemia y Evaluación de la gravedad. [citado el 29 de septiembre de 2021]. Sistema de información nutricional sobre vitaminas y minerales. En: Organización Mundial de la Salud [Internet]. Disponible en: <http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin>
- 47 Goddard AF, James MW, McIntyre AS, Scott BB; Sociedad Británica de Gastroenterología. Directrices para el tratamiento de la anemia ferropénica. *Gut* 2011; 60: 1309-1316 [PMID: 21561874 Nombre del artículo: 10.1136/inicio.2010.228874]
- 48 Girelli D, Ugolini S, Busti F, Marchi G, Castagna A. Terapia moderna de reemplazo de hierro: clínica y Perspectivas fisiopatológicas. *Int J Hematol* 2018; 107: 16-30 [PMID: 29196967 Nombre del artículo: 10.1007/s12185-017-2373-3]
- 49 Stoffel NU, Cercamondi CI, Brittenham G, Zeder C, Geurts-Moespot AJ, Swinkels DW, Moretti D, Zimmermann MB. Absorción de hierro a partir de suplementos orales de hierro administrados en días consecutivos y días alternos y como dosis únicas por la mañana frente a dosis divididas dos veces al día en mujeres con deficiencia de hierro: dos estudios abiertos, Ensayos controlados aleatorizados. *Lancet Haematol* 2017; 4: e524-e533 [PMID: 29032957 Nombre del artículo: 10.1016/S2352-3026(17)30182-5]
- 50 Pisani A, Riccio E, Sabbatini M, Andreucci M, Del Rio A, Visciano B. Efecto del hierro liposomal oral Hierro intravenoso versus hierro intravenoso para el tratamiento de la anemia por deficiencia de hierro en pacientes con ERC: un ensayo aleatorizado. *Trasplante Nephrol Dial* 2015; 30: 645-652 [PMID: 25395392] [Documento: 10.1093/ndt/gfu357]
- 51 Funk F, Ryle P, Canclini C, Neiser S, Geisser P. La nueva generación de hierro intravenoso: química, Farmacología y toxicología de la carboximaltosa férrica. *Arzneimittelforschung* 2010; 60: 345-353

- [ID del artículo: [20648926](#)] [Documento: [10.1055/s-0031-1296299](#)]
- 52 Liu P, Hum J, Jou J, Scanlan RM, Shatzel J. Estrategias de transfusión en pacientes con cirrosis. *Eur J Hematol* 2020; 104: 15-25 [PMID: [31661175](#)] [Documento: [10.1111/ejh.13342](#)]
- 53 Madu AJ, Ughasoro MD. Anemia de enfermedades crónicas: una revisión en profundidad. *Med Princ Pract* 2017; 26: 1-9 [ID del artículo: [27756061](#)] [Documento de la investigación: [10.1159/000452104](#)]
- 54 Fung E, Sugianto P, Hsu J, Damoiseaux R, Ganz T, Nemeth E. Cribado de alto rendimiento de células pequeñas. Las moléculas identifican antagonistas de la hepcidina. *Mol Pharmacol* 2013; 83: 681-690 [PMID: [23292796](#)] Nombre del artículo: [10.1124/mol.112.083428](#)
- 55 Chen R, Forsyth N. Editorial: El desarrollo de nuevas clases de agentes miméticos de hipoxia para Uso clínico. *Front Cell Dev Biol* 2019; 7: 120 [PMID: [31297372](#)] [Documento: [10.3389/fcell.2019.00120](#)]
- 56 Özatlı D, Köksal AS, Haznedaroglu IC, Simsek H, Karakus S, Büyüksak Y, Kosar A, Özcebe O, Dündar S. Eritrocitos: anemias en enfermedades hepáticas crónicas. *Hematología* 2000; 5: 69-76 [PMID: [11399603](#)] [Documento: [10.1080/10245332.2000.11746489](#)]
- 57 Selinger CP, Ang YS. Ectasia vascular antral gástrica (EVAG): actualización sobre la presentación clínica, Fisiopatología y tratamiento. *Digestión* 2008; 77: 131-137 [PMID: [18391491](#)] Nombre del artículo: [10.1159/000124339](#)
- 58 Loperfido S, Baldo V, Piovesana E, Bellina L, Rossi K, Groppo M, Caroli A, Dal Bò N, Monica F, Fabris L, Salvat HH, Bassi N, Okolicsanyi L. Tendencias cambiantes en la hemorragia aguda del tracto gastrointestinal superior: a Estudio de base poblacional. *Gastrointest Endosc* 2009; 70: 212-224 [PMID: [19409558](#)] Nombre del artículo: [10.1016/j.gie.2008.10.051](#)
- 59 Herbert V, Zalusky R, Davidson CS. Correlación de la deficiencia de folato con el alcoholismo y las enfermedades asociadas. Macroцитosis, anemia y enfermedad hepática. *Ann Intern Med* 1963; 58: 977-988 [PMID: [13953905](#)] Nombre del artículo: [10.7326/0003-4819-58-6-977](#)
- 60 Sharma MS, Jahnvi G. Deficiencia de vitamina B12 en la enfermedad del hígado graso no alcohólico. *J Evol Med Dent Sci* 2014; 3:8281-8285
- 61 Shizuma T. Anemia perniciosa en pacientes con cirrosis biliar primaria, hepatitis autoinmune, y hepatitis viral crónica. *J Liver* 2015; 4 [DOI: [10.4172/2167-0889.1000186](#)]
- 62 Premkumar M. Etiopatogenia de la anemia en la enfermedad hepática crónica. [consultado el 20 de enero de 2021]. En: [ClinicalTrials.gov](#) [Internet]. Chandigarh: Biblioteca Nacional de Medicina de EE. UU. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04622449> Identificador de ClinicalTrials.gov: NCT04622449
- 63 Mohamed BKM. Anemia ferropénica en niños con cirrosis hepática (IDA). [consultado en 2021] 20 de enero]. En: [ClinicalTrials.gov](#) [Internet]. Assiut: Biblioteca Nacional de Medicina de EE. UU. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03482076> Identificador de ClinicalTrials.gov: NCT03482076
- 64 Premkumar M. Lactoferrina en el tratamiento de la anemia por deficiencia de Fe en la cirrosis. [consultado el 20 de enero de 2021] 20]. En: [ClinicalTrials.gov](#) [Internet]. Chandigarh: Biblioteca Nacional de Medicina de EE. UU. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04335058> Identificador de ClinicalTrials.gov: NCT04335058



Publicado por Baishideng Publishing Group Inc 7041
Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, EE. UU.

Teléfono: +1-925-3991568

Correo electrónico:

bpgoffice@wjgnet.com Mesa de ayuda: <https://>

www.f6publishing.com/helpdesk <https://www.wjgnet.com>

