

informa si las plaquetas están aumentadas, normales o leve, moderada o extremadamente disminuidas. Desde el punto de vista clínico, es de gran utilidad porque se observa correspondencia entre la sintomatología del enfermo y los resultados. En el método directo pueden existir errores de recuento por el pequeño tamaño de las plaquetas; el equipo, por ejemplo, puede contar partículas contaminantes como plaquetas. La metodología del recuento directo de plaquetas, debe ser usada obligadamente en cualquier trabajo de investigación; en cambio, en la clínica se la usa siempre que exista la disponibilidad de equipo.

El número de plaquetas en circulación es un elemento importante en la interpretación de un síndrome hemorrágico. En caso de existir un recuento de plaquetas disminuido, es fundamental hacer un mielograma para el diagnóstico etiológico de la trombocitopenia.

TIEMPO DE SANGRÍA DE IVY (TEMPLADO)

Este examen mide la función plaquetaria in vivo, pero depende también del recuento de plaquetas. El tiempo de sangría se altera y prolonga progresivamente con recuentos plaquetarios inferiores a $100.000 \times \mu\text{L}$. Es necesario que en los 7 días previos al examen, el paciente no haya recibido medicamentos antiagregantes plaquetarios tales como ácido acetilsalicílico, antihistamínicos y furosemida; aun más, lo ideal es efectuar el examen sin que el paciente reciba ningún medicamento, para tener una correcta interpretación de los resultados.

Procedimiento

Se coloca un manguito de presión en el brazo, a 40 mm Hg durante todo el examen. En el antebrazo se efectúa una incisión de 1 cm de largo y de 1 mm de profun-

dididad con una hoja de bisturí. Hecha la incisión, se inicia la medición del tiempo con un cronómetro. Cada 15 minutos se extrae la sangre acumulada con papel filtro, sin tocar los bordes de la herida. El tiempo de sangría es el tiempo transcurrido desde el momento de la incisión hasta que termine la hemorragia.

Interpretación

El método de Ivy templado es el más estandarizado y el que se ha mostrado más reproducible de un paciente a otro y en un mismo paciente. Los valores normales están analizados en el capítulo 282. Es el método inicial para descartar una posible alteración de la función plaquetaria. Si el tiempo de sangría está prolongado, debe asegurarse que el paciente no recibió medicamentos e iniciar los estudios de agregación plaquetaria y otros procedimientos, para llegar a un diagnóstico definitivo. El antiguo tiempo de sangría de Duke en el lóbulo de la oreja, es una metodología poco estandarizada que da resultados erróneos no interpretables.

BIBLIOGRAFÍA

- Betke K, Kleihauer E. Fetal und bleibender Blutfarbstoff in Erythrozyten und Erythroblasten von menschlichen Feten und Neugeborenen. Blut 1958; 4:421-431.
- Marzouka E. Técnicas de estudio de la hemostasia. En: Hematología: técnicas y procedimientos de laboratorio. G Osorio ed. Mediterráneo. Santiago, 1966; 169-170.
- Mielke CH, Kaneshiro MM, Maher IA y col. The standardized normal bleeding time and its prolongation by aspirin. Blood 1969; 34:204-215.
- Osorio G, Rojas H. Hemoglobinometría, hematócrito y recuentos celulares. En: Hematología: técnicas y procedimientos de laboratorio. G Osorio ed. Mediterráneo. Santiago, 1996; 23-36.
- Rojas H. Hierro sérico y capacidad total de fijación de hierro. En: Hematología: técnicas y procedimientos de laboratorio. G Osorio ed. Mediterráneo. Santiago, 1996; 79-83.

CAPÍTULO 284

Clasificación y diagnóstico de las anemias

MIREYA BRAVO

INTRODUCCIÓN

Se entiende por anemia la disminución de la concentración de la hemoglobina (Hb) por debajo del límite inferior para la edad, sexo y condición fisiológica. El límite inferior normal corresponde a dos desviaciones estándar (DE) por debajo del valor promedio normal para sexo y edad (tabla 284-1). Como esta definición es de consenso, hay que considerar que estadísticamente un 2,5% de los individuos normales van a ser catalogados como anémicos, y que puede haber un porcentaje de individuos con hemoglobina dentro del rango normal, pero que ésta sea insuficiente para su condición fisiológica (p. ej., cardiopatías congénitas cianóticas). Esto hace necesario que la definición cuantitativa sea complementada con su correlato fisiológico y bioquímico relativo a la entrega tisular de oxígeno. Además, en algunas ocasiones, para una

correcta evaluación del grado de anemia es preciso considerar la volemia. Normalmente el volumen sanguíneo permanece constante; sin embargo, cuando desciende, como en la deshidratación, una baja real de la hemoglobina puede pasar inadvertida. Del mismo modo, el aumento del volumen plasmático producirá una disminución relativa de la hemoglobina. En este sentido hay que destacar que en la anemia aguda por hemorragia, su verdadera magnitud se evalúa sólo cuando se ha restablecido el volumen circulante. En las anemias crónicas en cambio, puede haber, junto con la disminución de la masa eritrocitaria, una contracción del volumen plasmático, lo que dificulta su correcta interpretación.

El parámetro que mejor valora la magnitud de la anemia es la determinación de hemoglobina. Su correlación con el hematócrito (Hto) suele ser estrecha, exceptuando las anemias megaloblásticas. En cambio, la correlación

Tabla 284-1. Concentración de hemoglobina por edades

	HEMOGLOBINA (g/dL)	
	Promedio	Límite inferior - 2 DE
Recién nacido (sangre cordón)	16.5	13.5
1-3 días (capilar)	18.5	14.5
1 semana	17.5	13.5
2 semanas	16.5	12.5
1 mes	14.0	10.0
2 meses	11.5	9.0
3-6 meses	11.5	9.5
5 meses - 2 años	12.0	10.5
2 a 6 años	12.5	11.5
6-12 años	13.5	11.5
12-18 años		
mujer	14.0	12.0
hombre	14.5	13.0

entre hemoglobina y número de glóbulos rojos no es tan buena, pudiendo haber un recuento dentro de valores normales con hemoglobina disminuida, como ocurre en las anemias microcíticas hipocrómicas. Por esto, el recuento de glóbulos rojos no debe ser utilizado como criterio único de anemia, sino siempre en relación con el valor de hemoglobina.

Anemia es un signo objetivo, clínico y de laboratorio, que en la mayoría de los casos traduce la presencia de enfermedad. Al diagnosticar una anemia, se requerirá analizar los elementos morfológicos y patogénicos que permitirán orientar el estudio, precisar el tipo e indicar el tratamiento.

CLASIFICACIÓN DE LAS ANEMIAS

En hematología pediátrica las anemias constituyen el trastorno más importante por frecuencia, presentando una gran variedad de aspectos clínicos y hematológicos en relación con los múltiples factores etiológicos que las determinan, y con las edades en que aparecen. Se han clasificado tomando en cuenta diversos puntos de vista (etiológico, fisiopatológico, morfológico) y como la mayoría de las clasificaciones, cada una satisface algunos aspectos y deja otros discutibles.

La clasificación basada en la fase del desarrollo del glóbulo rojo en el cual se produce el trastorno (etapa de proliferación, de maduración o de glóbulo rojo maduro) es la que permite una mejor comprensión de los fenómenos. La clasificación morfológica por otra parte, ha mostrado un valor clínico práctico. Se estima que tanto el criterio fisiopatológico como morfológico son importantes en el diagnóstico diferencial y clasificación de las anemias. Por lo tanto, se analizarán ambos puntos de vista.

Clasificación fisiopatológica

El número de glóbulos rojos presente en la circulación en un momento dado depende del equilibrio dinámico entre la producción y las pérdidas. En ello se basa esta clasificación (tabla 284-2). Hay que considerar, sin embargo, que estas categorías no son excluyentes y para clasificar se toma en cuenta el mecanismo patogénico

Tabla 284-2. Clasificación fisiopatológica

1) Anemia causada predominantemente por disminución de la producción de glóbulos rojos

- A. Alteraciones de la proliferación y diferenciación de células hematopoyéticas
 - a) De la célula troncal (*stem cell*)
 - Anemia aplásica
 - b) Del progenitor eritroide o célula precursora
 - Anemia aneritroblástica
 - Anemia de la insuficiencia renal crónica
 - Anemia de las enfermedades endocrinas
- B. Alteraciones de la maduración eritroide
 - a) Alteraciones de la maduración nuclear
 - Carencia de vitamina B₁₂
 - Carencia de ácido fólico
 - Otras causas (alteraciones congénitas y adquiridas del metabolismo de purinas y pirimidinas)
 - b) Alteraciones de la maduración citoplasmática
 - Carencia de hierro
 - Síndromes talasémicos
 - Intoxicación por plomo
 - Atransferrinemia congénita y hemosiderosis pulmonar
- C. Mecanismos múltiples o desconocidos
 - Anemia de enfermedades crónicas
 - Anemia asociada a infiltración medular
 - Anemia asociada a carencia nutricional proteica
 - Anemia sideroblástica
 - Anemia diseritropoyética

2) Anemias causadas predominantemente por destrucción o pérdida de glóbulos rojos

- A. Anemias hemolíticas
 - a) Anormalidades intrínsecas
 - Defectos de la membrana
 - Deficiencia enzimáticas
 - Anormalidades en la síntesis de la globina
 - Hemoglobinuria nocturna paroxística
 - b) Anormalidades secundarias a factores extrínsecos
 - De causa mecánica
 - De causa química
 - De causa física
 - De causa infecciosa
 - De causa parasitaria
 - De causa inmunológica
 - Por hiperactividad del sistema monocito-macrofágico
- B. Anemias por hemorragias

preponderante, aun cuando desempeña algún papel otro de los mecanismos. En esta clasificación se distinguen dos grandes grupos: anemias por alteraciones en la producción de glóbulos rojos, y anemias por excesiva destrucción o pérdida de glóbulos rojos.

Alteraciones en la producción de glóbulos rojos

En este grupo hay que distinguir las alteraciones en la proliferación de los precursores eritroides y las de la maduración.

1. Alteración de la proliferación de progenitores eritroides. Está dada por la ausencia o disminución de las células progenitoras y de acuerdo con el tipo de célula primariamente comprometida se distinguen dos formas: a) aplásica, en la cual la alteración está en la célula troncal (*stem cell* pluripotencial), y se acompaña además de leucopenia y trombopenia (pancitopenia periférica). b) Eritroblastopénica, en la que está

dañado el progenitor eritroide. En este caso, hay sólo anemia, con normalidad de las otras series. En estas anemias la médula ósea se encuentra más o menos vacía de eritroblastos. En su patogenia intervienen diversos factores (genéticos, tóxicos, inmunológicos) que permiten subclasificarlas. Las eritroblastopenias también pueden ser causadas por alteraciones en la producción de eritropoyetina, y se evidencian por no presentar respuesta eritroide adecuada frente a la disminución de la concentración de hemoglobina. Esto sucede en parte en algunas enfermedades crónicas como las renales y las endocrinas.

2. Alteraciones en la maduración de la serie eritroide. Pueden encontrarse alteraciones en la maduración nuclear (síntesis de proteínas nucleares, ácido desoxirribonucleico [DNA] o en la maduración citoplasmática (síntesis de hemoglobina).

- 2.1. Alteraciones en la maduración nuclear: se producen cuando hay trastornos en la síntesis de DNA, lo cual se encuentra característicamente en las carencias de vitamina B₁₂ y ácido fólico. En pediatría es más frecuente esta última, sea por falla en la absorción (síndrome de malabsorción intestinal) o por exceso de consumo (recuperación de crisis hemolítica). También hay alteraciones de la maduración en pacientes tratados con quimioterapia antitumoral, hidantoínicos, etc. Otras causas como las alteraciones congénitas del metabolismo de las purinas son raras, al igual que las anemias megaloblásticas que responden a la tiamina. Las anemias por alteración de la maduración se caracterizan por: hiperplasia de la serie roja en la médula ósea, con megaloblastosis, eritropoyesis inefectiva, viabilidad disminuida de glóbulos rojos, y en sangre periférica macrocitosis y pancitopenia.

- 2.2. Alteraciones en la maduración citoplasmática. La constituyen fundamentalmente defectos en la síntesis de hemoglobina, ya sea del hem o de la globina.

De las alteraciones del hem, sin duda la más frecuente es la secundaria a carencia de hierro.

Las alteraciones de la globina pueden ser cualitativas o cuantitativas. Se consideran aquí sólo las cuantitativas, en las que hay un desequilibrio en la cantidad de la síntesis de cadenas polipeptídicas de globina (alfa o beta talasemia, según cuál sea la cadena deficitaria). Se manifiestan característicamente por hipocromía y se clasifican junto a las otras causas de anemia hipocrómica. En cambio, las alteraciones cualitativas de la síntesis de la globina (hemoglobinopatías) se consideran dentro de las anemias hemolíticas por anomalías intrínsecas del glóbulo rojo, ya que su característica más importante es la disminución de su vida media.

Hay además un conjunto de anemias que tienen alteraciones de la proliferación, la maduración o de ambas, causadas por mecanismos únicos o múltiples aún no bien precisados, como las anemias sideroblásticas, diseritropoyéticas o de enfermedades crónicas.

Alteraciones del glóbulo rojo maduro

La característica de este grupo de anemias es la disminución de la vida media eritrocitaria ya sea por destrucción (hemólisis) o pérdidas (hemorragias).

1. Las anemias hemolíticas se producen por anomalías intrínsecas (anemias hemolíticas intracorpúsculares) o bien por acción de agentes agresores externos (anemias hemolíticas extracorpúsculares).

- 1.1. Anemias hemolíticas intracorpúsculares. Son causadas por defectos hereditarios de los constituyentes del glóbulo rojo. Una excepción es la hemoglobinuria paroxística nocturna. Tales defectos pueden ser debidos a alteraciones de la membrana (p. ej., esferocitosis, ovalocitosis, alteraciones de la permeabilidad a cationes, alteraciones de la composición lipídica). Deficiencias enzimáticas (glucosa 6-fosfato deshidrogenasa, piruvatoquinasa, entre las más importantes), alteraciones cualitativas de la síntesis de la globina (hemoglobina S, C, etc.).

- 1.2. Anemias hemolíticas extracorpúsculares. Pueden ser el resultado de diversos tipos de agresión:

- 1.2.1. De causa mecánica: anemia hemolítica microangiopática, hemoglobinuria de la marcha, secundarias a coagulación intravascular, hemólisis por prótesis valvulares, etc. En estas anemias, los glóbulos rojos son destruidos al pasar por el territorio capilar de la planta del pie, o por los capilares con bandas de fibrina o al impactar con las prótesis valvulares respectivamente.

- 1.2.2. De causa química: se deben a la acción de diversas sustancias que alteran el metabolismo del glóbulo rojo (oxidantes), o la membrana celular (p. ej., veneno de *Loxocoeles Laeta*).

- 1.2.3. De causa física: como radiación, calor en quemaduras extensas, oxigenación hiperbárica, entre otras.

- 1.2.4. De causa infecciosa: secundaria a infecciones por *Clostridium welchii*, *E. coli*, *Streptococcus*, *Salmonella*, etc. Hay que tener presente que los diferentes gérmenes producen hemólisis por mecanismos variados.

- 1.2.5. De causa parasitaria: malaria, bartonellosis o toxoplasmosis.

- 1.2.6. De causa inmunológica: por anticuerpos autoinmunes o isoimunes.

Clasificación morfológica

Esta clasificación se resume en la tabla 284-3.

Anemias microcíticas hipocrómicas

En ellas los eritrocitos son de menor tamaño y tienen escaso contenido de hemoglobina. La reducción del tamaño y su contenido de hemoglobina es proporcionalmente mayor que la disminución de su número. Se encuentran cada vez que hay alteración de la síntesis de hemoglobina y su causa más frecuente es la carencia de hierro.

Anemias macrocíticas

Pueden acompañarse o no de médula megaloblástica. Los glóbulos rojos tienen tamaño aumentado y un conte-

Tabla 284-3. Clasificación basada en el tamaño y la morfología

A. Anemias microcíticas hipocrómicas (VCM < 78 fL) (CHCM < 31%)	Carencia de hierro
	Síndromes talasémicos
	Anemias sideroblásticas
	Anemias por infecciones crónicas
B. Anemias macrocíticas (VCM > 98 fL, CHCM > 32%)	Con médula megaloblástica
	Carencia de vitamina B ₁₂
	Carencia de ácido fólico
	Alteraciones congénitas o adquiridas de la síntesis del DNA
	Sin médula megaloblástica
	Anemias diseritropoyéticas
	Enfermedad hepática
	Hipotiroidismo
C. Anemias normocíticas normocrómicas. (VCM: 78 - 98 fL) (CHCM: 31 - 34%)	Anemias aplásica o hipoplásica
	Anemias por infiltración medular
	Anemias hemolíticas
	Anemias por hemorragias recientes
	Anemias por enfermedades crónicas: renales, endocrinas, hepáticas
D. Anemias con anomalías morfológicas específicas	Esferocitosis (congénitas, AHAI)
	Ovalocitosis
	Glóbulos rojos fragmentados (SHU, CIVD, anemias microangiopáticas)
	Glóbulos rojos falciformes (HbS)
	Dianocitos (<i>target-cells</i>)

nido de hemoglobina de acuerdo con éste. Hay mayor reducción del número de glóbulos rojos que del hematócrito y se asocia a eritropoyesis inefectiva.

Anemias normocíticas normocrómicas

En éstas los glóbulos rojos tiene tamaño y contenido de hemoglobina normal. Se producen por una gran variedad de causas que pueden separarse en dos categorías: secundarias a patología de médula ósea y secundarias a enfermedad subyacente.

Anemias con anomalías morfológicas específicas

En estos casos, el glóbulo rojo tiene anomalías observables en el frotis de sangre periférica que orientan el diagnóstico. Entre las alteraciones que pueden encontrarse, las más frecuentes son: a) esferocitos, que se ven en la esferocitosis hereditaria, incompatibilidad ABO, anemias inmuno-hemolíticas, quemaduras severas, septicemias; b) ovalocitos, que orientan a la ovalocitosis hereditaria o a algunas anemias microcíticas hipocrómicas; c) glóbulos rojos fragmentados, que se observan en el síndrome hemolítico urémico, coagulación intravascular diseminada y otras anemias hemolíticas microangiopáticas; d) glóbulos rojos falciformes llamados también drepanocitos, en la hemoglobinopatía por hemoglobina S; e) dianocitos o *target cell*, se ven en talasemias, enfermedades hepáticas obstructivas, etc.

DIAGNÓSTICO DE ANEMIA

El diagnóstico de anemia es el resultado de la evaluación de un paciente tanto del punto de vista clínico como de laboratorio y puede esquematizarse en tres etapas.

1. Establecer el diagnóstico sobre la base de la observación clínica (historia y examen físico) y hacer las determinaciones básicas de laboratorio (hemoglobina, hematócrito, reticulocitos).
2. Observación cuidadosa del frotis sanguíneo para evaluar los caracteres morfológicos de los eritrocitos. Además se deben analizar los leucocitos (recuento diferencial) y las plaquetas.
3. Con los antecedentes anteriores, se establece en la mayoría de los casos una buena aproximación diagnóstica, que permite orientar un estudio especializado para precisar el diagnóstico e indicar un tratamiento.

Tienen especial relevancia en la historia, la edad de comienzo de los síntomas, la alimentación, las infecciones, la exposición a toxinas, el desarrollo pondoestatural, los antecedentes familiares raciales y los antecedentes de otras enfermedades. En el período neonatal hay que agregar antecedentes maternos y obstétricos.

En el examen físico, además de los signos propios de anemia y de la semiología relativa a la etiología, debe buscarse la presencia de enfermedades subyacentes.

Aun cuando en pediatría las causas de anemia son numerosas, el diagnóstico se facilita al tener presente la frecuencia relativa en las distintas edades.

ANEMIAS DEL RECIÉN NACIDO

Son producidas fundamentalmente por dos mecanismos: hemorragia y hemólisis; como excepción ocurren por falla de la producción y casi nunca son carenciales.

Anemias por hemorragias

La pérdida de sangre como causa de anemia es común en el período de recién nacido. Puede presentarse en la gestación, durante el parto o después del nacimiento.

La pérdida aguda da lugar a palidez y shock, requiriendo una expansión rápida de volumen sanguíneo y el restablecimiento de la capacidad transportadora de oxígeno con transfusión de glóbulos rojos, aun antes de completar el estudio de la causa determinante de la pérdida sanguínea. Su alta asociación a shock produce alta morbilidad.

La pérdida crónica, en cambio, es mejor tolerada por el feto y el recién nacido, y el pronóstico depende de la duración, cantidad y causa del sangrado, que puede ser interno o externo.

En el feto, la hemorragia externa es más común que la interna y ocurre a través de la placenta a la madre o entre gemelos. La hemorragia placentaria del feto a la madre se evidencia por la presencia de glóbulos rojos fetales en la sangre materna y puede producir isoimmunización en la madre Rh negativa. Este sangrado puede ser crónico y dar origen en el feto y el recién nacido a una anemia bien tolerada, de caracteres hipocromos.

En el momento del parto puede haber pérdida externa aguda por: vasos umbilicales rotos, incisión placentaria, drenaje postural (al colocar al niño a un nivel más alto

que la madre), entre otros. Estas causas pueden determinar menor volumen sanguíneo y anemia.

Durante el parto o después, pueden agregarse hemorragias internas aun en ausencia de traumatismo, que son difíciles de evidenciar. Los cefalohematomas pueden contener 30-60 mL de sangre. Las hemorragias intracraneanas son más frecuentes en niños menores de 1.500 g. Las hemorragias abdominales pueden ser: retroperitoneales, subcapsulares de bazo e hígado, suprarrenales, etc. En presencia de hemorragia en el recién nacido deberá estudiarse siempre la posibilidad de alteraciones de la coagulación (deficiencia de vitamina K, coagulación intravascular diseminada, coagulopatías congénitas, septicemia).

Anemias hemolíticas

Al igual que en el niño mayor y el adulto, las causas de hemólisis en el recién nacido son numerosas; sin embargo difieren en frecuencia e importancia relativa. Así, la isoimmunización a antígenos del glóbulo rojo es característica del recién nacido, determinando la *enfermedad hemolítica neonatal*. Tienen especial importancia la incompatibilidad ABO y de grupos menores. La incompatibilidad Rh ha disminuido en frecuencia con el uso profiláctico de gammaglobulina anti-D. Aun cuando el 50% de los recién nacidos tienen anticuerpos detectables en el suero o eluido de glóbulos rojos, sólo aproximadamente el 0,7% hace hemólisis apreciable. Por lo tanto, el término enfermedad hemolítica por ABO se aplica a niños con acortamiento significativo de la vida media del glóbulo rojo debido a anticuerpos y no sólo a la presencia de éstos. La segunda gran causa de hemólisis en este período la constituyen las infecciones, ya sean bacterianas, virales y aun parasitarias. Los mecanismos son variados e incluyen: acción directa sobre el glóbulo rojo (sobre la membrana, por ejemplo, acción de anticuerpos, fagocitosis, etc.), daño endotelial, aumento de la actividad esplénica entre otros.

Entre las anemias hemolíticas congénitas, la microesferocitosis familiar es la más frecuente en nuestro medio. Alrededor de un tercio de los pacientes con microesferocitosis tienen algún antecedente durante el período de recién nacido. Las anemias hemolíticas secundarias a deficiencias enzimáticas son raras. Entre ellas, la deficiencia de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa es poco común, y la sintomatología depende del tipo de variante bioquímica. En general evolucionan en crisis autolimitadas, con relación a exposición a agentes oxidantes o a infecciones. La deficiencia de piruvato quinasa es excepcional en frecuencia, pero puede dar lugar a anemias e hiperbilirrubinemia severas. Las hemoglobinopatías son poco habituales en nuestro medio. La acidosis e hipoxemia puede producir anemias con caracteres hemolíticos, por mecanismos no bien conocidos.

Anemias por fallas de la producción

Una forma de manifestación en esta edad, es el síndrome de Diamond Blackfan o anemia aneritroblástica congénita. Se caracteriza por anemia normocrómica, a menudo macrocítica, sin respuesta reticulocitaria. La médula ósea tiene densidad normal, pero con disminución o ausencia de la serie eritroblástica y normalidad del resto de las series. Es una anemia poco frecuente, y se hace evidente entre el primer y tercer mes de vida. Tiene ca-

racteres clínicos especiales y en el 30% de los pacientes puede encontrarse una variedad de anomalías, aun cuando éstas no son específicas.

ANEMIAS DEL LACTANTE MENOR

Anemia fisiológica

A partir de la primera semana de vida, normalmente el recién nacido experimenta una caída progresiva de la hemoglobina que llega a sus valores más bajos entre el segundo y tercer mes, constituyendo la así llamada *anemia fisiológica*. En el recién nacido de bajo peso, la rapidez e intensidad de esta caída tiene correlación inversa con la edad gestacional; así, los niveles más bajos se encuentran entre el primer y tercer mes, con valores de hemoglobina menores que en el niño de término. Los promedios de hemoglobina más bajos aceptados como "normales" durante este período dependen del peso del nacimiento y son:

	Promedio g/dL	Límite inferior g/dL
Recién nacido de término	11,2	9,4
Recién nacido 1.500-2.000 g	9,4	8
Recién nacido 1.000-1.500 g	8,8	7,1

Se considera esta anemia como una adaptación fisiológica del niño, al pasar de un ambiente de baja tensión de oxígeno in utero a la tensión de oxígeno atmosférico. Característicamente la presentan todos los niños, es asintomática y no responde a la administración de hematínicos. La baja progresiva de hemoglobina así descrita, se explica fundamentalmente por mayor disponibilidad de oxígeno en los tejidos al nacer, menor vida media del glóbulo rojo del recién nacido, aumento del volumen circulante producido por el crecimiento.

Disponibilidad de oxígeno. Al nacer e iniciarse la respiración pulmonar, aumenta la saturación arterial de oxígeno y la entrega de éste a los tejidos. Por otra parte, el remplazo progresivo de hemoglobina fetal por hemoglobina adulta determina una desviación a la derecha de la curva de disociación de la hemoglobina, es decir, una mayor entrega tisular de oxígeno. Esto hace que se necesite menos hemoglobina para suplir las necesidades de oxígeno, disminuyendo la eritropoyetina, la serie eritroide de la médula ósea y los reticulocitos en sangre periférica.

Vida media del glóbulo rojo del recién nacido. La mayoría de los trabajos muestran que la vida media del glóbulo rojo del recién nacido es inferior a la del adulto, así aun cuando los diferentes estudios muestran resultados variables, dependiendo de la técnica usada, el promedio es de 50-70 días en el recién nacido de término y menor para los de pretérmino, comparado con los 120 días de los valores controles del adulto.

Aumento del volumen circulante producido por el crecimiento. Ocurre fundamentalmente por aumento del volumen plasmático que determina una disminución relativa de la masa total de glóbulos rojos.

En el niño de bajo peso la anemia fisiológica puede hacerse sintomática, dejando de ser fisiológica. La sintomatología es sutil e inespecífica y está constituida por: palidez de piel y mucosas, disminución de la actividad muscular, letargia, crisis de apnea, incremento de peso

insuficiente y aumento del consumo de oxígeno en reposo. Se han invocado diversas causas para explicar esta situación, entre los que deben destacarse:

1. Falta de buena correlación entre los valores de hematócrito y masa total de glóbulos rojos en el niño de pretérmino. Un paciente determinado puede tener una capacidad de transporte de oxígeno disminuida, que no se acompaña de niveles correspondientemente bajos de hematócrito y hemoglobina. Por esto, no siempre la determinación exclusiva de estos parámetros es suficiente para evaluar esta anemia.
2. La precocidad con que el niño de pretérmino hace la anemia fisiológica con relación al niño de término. Esto determina que la afronte con niveles más altos de hemoglobina fetal, explicando la menor entrega tisular de oxígeno, aun teniendo iguales niveles de hemoglobina total.
3. La menor entrega tisular de oxígeno hace necesaria una mayor extracción de él, para suplir las demandas. Con esto baja la presión venosa central de oxígeno, disminuyendo las reservas de éste y la capacidad de compensación, cada vez que aumenta el consumo celular de oxígeno.
4. Producción inadecuada de eritropoyetina. Aun cuando la baja de hemoglobina determina un aumento de la producción de eritropoyetina, ésta no es suficiente en magnitud. Por otra parte, los niños pequeños tendrían un patrón fetal de producción de eritropoyetina (producción hepática más que renal) que la haría menos efectiva en términos de estimulación de la eritropoyesis.

La detección y diagnóstico de anemia fisiológica en el niño de pretérmino puede ser difícil; sin embargo, es necesario evaluarla con cuidado, prevenirla y eventualmente tratarla, ya que contribuye a mayor morbimortalidad. Debe enfatizarse que para la interpretación y diagnóstico de la anemia fisiológica hay que tener un criterio funcional y tomar en cuenta la situación clínica del niño, los valores de hemoglobina con relación al peso y edad, y la velocidad con que éstos caen desde el período de recién nacido. Además debe tenerse presente que durante el período de "anemia fisiológica" se pueden sobreponer otros procesos patológicos que la agraven. En estos casos, la conducta terapéutica es distinta y depende de la patología básica.

Anemia poshemorragia

Las hemorragias no tratadas del recién nacido pueden llevar a una anemia crónica, a veces de consideración, y que requieren de tratamiento. Según la edad y el grado de anemia, deberán tratarse con hierro y/o transfusión.

Anemia secundaria a enfermedad hemolítica

En su forma más leve, la enfermedad hemolítica del recién nacido da lugar a una anemia progresiva en el primer mes de vida que puede llegar a ser intensa. El diagnóstico etiológico se hace en forma retrospectiva investigando la incompatibilidad materno-fetal. El antecedente de ictericia en los primeros días de vida puede pasar inadvertido o ser confundido con ictericia fisiológica.

Anemias aneritroblásticas y hemolíticas

Ambas se pueden presentar con caracteres semejantes a las del recién nacido. Entre las anemias hemolíticas propias de este período vale la pena destacar la *anemia por carencia de vitamina E*: la relación entre la carencia de vitamina E y la producción de anemia hemolítica es un hecho reconocido desde los trabajos de Oski, aun cuando ha sido mirado con escepticismo por algunos autores. Se presenta a partir de la cuarta a sexta semana de vida como un cuadro autolimitado en el niño de bajo peso de nacimiento (menor de 1.500 g), con alimentación artificial. Desde el punto de vista hematológico, hay anemia con caracteres hemolíticos. Los valores de hemoglobina son menores que los aceptables como fisiológicos con relación al peso de nacimiento y edad. Morfológicamente hay anisocitosis, poiquilocitosis, glóbulos rojos fragmentados, algunos esferocitos y policromatófilos. Es frecuente encontrar trombocitosis. En la médula ósea hay hiperplasia eritroide. La vida media del glóbulo rojo medida con ^{51}Cr , está acortada. La prueba de hemólisis por peróxido de hidrógeno demuestra un aumento del porcentaje de hemólisis (sobre 20%). Como se ha demostrado correlación entre la carencia de vitamina E y esta forma de anemia hemolítica, se recomienda la administración preventiva de ella a los niños de bajo peso de nacimiento (menores de 1.500 g). Puede hacerse en forma oral a dosis de 10-15 UI diarias desde el décimo día de vida hasta el tercer mes. Debido a la mala absorción intestinal de la vitamina E, la respuesta es variable. También puede administrarse por vía intramuscular, siendo suficiente una dosis total de 125 mg/kg repartida en 2 o 3 inyecciones a partir de los primeros 10 días de vida, con intervalos de 5-7 días entre una y otra. Para tratar una carencia conviene aumentar la dosis a 25-50 UI oral 2 veces al día durante 5 a 10 días.

ANEMIAS DEL LACTANTE MAYOR

Desde los 3 meses y hasta los 2 años, la etiología carencial adquiere progresivamente mayor importancia (véanse los capítulos correspondientes). En este período una hipocromía casi siempre indica déficit de hierro, que en la mayoría de los casos se debe a una falta de aporte y no a una pérdida exagerada (hemorragia u otra causa). Las anemias megaloblásticas por déficit de factores de maduración deben tenerse presente en los niños con patología crónica (infecciones, diarreas, hemólisis). A esta edad pueden empezar a manifestarse las hemoglobinopatías. Además son frecuentes las anemias secundarias a procesos infecciosos de diversa etiología, que se caracterizan por ser normocíticas, normocrómicas y de regular intensidad.

ANEMIAS DEL PREESCOLAR Y ESCOLAR

Después de los 2 años y hasta la pubertad, la presencia de anemia de cierta intensidad traduce por lo general una enfermedad importante. Como causa de anemia adquieren jerarquía las hemólisis, aplasias y en forma menos importante, las hemorragias. Las anemias por carencias alimentarias son menos frecuentes que en el período de lactante (salvo en el síndrome de malabsorción intestinal). Existe por último un grupo de anemias que acompañan a diversos cuadros clínicos, cuyo meca-

nismo de producción y caracteres hematológicos son variados (secundarias a infecciones, enfermedades del colágeno, endocrinas, hepáticas, renales). Los tipos de anemias que se encuentran en este período son semejantes a las del adulto.

BIBLIOGRAFÍA

- Alter BP. Fanconi's anemia. Current concepts. Am. J. Pediatr. Hematol-Oncol. 1992; 14:170-176.
- Alverson DC. The physiologic impact of anemia in the neonate. Clinics in Perinatology. 1995; 22:609-625.
- Bravo M. Los valores de hemoglobina en el niño de bajo peso. Pediatría (Stgo) 1976; 19:247-252.
- Bravo M, Corrales R, Campbell M, Puratic O. Anemia hemolítica por carencia de Vitamina E en el recién nacido de bajo peso. Influencia de la alimentación materna y NAN. Rev. Chil. Ped. 1981; 52:139-43.
- Dallman P. Changing characteristics of childhood anemia. The J. of Pediatr. 1989; 114:161-164.
- Diamond LK et al. Congenital Hypoplastic Anemia. Advances in Pediatrics. 1976; 22:349-378.
- Hoffbrand AV, Petit JE. Sandoz atlas of clinical hematology. Gower Medical Publishing. 1988.
- Lanzkowsky P. Pediatric Hematology - Oncology 2* Ed. Churchill Livingstone. New York 1995.
- Lee Bithell, Foerster, Athens, Lukens. Wintrobe's Clinical Hematology. Ninth Ed. Lea & Febiger. Philadelphia. 1993.
- Nathan DG, Oski FA. Hematology of infancy and childhood. W. B. Saunders Co. 3*. 1987.
- Oski FA, Naiman JL. Hematological problems in the newborn. Philadelphia WB. Saunders Co., 1982.
- Stockman JA, Pochedly C. Developmental and neonatal hematology. Pediatric Hematology-Oncology Series. New York. Raven Press 1988.
- Tabbara IA. Hemolytic Anemias. Diagnosis and management. Medical Clinics of North America 1992; 76:649-668.
- Williams WJ, Beutler E, Lichtman M, Collier B, Kipps T. HEMATOLOGY 5 * Ed. New York. Mc Graw-Hill, INC, 1995.

CAPÍTULO 285

Anemia ferropriva

MANUEL OLIVARES

INTRODUCCIÓN

El hierro, pese a encontrarse en cantidades muy pequeñas en nuestro organismo, participa como cofactor en numerosos procesos biológicos indispensables para la vida, tales como el transporte de oxígeno, la fosforilación oxidativa, el metabolismo de neurotransmisores y la síntesis de ácido desoxirribonucleico.

La anemia ferropriva tiene una alta prevalencia en los países en vías de desarrollo. Los grupos mas afectados son los niños, particularmente los lactantes, los adolescentes y la mujer en edad fértil. En ellos, la causa principal de esta patología son los mayores requerimientos impuestos por el crecimiento y las pérdidas por el sangrado menstrual. Se ha estimado que en promedio un 34% de los niños menores de 5 años presenta anemia en América Latina y el Caribe, siendo este valor de un 29% entre los 6 y los 12 años. Los correspondientes promedios para Europa son 11 y 10%.

METABOLISMO DEL HIERRO

Alrededor de un 70% del hierro corporal se encuentra contenido en la hemoglobina. Un segundo compartimiento está constituido por el hierro de depósito, el que se encuentra almacenado como ferritina o hemosiderina en el sistema reticuloendotelial y células parenquimatosas del hígado. Una menor proporción del hierro se encuentra formando parte de la mioglobina y de algunos sistemas enzimáticos.

La mayor parte de las necesidades del organismo son cubiertas por la reutilización del hierro proveniente del catabolismo de la hemoglobina, producto, a su vez, de la destrucción de los eritrocitos envejecidos. El hierro liberado así en el sistema reticuloendotelial, se une en el plasma a la transferrina la cual lo transporta hasta los

precursores eritroides en la médula ósea, constituyendo el circuito interno del hierro.

Las pérdidas de hierro son bastante fijas y de pequeña cuantía, ocurren sobre todo a nivel intestinal por micro-sangrado fisiológico y descamación de los enterocitos. Menos importantes son las pérdidas por descamación de piel o faneras, sudoración y eliminación urinaria. En la mujer en edad fértil se agrega una pérdida importante debida al sangrado menstrual.

El metabolismo del hierro está regulado por su absorción. Este proceso ocurre en las primeras porciones del intestino, en particular a nivel del duodeno. El hierro que llega al intestino se encuentra en dos formas: como hierro inorgánico o no hem, proveniente de sales de este mineral y de los vegetales, y el hierro hem, el que se encuentra en las carnes (mioglobina) y sangre (hemoglobina). La absorción del hierro inorgánico es afectada por sustancias inhibitorias o promotoras presentes en la dieta o en el lumen intestinal. Entre los principales inhibidores se encuentran los taninos o polifenoles presentes en el té, café, infusiones de hierbas y algunos vegetales (espinacas, cereales, legumbres). Otros inhibidores son: calcio, fosfatos, fibra y yema de huevo. El principal promotor de la absorción es el ácido ascórbico, también poseen un efecto facilitador de la absorción del hierro inorgánico las carnes, algunos aminoácidos, especialmente los azufrados, ácidos inorgánicos (citríco, málico, tartárico) y azúcares. En la mayoría de las dietas de países en vías de desarrollo hay un predominio de inhibidores de la absorción de hierro. El hierro hem, por el contrario, no es afectado por los inhibidores o promotores presentes en la dieta, debido a que es absorbido por un mecanismo diferente. El hem ingresa intacto al enterocito librándose en su interior el hierro desde el anillo porfirínico. Por ello la absorción del hierro hem es bastante constante en alrededor de un 20%. Por otra parte, la absorción de hierro

Tabla 285-1. Requerimientos de hierro (FAO/OMS)

Grupo	Edad (años)	Requerimiento Fe absorbido (mg/día)	Requerimiento dietario (mg/día)*		
			Baja (5%)	Biodisponibilidad dieta Intermedia (10%)	Alta (15%)
Niños	1	0,96	21	11	7
	1-2	0,61	12	6	4
	2-6	0,60	14	7	5
	6-12	1,17	23	12	8
Adolescentes	12-16				
Masculino		1,82	36	18	12
Femenino		2,02	40	20	13
Adultos					
Hombre		1,14	23	11	8
Mujer fértil		2,38	48	24	16
Posmenopáusica		0,96	19	9	6
Nodrizas		1,31	26	13	9

* Incluye variabilidad.

no hem y hem es influenciada por la velocidad de la eritropoyesis e, inversamente, por el estado de los depósitos de este mineral. Una vez absorbido, el hierro se une a la transferrina, integrándose en el circuito interno del hierro.

El feto adquiere el hierro en forma activa, siendo la cantidad total de hierro en el feto y el recién nacido bastante constante (75 mg/kg). Por tanto, la cantidad total de hierro de los recién nacidos de bajo peso de nacimiento es más baja. Al nacer la masa de hemoglobina es mucho más alta que en otros períodos de la vida. Este aumento de la hemoglobina constituye una verdadera reserva de hierro ya que al producirse la detención posnatal de la eritropoyesis y la consiguiente mal llamada "anemia fisiológica" de los primeros meses de la vida, el hierro proveniente del catabolismo de la hemoglobina pasa a incrementar los depósitos, y vuelve a ser utilizado una vez reiniciada la eritropoyesis. Estos depósitos permiten que el recién nacido de término sea independiente de un aporte exógeno de hierro durante los primeros 4 a 6 meses de vida. Sin embargo, el recién nacido de pretérmino, por tener una menor reserva de hierro y una mayor velocidad de crecimiento requiere un aporte externo de hierro antes de los 2 a 3 meses de vida.

REQUERIMIENTOS

Los principales condicionantes de los requerimientos en la infancia son el contenido de hierro al nacer, las necesidades para el crecimiento y la sustitución de las pérdidas. Los requerimientos diarios de hierro absorbido durante la infancia (tabla 285-1) van desde 0,96 mg entre los 3 y los 12 meses de edad hasta 1,17 mg entre los 6 y los 12 años. La cantidad de hierro dietario requerida por día depende de si la dieta es de baja biodisponibilidad (absorción 5%), biodisponibilidad intermedia (10%) o alta biodisponibilidad (15%). La biodisponibilidad de la dieta depende del contenido de hierro hem y del balance entre inhibidores y facilitadores de la absorción de hierro no hem.

ETIOPATOGENIA DE LA DEFICIENCIA DE HIERRO

La deficiencia de hierro se puede originar por diversas causas: 1) disminución de los depósitos de hierro al nacer, por bajo peso de nacimiento, gemelaridad, hemorragias perinatales, y ligadura muy temprana del cordón umbilical. 2) Aporte dietario inadecuado por una dieta con bajo contenido en hierro y/o de pobre biodisponibilidad (predominante en inhibidores de la absorción de hierro y con un bajo contenido de hierro hem). 3) Absorción alterada (síndromes de malabsorción, diarrea crónica o recidivante, giardiasis masiva). 4) Aumento de requerimientos debido al crecimiento. 5) Aumento de las pérdidas por sangrados ocultos o evidentes (los más frecuentes: intestinal, menstrual), enteroparásitos hematófagos (anquilostomiasis, trichiuriasis masiva), consumo de leche de vaca fresca (no tratada con calor) antes de los 6 meses de vida, alergia a proteínas de leche de vaca. En la infancia, la causa más frecuente de carencia de hierro es nutricional, originada por la dificultad de cubrir los mayores requerimientos de este mineral con la dieta habitual. El lactante debido a sus elevadísimos requerimientos, es muy susceptible al déficit de hierro. Esta predisposición es aun mayor cuando el contenido de hierro al nacer es bajo (lactante de bajo peso de nacimiento, gemelo). Por otra parte, esta susceptibilidad se incrementa en el niño con lactancia artificial, a menos que reciba fórmulas lácteas fortificadas, ya que el hierro de la leche de vaca es pobremente absorbido. Por el contrario, el lactante de término alimentado sólo con leche materna, pese a su bajo contenido de hierro, está protegido hasta los 6 meses de vida debido a la excelente biodisponibilidad del hierro de esta leche (50%).

Cuando el aporte de hierro es insuficiente para cubrir los requerimientos, se producen etapas sucesivas de deficiencia de hierro. Primero se agotan los depósitos (deficiencia latente), lo que se caracteriza por una disminución de la ferritina sérica. Si el déficit continúa, se compromete el aporte de hierro tisular (eritropoyesis deficiente en hierro) que se caracteriza, tempranamente, por un aumento de los receptores de transferrina séricos y,

más tarde, por una disminución de la saturación de la transferrina y aumento de la protoporfirina libre eritrocitaria. Por último, al persistir el balance negativo, se llega a la etapa más severa, caracterizada por una anemia microcítica hipocrómica.

CUADRO CLÍNICO

Las manifestaciones son las propias de la anemia. Dado que en la deficiencia de hierro de origen nutricional la anemia es habitualmente de carácter leve, los síntomas son poco evidentes. Existe palidez de piel y mucosas, disminución de la capacidad de trabajo físico y manifestaciones no hematológicas debidas al mal funcionamiento de enzimas dependientes del hierro. El niño con deficiencia de hierro ha sido descrito como irritable, poco interesado en el medio e inapetente, en especial frente a los alimentos sólidos. En ocasiones puede existir pica. Asociada a la carencia de hierro se han descrito también menor velocidad de incremento ponderal, alteraciones de la inmunidad celular y de la capacidad bactericida de los neutrófilos, una discutible mayor frecuencia de infecciones, en especial del tracto respiratorio, y disminución de la termogénesis. A nivel del sistema digestivo se encuentran alteraciones funcionales e histológicas, y puede existir un cuadro de malabsorción subclínico. Las alteraciones de piel y mucosas tales como estomatitis angular, glositis y colioniquia son bastante poco frecuentes en la infancia. En los lactantes anémicos se ha observado una reducción de los coeficientes de desarrollo motor y mental, que no es recuperable con la terapia con hierro, aun más, en estos niños existe una disminución leve del coeficiente intelectual a los 5 a 6 años de edad a pesar de la recuperación de la anemia, persistiendo incluso algún grado de déficit en la edad escolar. Sin embargo, si la anemia aparece después del período de lactante las alteraciones mentales son reversibles con la terapia con hierro.

DIAGNÓSTICO

Es fundamental el examen físico y una buena anamnesis. Como en la mayoría de los casos la anemia ferropriva de origen nutricional no presenta síntomas llamativos. Se la debe buscar de modo deliberado, en especial en el lactante alimentado con leche artificial no fortificada con hierro, en el nacido de pretérmino, el nacido de parto gemelar, y en el adolescente sobre todo el de sexo femenino. La anemia ferropriva en el lactante por lo general es de origen nutricional, sin embargo en niños mayores aumenta la frecuencia de otras etiologías tales como sangrados, síndromes de malabsorción, enteroparásitos hematófagos etc. Por otra parte, la constatación de una anemia severa en el lactante obliga a descartar una etiología no nutricional, excepto si éste es prematuro ya que en esta condición no es infrecuente encontrar una anemia ferropriva severa de origen nutricional. En el lactante nacido de término la prevalencia de la deficiencia de hierro es mayor entre los 9 y los 18 meses de edad, por lo que es aconsejable realizar una evaluación de laboratorio del estado de hierro entre esas edades, en aquellos sujetos que no estén recibiendo alimentos fortificados con hierro o una suplementación con hierro medicinal adecuada. El prematuro puede experimentar una deficiencia de hierro temprana por lo que la detección debe iniciarse a los 3

meses, controlándose con posterioridad a intervalos de 3 a 4 meses hasta el año de edad.

Para el diagnóstico de laboratorio de la deficiencia de hierro se cuenta con una batería de exámenes. Se dispone de un grupo de exámenes de tamizaje, llamados así por la sencillez de su realización y de exámenes confirmatorios de la deficiencia de hierro. Entre los primeros están la medición de la concentración de hemoglobina, hematócrito, volumen corpuscular medio y prueba terapéutica. En la anemia ferropriva se aprecia reducción de la concentración de hemoglobina, disminución del hematócrito (menos sensible que la hemoglobina), reducción del volumen corpuscular medio e hipocromía, la que puede no apreciarse en la anemia inicial, en particular si ésta es muy leve. En los contadores electrónicos de eritrocitos más modernos se puede cuantificar el ancho de la distribución de eritrocitos, que se encuentra aumentado en este tipo de anemia. La prueba terapéutica certifica el diagnóstico de anemia ferropriva y es muy fácil de realizar. Consiste en administrar hierro medicinal en una dosis terapéutica durante un mes. Se considera que la prueba es positiva cuando el aumento de la concentración de hemoglobina es igual o superior a 1 g/dL.

Dentro de las pruebas confirmatorias, se cuentan la mediciones de la saturación de transferrina, protoporfirina libre eritrocitaria y ferritina sérica. Si se cuenta con un hematofluorómetro, la protoporfirina libre eritrocitaria se podría incluir dentro de los exámenes de tamizaje, por la sencillez de su determinación con este instrumento. Desde hace poco está disponible, aunque aún en etapa experimental la cuantificación de los niveles séricos del receptor de transferrina, parámetro muy sensible para detectar la deficiencia tisular de hierro incipiente. En la deficiencia de hierro, incluso aquella sin anemia, se aprecia una reducción de la saturación de transferrina y ferritina sérica, y un aumento de la protoporfirina libre eritrocitaria y del receptor de transferrina sérico. Las pruebas confirmatorias se emplean para el diagnóstico de la deficiencia de hierro antes de la aparición de anemia, para la confirmación de la etiología ferropriva de la anemia en particular a nivel poblacional y, a nivel individual, cuando no se obtuvo respuesta terapéutica satisfactoria o si existen dudas sobre la etiología ferropriva de la anemia.

Cabe recordar que todos los exámenes de laboratorio empleados en el diagnóstico de la deficiencia de hierro experimentan variaciones en sus valores normales según la edad y pueden alterarse en otros procesos patológicos. Por otra parte en los sujetos que viven sobre los 1.000 metros de altitud, se debe hacer una corrección de los valores de hemoglobina y hematócrito de acuerdo a la altura a la que están viviendo.

Como criterio para el diagnóstico de anemia ferropriva se exige una reducción de la hemoglobina o del hematócrito junto a una prueba terapéutica positiva, o una reducción de la hemoglobina o del hematócrito más una o más de los otros exámenes de laboratorio alterados. Para el diagnóstico de deficiencia de hierro sin anemia se exige hemoglobina o hematócrito normales más dos o más de los otros exámenes de laboratorio alterados.

En el diagnóstico diferencial de la anemia ferropriva se deben considerar otras condiciones. De particular importancia son los procesos inflamatorios o infecciosos los que se pueden acompañar de una anemia, microcítica (si es crónica), disminución de la saturación de la transferrina, aumento de la protoporfirina libre eritrocitaria y a diferencia de la deficiencia de hierro, un aumento de la ferritina sérica. En las infecciones agudas estas alteracio-

nes pueden persistir hasta 3 semanas después de resuelta la infección. La talasemia menor presenta una anemia microcítica e hipocrómica con ancho de distribución de eritrocitos, saturación de la transferrina, protoporfirina libre eritrocitaria y ferritina sérica normales. La intoxicación plúmbica, según su severidad, se asocia a una anemia microcítica, con punteado basófilo de los eritrocitos y protoporfirina libre eritrocitaria muy elevada. Cabe recordar la posibilidad de una falsa anemia, debido a que el límite inferior normal de la concentración de hemoglobina corresponde a -2 desviaciones estándares del promedio encontrado en una población normal y, por esta definición, es posible encontrar un 2.5% de sujetos normales por debajo del límite usado para definir anemia.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la anemia ferropriva consiste en tratar la causa primaria y reponer el déficit de hierro. Para la terapia se utilizan sales solubles de hierro, por lo común sulfato ferroso, administrado en una dosis de 3 a 5 mg/kg de hierro elemental diario fraccionado en 2 a 3 tomas alejadas de las comidas, de modo de evitar la interacción con los compuestos inhibidores de la absorción presentes en la dieta. La terapia se debe mantener hasta 3 meses después de normalizada la concentración de hemoglobina con el fin de restablecer los depósitos de hierro. A los pocos días de iniciado el tratamiento se puede apreciar una mejoría de los síntomas conductuales. A los 7 a 10 días se aprecia un aumento del recuento de reticulocitos, constatándose la normalización de la concentración de hemoglobina entre 1 a 2 meses después de iniciada la terapia. A diferencia de lo que sucede en el adulto, en la infancia las manifestaciones de intolerancia a la terapia con hierro, principalmente síntomas gastrointestinales, son infrecuentes. Los preparados de hierro parenteral son de uso excepcional, ya que su utilización puede dar lugar a reacciones adversas severas. Su prescripción debe restringirse sólo a los casos de malabsorción que no respondan a la terapia oral, de reacciones de intolerancia severa a los preparados orales o casos en que las pérdidas de hierro sean tan altas que no resulte posible cubrir las con la medicación por vía oral.

PREVENCIÓN

La forma ideal de prevenir la carencia de hierro es mediante una dieta adecuada, lo que no siempre es posible de lograr por limitaciones económicas o hábitos muy arraigados. Los cambios en la dieta dependen sobre todo de la educación y secundariamente del precio y disponibilidad de los alimentos. También en la prevención son importantes la eliminación de las pérdidas anormales de hierro, fortificación de los alimentos y suplementación con hierro medicinal. Todas estas medidas no son excluyentes entre sí.

Una dieta ideal es la que tiene un contenido y biodisponibilidad de hierro adecuados. Esta condición la poseen algunos alimentos de origen animal que poseen hierro hem tales como las carnes (mamíferos, aves, pescados) y la sangre. Cabe señalar que la leche de vaca y el huevo, pese a su origen animal, presentan una pobre absorción de hierro. Por otra parte, es aconsejable complementar la dieta con alimentos ricos en favorecedores de la absorción de hierro no hem, especialmente aquellos rí-

cos en ácido ascórbico (frutas, jugos). Asimismo debe evitarse el consumo con las comidas de los inhibidores de la absorción de hierro presentes en alimentos tales como yema de huevo, té, café e infusiones de hierbas. En el lactante, debido a la excelente biodisponibilidad del hierro de la leche materna, es fundamental propender a la lactancia natural exclusiva por 6 meses, período durante el cual protege al lactante nacido de término de experimentar una carencia de hierro, ofreciendo sólo una protección parcial después de esta edad. La iniciación anticipada de la alimentación sólida podría alterar la biodisponibilidad de la leche humana. En el niño alimentado con fórmulas lácteas de vaca, sería aconsejable la introducción de una alimentación sólida adecuada antes de los 6 meses de vida.

Las principales pérdidas de hierro susceptibles de controlar son las causadas por enteroparásitos hematófagos, consumo de leche de vaca no tratada con calor, especialmente en el menor de 6 meses, y diarreas a repetición. La mejoría de las condiciones sanitarias en áreas de alta prevalencia de diarrea y de infestación parasitaria es un factor importante en la prevención de la carencia de hierro.

La fortificación de los alimentos con hierro es la forma más práctica de prevenir la carencia de hierro. Su principal ventaja es que el consumo de estos productos no requiere de una conducta activa del sujeto. Para su implementación se debe seleccionar un alimento (vehículo) que sea ampliamente consumido y en forma constante por el grupo objetivo. Como fortificante se deben emplear sales de hierro de bajo costo y buena biodisponibilidad. La fortificación no debe alterar la perecibilidad y las propiedades organolépticas del producto. En el lactante se recomienda el uso de alimentos fortificados con hierro durante el primer año de vida, habiéndose empleado exitosamente la fortificación de la leche y de los cereales. El agregado de ácido ascórbico a las leches fortificadas con hierro mejora significativamente la absorción de este mineral, haciendo de estos productos una herramienta eficaz para la prevención de la carencia de hierro. A otras edades se ha empleado la fortificación de la harina de trigo y maíz, azúcar y sal común entre otros.

Cuando no están disponibles alimentos fortificados o la prevalencia de la carencia de hierro es muy elevada se recomienda la suplementación con hierro medicinal, ya que este procedimiento produce cambios rápidos en la nutrición de este mineral. Su efectividad está limitada por su mayor costo comparado con la fortificación, el requerimiento de un centro de salud u otro que entregue el medicamento y la dificultad de mantener la motivación en individuos aparentemente sanos. La Academia de Pediatría de Estados Unidos recomienda suplementar con hierro a los lactantes durante el primer año de vida, cuando no están recibiendo alimentos fortificados con hierro, comenzando antes de los cuatro meses en los lactantes nacidos de término y no después de los 2 meses en los de pretérmino. La dosis diaria recomendada es de 1 mg/kg de hierro elemental para el lactante de término y 2 mg/kg para el de pretérmino, con un máximo diario de 15 mg. En los lactantes prematuros de muy bajo peso de nacimiento se requieren dosis de hierro superiores, que van de 3 a 6 mg/kg, según el peso de nacimiento y el empleo o no de eritropoyetina recombinante.

Estudios recientes han mostrado que la suplementación con hierro una vez a la semana podría ser tan efectiva como la suplementación diaria, con la ventaja de

presentar una menor frecuencia de síntomas de intolerancia gastrointestinal. Sin embargo se requieren mayores estudios para la implementación universal de esta estrategia.

BIBLIOGRAFÍA

- Botwell TH, MacPhail P. Prevention of iron deficiency by food fortification. *En: Fomon SJ, Zlotkin S, eds. Nutritional anemias. Nestlé Nutrition Workshop Series Vol 30. Vevey/New York: Nestec/Raven Press, 1992:183-92.*
- Charlton RW, Bothwell TH. Iron absorption. *Ann Rev Med* 1983;34:55-68.
- Committee on Nutrition. American Academy of Pediatrics. Iron-fortified infant formulas. *Pediatrics* 1989;84:1114-5.
- Committee on Nutrition. American Academy of Pediatrics. Iron supplementation for infants. *Pediatrics* 1976;58:765-8.
- Cook JD, Skikne BS, Baynes RD. Screening strategies for nutritional iron deficiency. *En: Fomon SJ, Zlotkin S, comps. Nutritional anemias. Nestlé Nutrition Workshop Series Vol 30. Vevey/Nueva York: Nestec/Raven Press, 1992:159-68.*
- Dallman PR. Iron deficiency and related nutritional anemias. *En: Nathan DG, Oski FA, comps. Hematology of infancy and childhood 4th edition. Philadelphia: WB Saunders, 1993:413-50.*
- Dallman PR. Iron deficiency in the weaning: a nutritional problem on the way to resolution. *Acta Paediatr Scand* 1986(Suppl 323):59-67.
- Dallman PR. Laboratory diagnosis of iron deficiency in infancy and early childhood. *Annales Nestlé* 1995;53:8-14.
- DeMayer E, Adiels-Tegman M. The prevalence of anemia in the world. *World Health Statist Q* 1985;35:302-16.
- FAO/WHO. Requirements of vitamin A, iron, folate and vitamin B₁₂. Report of a Joint FAO/WHO Expert Consultation. Food and Nutrition Series No. 23. Rome: FAO/WHO, 1988:1-107.
- Huebers H. Non hematological manifestations of iron deficiency. *En: Lönnnerdal B, comp. Iron metabolism in infants. Boca Raton, CRC Press, 1990:64-72.*
- International Anemia Consultative Group (INACG). Guidelines for the eradication of iron deficiency anemia. A report of the International Anemia Consultative Group. Washington, DC: Nutrition Foundation, 1977:1-29.
- International Anemia Consultative Group (INACG). Iron deficiency in infancy and childhood. A report of the International Anemia Consultative Group. Washington, DC: Nutrition Foundation, 1979:1-49.
- Johnson MA. Iron: nutrition monitoring and nutrition status Assessment. *J Nutr* 1990;120:1486-91.
- Liu X-N, Kang J, Zhao L, Viteri FE. Intermittent iron supplementation in Chinese preschool children is efficient and safe. *Food Nutr Bull* 1995;16:139-46.
- Lozoff B. Has iron deficiency been shown to cause altered behavior in infants? *En: Dobbing J, comp. Brain, behavior, and iron in the infant diet. Londres: Springer Verlag, 1990:107-31.*
- Lundström U, Siimes MA, Dallman PR. At what age does iron supplementation become necessary in low-birth-weight infants? *J Pediatr* 1977;91:878-83.
- Olivares M. Nutritional Anemias. *En: Ballabriga A, Brunser O, Dobbing J, Gracey M, Senterre J, comps. Clinical nutrition of the young child. Nueva York/Vevey: Nestec/Raven Press, 1995:2:561-74.*
- Olivares M, Hertrampf E, Pizarro F, Walter T, Cavazzo M, Llaguno S, Chadud P, Cartagena N, Vega V, Amar M, Stekel A. Hemoglobin-fortified biscuits: bioavailability and its effects on iron nutriture in school children. *Arch Latinoamer Nutr* 1990;40:209.
- Olivares M, Pizarro F, Chadud P, Stekel A. Age related changes in laboratory measures of iron nutrition in childhood. *Nutr Res* 1986;6:1045-9.
- Olivares M, Walter T, Hertrampf E, Pizarro F, Stekel A. Prevention of iron deficiency by milk fortification. The Chilean experience. *Acta Paediatr Scand* 1989;(Suppl 261):109-13.
- Olivares M, Walter T, Osorio M, Chadud P, Schlesinger L. Anemia of mild viral infection: the measles vaccine as a model. *Pediatrics* 1989;84:851-5.
- Pizarro F, Yip R, Dallman PR, Olivares M, Hertrampf E, Walter T. Iron status with different infant feeding regimens: relevance to screening and prevention of iron deficiency. *J Pediatr* 1991;118:687-92.
- Saarinén UM, Siimes MA, Dallman PR. Iron absorption in infants: high bioavailability of breast milk as indicated by the extrinsic tag method of iron absorption and by the concentration of serum ferritin. *J Pediatr* 1977;91:36-9.
- Stekel A, Olivares M, Pizarro F, Chadud P, López I, Amar M. Absorption of fortification iron from milk formulas in infants. *Am J Clin Nutr* 1986;43:917-22.
- Viteri FE, Alvarez E, Batres R, Torin B, Pineda O, Mejía LA. Fortification of sugar with iron sodium ethylenediaminetetraacetate (Fe NaEDTA) improves iron status in semirural Guatemalan population. *Am J Clin Nutr* 1995;61:1153-63.
- Walter T. Iron deficiency and behavior in infancy: a critical review. In: Dobbing J, ed. Brain, behavior, and iron in the infant diet. London: Springer Verlag, 1990:135-55.
- Walter T, Dallman PR, Pizarro F, Velozo L, Peña G, Bartholmey SJ, Hertrampf E, Olivares M, Letelier A, Arredondo M. Effectiveness of iron-fortified cereal in prevention of iron deficiency anemia. *Pediatrics* 1993;91:976-82.
- Walter T, Olivares M, Pizarro F. Iron and infection. In: Filer LJ, Jr, ed. Dietary iron: birth to two years. New York: Raven Press, 1989:119-39.
- Widdowson EM, Spray CM. Chemical development in utero. *Arch Dis Child* 1951;26:205-14.

CAPÍTULO 286

Anemias hemolíticas

FRANCISCO ÁLVAREZ-GUISASOLA

INTRODUCCIÓN

El acortamiento de la vida media de los eritrocitos, inferior a los 120 días, define la *enfermedad hemolítica*. En la génesis de la *anemia hemolítica* interviene, por una parte, la prematura destrucción de los hematíes y, por otra, y no menos importante, la capacidad de respuesta de la médula ósea. De esta forma, se pueden considerar dos situaciones dentro del mismo epígrafe. La hemólisis compensada que obedece a vidas medias acortadas con buena respuesta medular, sin variaciones ostensibles de la cifra de eritrocitos circulantes y la hemólisis descompensada con una mayor destrucción de hematíes o un fallo en la función medular, o ambos. Esta última correspondería al concepto de anemia hemolítica. A la hora de estudiar las situaciones de hemólisis, se ha-

ce necesario considerar, aunque sólo sea de forma somera, cuatro aspectos fundamentales:

1. Mecanismos de destrucción. La lesión celular puede acarrear la destrucción inmediata de la célula o bien la modificación de sus características biológicas, produciendo su envejecimiento temprano, siendo destruidos en órganos fisiológicamente dotados para ello.
2. Los hematíes lesionados pueden ser destruidos en la propia circulación (hemólisis intravascular) o en órganos específicos como el hígado, bazo o médula ósea (hemólisis extravascular). Tanto en un caso como en otro, el hecho común es la liberación de hemoglobina y su posterior metabolización, dando lugar al incremento patológico de pigmentos en sangre (bili-

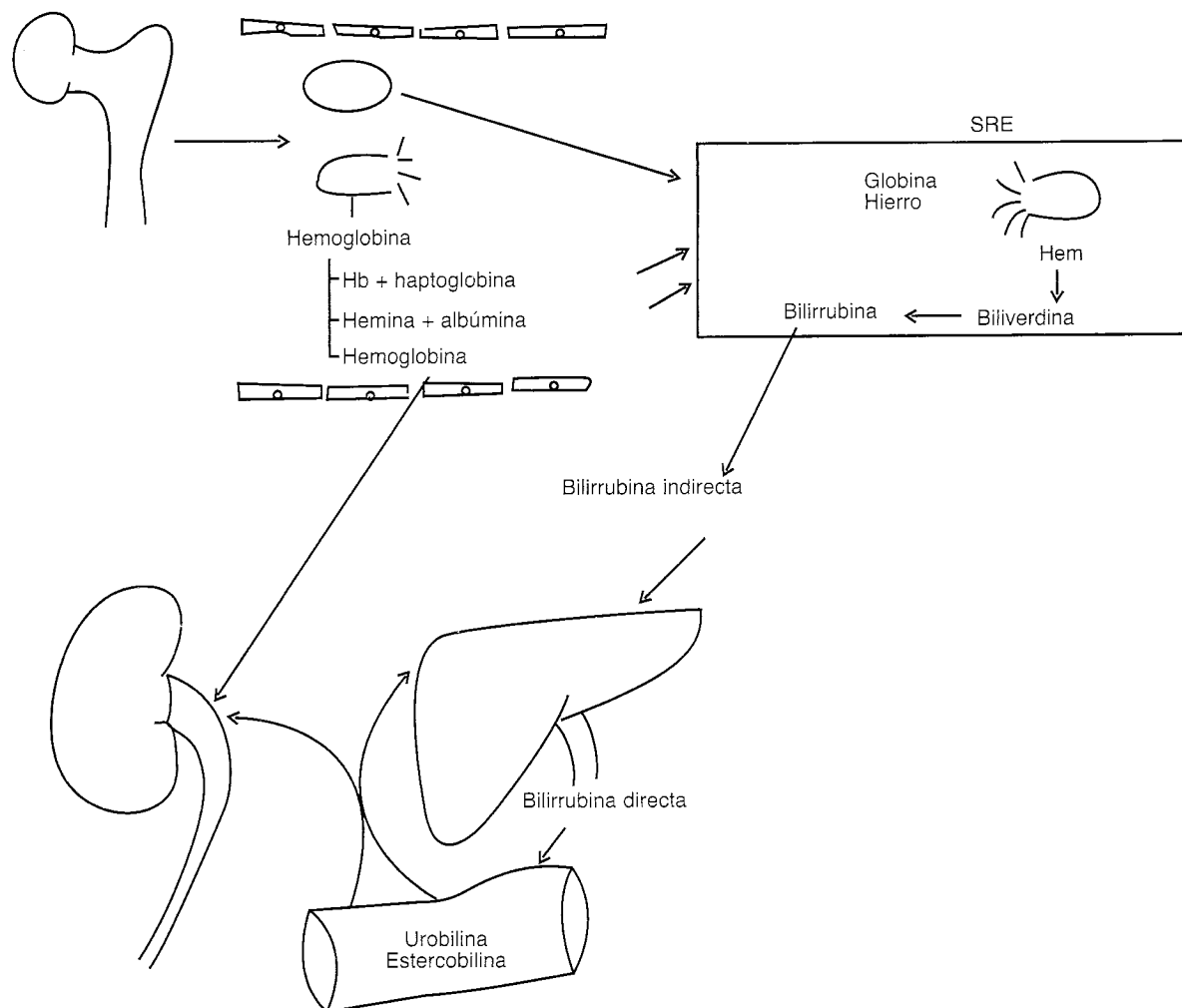


Fig. 286-1. Lugares de destrucción de los hematíes y metabolismo de la hemoglobina.

rubina indirecta) y orina (urobilina). En la hemólisis intravascular y en dependencia con su intensidad, pueden evidenciarse en sangre y orina conjugados de la hemoglobina con otras moléculas, o incluso hemoglobina libre o menos modificada (metalbúmina, hematina o hemoglobina) (fig. 286-1).

3. En dependencia de su etiología, los estados hemolíticos pueden dividirse en dos grandes grupos (tabla 286-1).

Tabla 286-1. Anemias hemolíticas. Clasificación

- | |
|--|
| A. <i>Corpusculares</i> |
| 1. Defectos de la membrana eritrocitaria |
| 2. Eritroenzimopatías |
| 3. Hemoglobinopatías |
| B. <i>Extracorporales</i> |
| 1. Lesión por anticuerpos |
| Isohemaglutininas |
| Autoanticuerpos |
| Anticuerpos debidos a fármacos |
| 2. Lesión mecánica |
| 3. Alteraciones en los lípidos plasmáticos |
| 4. Agentes infecciosos y toxinas |

- 3.1. *Anemias intrínsecas o corpusculares*. El defecto radica en el propio hematíe, afectando a uno de los tres constituyentes de la célula: hemoglobina, membrana o metabolismo glucolítico. La mayoría de las anemias que se encuadran en este grupo son hereditarias y se presentan preferentemente en la infancia, siendo por ello las que ocuparán nuestra atención.

- 3.2. *Anemias extrínsecas o extracorporales*. La alteración se produce en el medio ambiente del hematíe. En su mayoría son adquiridas y secundarias a una enfermedad subyacente.

4. Mecanismos de compensación medular. La médula ósea es capaz de compensar la acelerada destrucción de los hematíes incrementando su actividad eritropoyética. Ello se evidencia en sangre periférica por un aumento del porcentaje de reticulocitos y en médula ósea por un incremento de la relación serie eritroide/serie mieloide. Clínicamente, el engrosamiento de la médula con adelgazamiento de la cortical de los huesos, así como la visceromegalia son expresión de la reacción tisular hematopoyética. Esta hiperactividad medular compensatoria se hace ineficaz en los casos de hemólisis muy rápidas o en estados de depresión previa, constituyendo las denominadas crisis aplásicas.

DEFECTOS CONGÉNITOS DE LA MEMBRANA ERITROCITARIA

Esferocitosis hereditaria

Constituye la forma más frecuente de presentación dentro de las anemias hemolíticas congénitas por defecto de membrana. Su frecuencia media se sitúa entre 1 a 3 casos por 10.000 habitantes y su distribución no se encuentra influenciada por características raciales, si bien se cita una mayor incidencia en Europa. La enfermedad presenta un patrón de herencia autosómica dominante. Recientes estudios han demostrado que en un 60% el gen alterado se encuentra ligado al *locus* Gm-Pi localizado en el brazo corto del cromosoma 12.

Etiopatogenia

La anomalía inicial radica en una mayor permeabilidad de la membrana para el sodio, lo que exige una hiperactividad de la bomba ATP dependiente para mantener concentraciones intracelulares constantes de este ion. La falta de glucosa al eritrocito que supone el estancamiento circulatorio en los sinusoides del bazo, incrementa el metabolismo de los fosfolípidos de membrana con pérdida de éstos y reducción de la superficie, dando lugar al microesferocito. Esta célula, con una mayor rigidez y menor deformabilidad, obstruye los capilares permitiendo su destrucción.

Cuadro clínico

La enfermedad suele ser diagnosticada en la infancia, si bien se han descrito casos en la edad adulta e incluso en la vejez. De forma general, el 49% son diagnosticados antes de los 15 años, el 60% antes de los 20 y el 80% antes de los 30 años. Existe una gran variabilidad en la severidad de las manifestaciones clínicas, si bien la mayoría de los pacientes presentan en forma aislada o asociada anemia, ictericia y esplenomegalia. La anemia suele ser moderada, manifestándose por una ligera palidez. En ocasiones, y en forma secundaria a infecciones o déficit de ácido fólico (crisis hemolíticas y aplásicas), se puede producir una exacerbación de ésta con la aparición de disnea, náuseas, vómitos, astenia y fiebre. La ictericia se presenta en forma leve o intermitente, con crisis de hemólisis que salpican la evolución clínica y que se relaciona con procesos infecciosos. La esplenomegalia es un síntoma casi constante en la infancia tardía y en la adolescencia, no guardando relación con la severidad de la anemia. La litiasis biliar, así como las úlceras en piernas, son poco frecuentes en la infancia y más propias del adulto. Las alteraciones óseas son menos frecuentes que en otras anemias hemolíticas crónicas (talasemias), si bien se han descrito tumores óseos en tórax con tejido eritropoyético activo.

Formas clínicas

El 50% de los pacientes presenta sintomatología en el período neonatal, siendo la ictericia el hecho clínico más destacado a veces con riesgo de kernicterus. La anemia se presenta con menor frecuencia y es prácticamente inexistente la esplenomegalia. Debido a las particularidades

morfológicas y fisiológicas de los hematíes del recién nacido, la identificación de microesferocitosis a esta edad presenta dificultades, siendo necesario distinguirla de la incompatibilidad ABO. El diagnóstico diferencial se establecerá sobre la base de: grupos de los padres, test de Coombs, historia familiar positiva de microesferocitosis y test de autohemólisis patológico. Menos del 5% de los pacientes presenta una evolución clínica grave con intensa anemia y la necesidad de transfusiones repetidas. Del 20 al 30% evoluciona en forma de hemólisis compensada sin anemia y con discreta ictericia y esplenomegalia.

Laboratorio

La presencia de esferocitos, si bien es un hecho característico de la enfermedad, no es patognomónico. Esferocitos de grado variable se pueden detectar en múltiples anemias, hemolíticas o no, de diferente etiología. Por otra parte, la no existencia de tales células no descarta de forma absoluta la enfermedad, ya que la concomitancia con sideropenia altera su típica morfología. La reticulocitosis es constante y el examen de médula ósea muestra una típica hiperplasia normoblástica. La prueba de laboratorio más fiable para el diagnóstico es la resistencia osmótica de los hematíes ante soluciones hipotónicas. La sensibilidad del test aumenta cuando se realiza una incubación previa a 37° durante 24 o 48 horas. La disminución de la resistencia osmótica permite detectar las formas de enfermedad con escasas o nulas manifestaciones clínicas. El test de autohemólisis se encuentra alterado corrigiéndose con la adición de ATP y glucosa. En la actualidad las pruebas de deformabilidad eritrocitaria pueden poner en evidencia algunos casos de esferocitosis hereditaria que no son diagnosticados por los métodos anteriormente descritos.

Tratamiento

La esplenectomía constituye el tratamiento de elección en la microesferocitosis hereditaria. Tras ésta, desaparecen las manifestaciones clínicas y hematológicas de la enfermedad, siendo normal la vida media del hematíe. El riesgo que supone la mayor frecuencia de sepsis por estreptococo y neumococo en niños de corta edad hace recomendable demorar la intervención hasta los 6-7 años. En los casos en que la mala evolución de la enfermedad aconseje la práctica de esplenectomía temprana, se hará profilaxis de la infección con antibióticos y vacunas.

Otras anomalías de la membrana

Eliptocitosis congénita

Es clínicamente indistinguible de la esferocitosis. La herencia es autosómica recesiva y solamente un 12% de los casos presenta manifestaciones clínicas. El hecho diagnóstico es la presencia en sangre periférica de eliptocitos en tasas superiores al 25 por ciento.

Piropoiquilocitosis congénita

Presenta una rara forma de anemia hemolítica crónica cuyos hechos más destacados son la existencia de un vo-

lumen corpuscular medio muy bajo (25 a 55 fL) asociado con un aumento de la destrucción eritrocitaria tras calentamiento.

Hidrocitosis congénita

Muestra un incremento de estomatocitos en sangre periférica. En ésta se produce un aumento intraeritrocitario de sodio y agua.

ERITROENZIMOPATÍAS

Las enzimopatías eritrocitarias causantes de anemia hemolítica pueden ser clasificadas en tres grandes grupos:

1. Enzimopatías de la vía glucolítica. Interfieren con la utilización de glucosa y el aporte de energía suficiente para el transporte iónico y otras funciones esenciales del eritrocito. La hemólisis es variable pero en todos los casos se presenta en forma crónica, pudiendo existir crisis de exacerbación.
2. Enzimopatías del metabolismo del glutatión. Éstas condicionan una producción limitada de glutatión reducido, con lo que la capacidad de neutralizar los radicales oxidantes se encuentra disminuida. Debido a la existencia de mecanismos antioxidantes compensatorios, la hemólisis cursa en forma aguda como consecuencia de una sobrecarga oxidativa mediada por infecciones, drogas u otros agentes.
3. Enzimopatías del metabolismo de los nucleótidos. La falta de metabolización de purinas y pirimidinas se supone que son capaces de producir hemólisis inhibiendo la actividad de otras enzimas tales como la hexoquinasa y fosfofructoquinasa. La imposibilidad de tratar en forma específica cada una de las alteraciones enzimáticas, la mayoría de ellas de extraordinaria rareza, nos condiciona a que sólo hagamos referencia a los déficit más frecuentes, el de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa y piruvatoquinasa.

Déficit de piruvatoquinasa

Representa la segunda causa en frecuencia dentro de las anemias hemolíticas enzimopáticas. La herencia es autosómica recesiva siendo los homocigotos los que presentan manifestaciones clínicas. Clínicamente se expresa como una anemia hemolítica crónica no esferocítica. Su comienzo suele ser neonatal, con la existencia de una ictericia que puede requerir exanguinotransfusión. La anemia e ictericia suelen ser moderadas y persistentes, pudiendo presentar crisis de hemólisis desencadenadas por infecciones y nunca por drogas. La esplenomegalia es el hallazgo más constante de la exploración. El cuadro hematológico se caracteriza por una anemia normocrómica y normocítica con anisocitosis y poiquilocitosis acompañada de reticulocitosis. La resistencia osmótica se encuentra disminuida tras incubación. El test de autohemólisis es patológico mostrando un patrón tipo II (no se corrige con glucosa y sí con ATP). La evidencia de bajas concentraciones de enzima intraeritrocitaria ratifican las sospechas diagnósticas. La destrucción de los hematíes se realiza en el hígado, si bien en el bazo se lesionan las células jóvenes carentes de enzima. Ello explica que la

esplenectomía no haga desaparecer la anemia ni la hemólisis, pero sí atenúe éstas disminuyendo las necesidades de transfusión.

Déficit de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa

Es la forma de presentación más frecuente de los déficit enzimáticos. Su incidencia es diferente según los países y dentro de cada uno en dependencia de caracteres raciales. La enfermedad se transmite siguiendo un patrón recesivo al cromosoma X.

Cuadro clínico

1. El recién nacido presenta una especial susceptibilidad a la agresión oxidativa de sus hematíes, debido a los bajos niveles de vitamina E, metahemoglobinreductasa y glutatión peroxidasa. Ello hace que el déficit de G-6-PDH tenga una mayor incidencia de expresión clínica a esta edad, entrañando una mayor gravedad. Clínicamente se puede manifestar por palidez, ictericia y orinas oscuras de aparición entre las 24 y 48 horas de vida.
2. La hemólisis aguda es una modalidad clínica que se produce tras el contacto con agentes oxidantes (medicamentos, tóxicos, alimentos, infecciones). Después de la ingestión del producto podemos diferenciar tres fases. En la fase aguda, en general, la hemólisis se presenta a las 48 horas de la ingesta, manifestándose por anemia, ictericia y orinas oscuras, cediendo la crisis entre el 8º y 10º día. La fase de recuperación, donde la anemia, la coluria y la ictericia van desapareciendo, alcanzando la normalidad al mes del inicio, y finalmente la fase de equilibrio, en la cual existe una anormalidad clínica y biológica. La hemólisis desencadenada por fármacos es la única que se produce en el sujeto de raza negra, con un cuadro clínico de mediana intensidad y con tasas de enzima superiores al 10%. El favismo o hemólisis por habas es la forma típica de la raza blanca, con un cuadro grave y tasas de enzima de alrededor del 1%. La dopaquinona, producto de oxidación de la L-dopa de las habas, es la sustancia responsable de la enfermedad. Otra modalidad de presentación es la anemia hemolítica congénita no esferocítica, que se desarrolla en forma crónica y prolongada con anemia e ictericia discretas.
3. Las formas asintomáticas son las más frecuentes y corresponden a variantes moleculares funcionalmente activas o a déficit enzimáticos discretos.

Laboratorio

Salvo en la forma crónica, en los períodos de equilibrio las alteraciones hematológicas quedan limitadas al déficit de la enzima. En la crisis nos encontraremos con una anemia con macrocitos policromatófilos, intensa reticulocitosis y presencia de cuerpos de Heinz. La resistencia osmótica suele ser normal o aumentada, en el test de autohemólisis es del tipo I (corrección con glucosa). En el suero se observa hemoglobina, metahemoglobina y metalbúmina y bilirrubina indirecta aumentada. En la orina se evidencia la existencia de hemoglobina, metahemoglobina o urobilinógeno.

Tratamiento

La supresión de las drogas potencialmente productoras de hemólisis es el tratamiento de base de esta enfermedad.

ALTERACIONES DE LA SÍNTESIS DE HEMOGLOBINA

Las alteraciones en la síntesis de hemoglobina son el resultado de mutaciones genéticas que producen sustitución o delección de uno o varios aminoácidos de una cadena, falta de síntesis de una cadena normal o *crossing over* entre dos genes vecinos, dando lugar a una cadena anómala integrada por fragmentos de dos cadenas normales. Desde un punto de vista fisiopatológico, la perturbación en la síntesis de hemoglobina puede alterar el funcionalismo del hematíe por diferentes mecanismos.

1. Aglomeración de moléculas de hemoglobina anómala que producen rigidez del hematíe haciéndolo más fácilmente hemolizable.
2. Acumulación de cadenas normales extra que precipitan y aumentan su rigidez.
3. Mayor susceptibilidad de la hemoglobina a la oxidación con la formación de compuestos precipitables lesivos.
4. Oxidación del hierro del hem dando lugar a meta-hemoglobina que es incapaz de combinarse con el O_2 .
5. Aumento de la afinidad del hem por el O_2 que no es cedido a los tejidos. La variabilidad de expresión clínica de las hemoglobinopatías es extraordinaria, pudiendo hacerlo en forma de anemia hemolítica, estados de hipoxia con cianosis y poliglobulia, trombosis y, en muchas ocasiones, coexiste con normalidad clínica y hematológica.

Síndromes talasémicos

Constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades hereditarias cuyo denominador común es un defecto en la síntesis de una o más cadenas polipeptídicas. Este grupo de enfermedades se puede clasificar atendiendo a dos criterios diferentes:

1. Tipo de cadena que no se sintetiza (alfa, beta, delta y gamma talasemia).
2. Cuantía de síntesis de la cadena afecta (falta total alfa⁰ o beta⁰, síntesis reducida alfa⁺ o beta⁺).

Cuadro clínico

(mayor, intermedia y menor)

La mayoría de las talasemias se heredan en forma autosómica dominante, existiendo la posibilidad de estados homocigotos y heterocigotos. En la actualidad, todos los resultados experimentales indican que el desequilibrio en la síntesis de cadenas de globina obedece a un defecto en el mRNA de tipo cuantitativo o cualitativo. Nos concretaremos a describir las alfa y beta talasemias como representantes más frecuentes de este grupo.

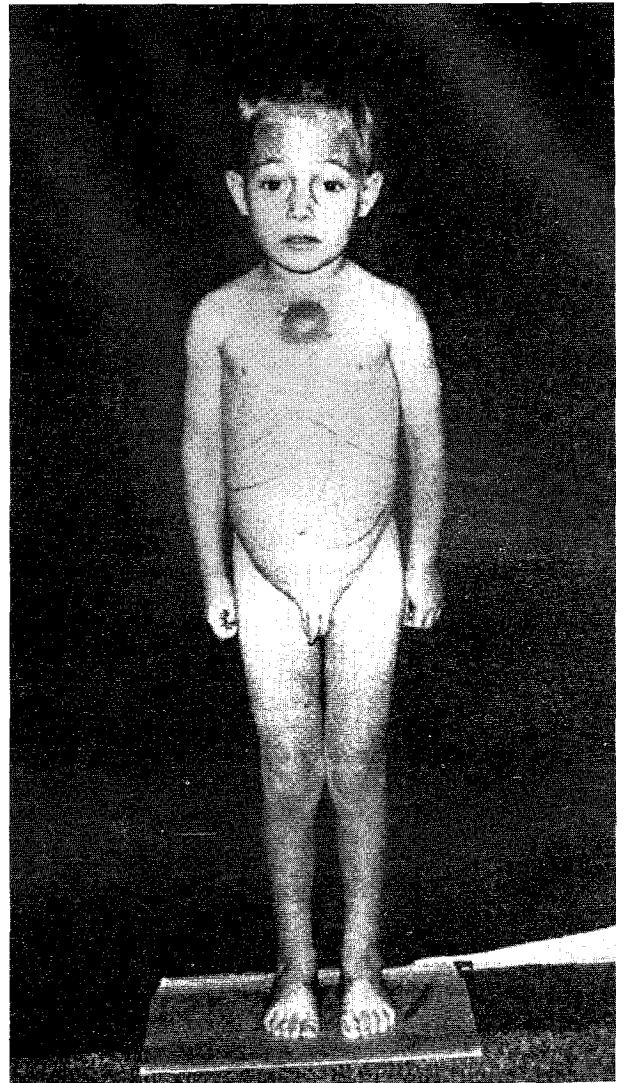


Fig. 286-2. Fenotipo de la beta talasemia mayor.

Beta talasemia

Tres son las posibilidades de expresión clínica:

1. *Talasemia mayor o anemia de Cooley*. Es la forma más grave de enfermedad, correspondiendo a los estados homocigotos. Su inicio es al sexto mes de vida en forma de anemia grave, ictericia y hepatoesplenomegalia. Las alteraciones óseas son llamativas, haciéndose más evidentes en los huesos planos (cráneo en cepillo, prominencia frontal y malar y maloclusión dentaria) (fig. 286-2). La hipoxia crónica, así como la acumulación férrica, son responsables de alteraciones cardíacas (hemosiderosis miocárdica), endocrinas (hipoprecimiento) e inmunitarias. La anemia es hipocrómica y microcítica con dianocitos y reticulocitosis (fig. 286-3). El hierro plasmático se encuentra elevado, así como en los depósitos. Existe un incremento de hemoglobina fetal superior al 60% con normalidad o discreto aumento de la A2. La relación de síntesis beta/alfa es inferior a 0.3.

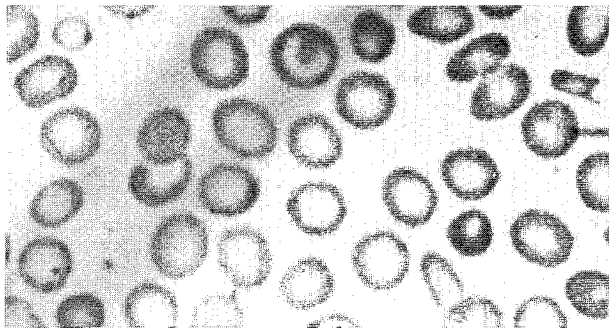


Fig. 286-3. Microcitosis con hipocromía y dianocitos en la beta talasemia.

2. *Talasemia intermedia*. Se suele ver en los heterocigotos de beta^o. El cuadro clínico-hematológico es similar al ya descrito pero de menor intensidad.
3. *Talasemia menor*. Típico de los heterocigotos beta⁺. No suele presentar manifestaciones clínicas o, a lo sumo, una discreta anemia. Se manifiesta por una hipocromía y microcitosis con hierro normal y elevación de hemoglobina A₂. El diagnóstico diferencial se plantea con la sideropenia (fig. 286-4).

Alfa talasemia

Esta enfermedad es propia de la raza asiática. Tiene varias modalidades clínicas:

1. *Hidrops fetalis*. Corresponde al homocigoto^o. La madre suele presentar toxemia y el recién nacido muerto es la regla. La hemoglobina formada es del tipo Bart (gamma 4).
2. Enfermedad con hemoglobina H. Clínicamente es similar a la talasemia beta mayor. Las hemoglobinas formadas son en el momento del nacimiento de tipo Bart y a otras edades de hemoglobina H (beta 4).

3. Rasgo talasémico alfa 1. Genéticamente la presentan los heterocigotos alfa^o. No suele presentar manifestaciones clínicas o, a lo sumo una discreta anemia. Se detecta de 2 a 9% de beta 4.
4. Rasgo talasémico beta 2. Son los heterocigotos alfa⁺. No presentan manifestaciones clínicas ni hematológicas. El único hecho a destacar es la presencia en el recién nacido de hemoglobina Bart (1 a 2%).

Tratamiento

La transfusión de concentrado de hematíes se hará necesaria en las formas graves para mantener la hemoglobina por encima de 8 g/dL. A ello se asociará la administración de quelantes del hierro del tipo de desferroxamina por vía subcutánea en infusión continua durante la noche en dosis de 20 mg/kg/día. El ácido fólico evitará las claudicaciones medulares y la intensificación de la anemia en dosis de 1 mg/kg/día en ciclos de 15 días. La esplenectomía se realizará en acortamientos importantes de la vida media eritrocitaria y siempre que se demuestre una destrucción predominante en bazo.

Hemoglobinopatías estructurales

Este amplio grupo de anomalías se encuentra definido por la existencia de una síntesis de cadenas estructuralmente anómalas. De una forma didáctica las agruparemos en cuatro grandes grupos.

Estados drepanocíticos

Se encuentran representados por la hemoglobina S en forma aislada o combinada. Es una enfermedad típica en la raza negra de USA, en la que la frecuencia de heterocigotos alcanza el 10%. En éstos el único hecho detectado es una mayor tendencia a las trombosis, unida a la presencia en electroforesis de la hemoglobina S (sustitución del

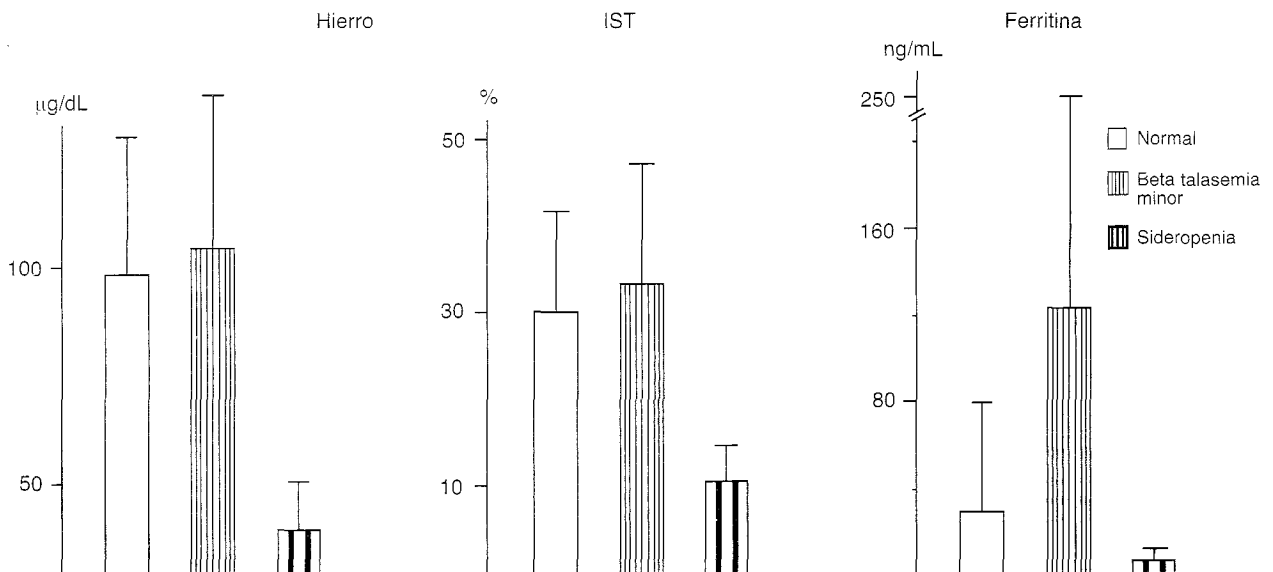


Fig. 286-4. Metabolismo del hierro en niños normales, sideropénicos y con beta talasemia *minor*. IST = índice de saturación de la transferrina.

ácido glutámico por valina en la cadena beta). Los enfermos homocigotos presentan un cuadro de anemia hemolítica grave acompañada de episodios de oclusión vascular. En sangre periférica se detectan células falciformes que dan lugar a una VSG muy baja. Las tasas de hemoglobina S se sitúan entre el 75 y el 100 por ciento.

Hemoglobinas inestables

En todas ellas la alteración en la secuencia de aminoácidos afecta a la zona molecular que forma la cavidad del hem, lo que la hace muy inestable, precipitando con facilidad. Clínicamente se caracteriza por una anemia hemolítica crónica salpicada de crisis hemolíticas inducidas por drogas. Los hematíes tienen tendencia a la formación de cuerpos de Heinz y las hemoglobinas precipitan por el calor o por acción del isopropanolol. La electroforesis en algunos casos muestra una banda de emigración anómala.

Hemoglobinas con alta afinidad por el oxígeno

La alteración radica en el punto de contacto entre las cadenas alfa y beta o en el C-terminal de la cadena beta, puntos clave en la estabilización de la hemoglobina en la captación y liberación de oxígeno, con lo que la molécula se estabiliza de manera irreversible en la forma oxi o desoxi. Clínicamente se caracteriza por la producción de hipoxia tisular con cianosis y poliglobulia. El diagnóstico se basa en estudios electroforéticos, curva de disociación de hemoglobina y dosificación de 2,3-difosfoglicerato.

Metahemoglobinemias

La sustitución ocurre en la unión de la cadena alfa o beta al hem, cambiándose la histidina por la tirosina, lo que da lugar a que el hierro del hem se oxide fácilmente al estado férrico, siendo incapaz de captar oxígeno. La

manifestación clínica de este grupo de alteraciones es la cianosis que no mejora mediante tratamiento con azul de metileno.

BIBLIOGRAFÍA

- Alter BP, Young SN. The bone marrow failure syndromes. En: "Hematology of infancy and childhood". D G Nathan. F A Oski edit. Filadelfia. W B Saunders, 1993; 216-237.
- Beutler E. Glucose 6 phosphate dehydrogenase deficiency and other enzyme abnormalities. En: "Williams Hematology". E Beutler, MA Lichtman, BS Collier, TJ Kipps edit. Nueva York, McGraw-Hill, 1995; 564-581.
- Beuzard Y. Towards gene therapy of hemoglobinopathies. *Sem Haematol.* 1996; 33:43-52.
- Harris JW, Kellermeyer RW. The red cell. *Commonwealth Fund, Cambridge.* 1974; 517.
- Izrael V. Étude de 229 cas et revue générale (Maladie de Minkowski Chauffard). *Actual Hematologique*, 1972; 6:69-79.
- Kimberling WJ, Taylor RA, Chapman RG, Luis HA. Linkage and gene localization of hereditary spherocytosis. *Blood*, 1978; 51:859-867.
- Luzzatto L. Recent trends in enzyme deficiency haemolytic anaemias. 7th ed. Meeting International Society of Haematology European and African Division (Educational Manual) Barcelona, 1983; 1-8.
- Miller RD. The unstable hemoglobins, hemoglobins M, and hemoglobins with altered oxygen affinity. En: Schwartz E ed. *Hemoglobinopathies in children*. Massachusetts. PSG. Publishing Company Inc. 1980; 149-185.
- Núñez CJ, Mora JRC, Rodríguez AC. Enzimatopatía glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. *Genética, epidemiología mundial y nacional. Rev Clin Esp.* 1973; 131:341-348.
- Palek J, Jarolim P. Hereditary spherocytosis, elliptocytosis and related disorders in "Williams Hematology". E Beutler, MA Lichtman, BS Collier, TJ Kipps editores. Nueva York. McGraw-Hill, 1995; 536-543.
- Peters LL, Lux SE. Ankyrins: structure and functions in normal cells and hereditary spherocytes. *Sem Hematol.* 1993; 30:85-118.
- Temple GF, Kan YW. Molecular biology of thalassemia. En: Schwartz E edit. *Hemoglobinopathies in children*. Massachusetts. PSG Publishing Company Inc. 1980; 273-290.
- Vives Corrons JL, Berga L, Aguilar JL y col. Comportamiento reológico de los hematíes en la esferocitosis hereditaria. *Sangre*. 1980; 25:192-201.
- Weatherall DJ. The Thalassemias. En: "Williams Hematology". E Beutler, MA Lichtman, BS Collier, TJ Kipps editores. Nueva York. McGraw-Hill. 1995; 581-615.
- Weatherall DJ, Clegg JB. The Thalassemias syndromes. Oxford. Blackwell Scientific Publications. 19. 1981.

CAPÍTULO 287

Anemias aplásicas

FRANCISCO ÁLVAREZ-GUISASOLA

INTRODUCCIÓN

La anemia aplásica se define como un síndrome caracterizado por la existencia de una pancitopenia periférica asociada con una médula ósea hipocelular. La incidencia de la anemia aplásica varía considerablemente de unos países a otros, como reflejo de diferencias genéticas, raciales, exposición a tóxicos, criterios diagnósticos seguidos en su catalogación y número de casos comunicados. Por término medio, en un año se presentan cuatro casos por millón de niños con edad inferior a 14 años. La edad desempeña un papel importante en la incidencia de la enfermedad, y así se aprecia un pico máximo entre los 3 y 5 años. Un hecho que llama la atención es la de-

mostrada correlación inversa que existe entre la incidencia de anemia aplásica y neoplasias linfoides, lo cual sería el resultado de la combinación de factores genéticos y constitucionales con factores ambientales que condicionarían una diferente respuesta de la célula madre hematopoyética.

PATOGENIA

Los mecanismos patogénicos sugeridos como responsables de aplasia medular, pueden ser incluidos dentro de tres grandes grupos: a) defecto intrínseco de las células madres hematopoyéticas; b) anormal control celular o

Tabla 287-1. Posibles mecanismos patogénicos en la anemia aplásica

1. Disminución del número de células madre
2. Función anormal de la célula madre
a) Disminución de la capacidad de autorregeneración
b) Desequilibrio entre replicación y diferenciación
3. Inhibición de la célula madre normal o alterada
a) Celular
b) Humoral
4. Alteración del microambiente medular
5. Falta de cofactores hematopoyéticos
a) Humorales
b) Celulares

Tabla 287-2. Clasificación de las anemias aplásicas

Adquiridas	Congénitas
Idiopáticas	Anemia de Fanconi
Medicamentos y sustancias químicas	Anemia aplásica familiar sin anomalías congénitas asociadas
Radiaciones	Anemia aplásica precedida de trombocitopenia amegacariocítica
Infecciones	Disqueratosis congénita
Leucemias y tumores	Síndrome de Shwachman -Diamond
	Anomalías metabólicas congénitas

humoral de la hematopoyesis (de mecanismos inmunes o no), y c) alteración del microambiente (tabla 287-1).

Si bien no disponemos en la actualidad de una información que haga incuestionable esa posibilidad, parece bastante probable que en algunas formas de anemia aplásica la alteración inmunológica sea el factor desencadenante, o al menos el responsable de la intensificación o mantenimiento del proceso. Sobre la base del desarrollo de un proceso inmune, éste actuaría siguiendo diversas posibilidades patogénicas: 1) alteración primaria de las células madres por el agente etiológico y producción de autoanticuerpos que de forma secundaria destruirían éstas; 2) desequilibrio inmunológico primario con la consiguiente destrucción o inhibición de la célula madre mediada por linfocitos, y 3) alteración primaria de la célula madre condicionando en forma secundaria un desequilibrio en los mecanismos inmunológicos reguladores de la hematopoyesis.

ETIOLOGÍA

La anemia aplásica puede ser congénita y adquirida. Las formas congénitas suponen el 8% del total de las producidas en la infancia, siendo porcentualmente más frecuentes en los primeros años de vida. Del 40 al 60% de las adquiridas se consideran idiopáticas; el resto se consideran como secundarias a agentes etiológicos diversos (sustancias químicas o medicamentos; radiaciones, infecciones, leucemias y tumores) (tabla 287-2).

Los fármacos responsables de la anemia aplásica pueden ser clasificados dentro de tres grandes categorías, en dependencia con la relación dosis-efecto (tabla 287-3). Hay medicamentos que producen aplasia medular en relación directa con la dosis y en todos los sujetos a los que se les administra. Dentro de este grupo se incluyen los quimioterápicos antineoplásicos. Existen otros fármacos

que desarrollan depresión medular en relación con la dosis, pero solamente en un pequeño porcentaje de las personas predispuestas que los consumen. En éstas, el fallo medular suele ser parcial y desaparece al suprimir la administración del fármaco. La acción tóxica suele estar relacionada con alteraciones congénitas o adquiridas del metabolismo del fármaco, lo cual hace que se acumulen concentraciones tóxicas aun con una correcta dosis de administración. Como ejemplo cabe citar el cloramfenicol, difenilhidantoína, clorpromacina, tiouracilo, meticilina, etc. Un tercer grupo de anemias aplásicas es el que se produce sin relación con la dosis administrada ni con la concentración orgánica del medicamento, afectando solamente a un escaso número de personas. En éstas el fallo medular es global, grave y precisa un intervalo de tiempo más o menos prolongado tras la administración. Si bien no se conocen los mecanismos responsables de este tipo de aplasias, se supone que debe de existir una predisposición familiar de hipersensibilidad de las células madres al medicamento. El cloramfenicol y la difenilhidantoína son los fármacos que con más frecuencia producen aplasias dentro de este grupo.

Ciertos productos químicos de tipo industrial o ambientales son capaces de desarrollar aplasia medular, generalmente en relación con el tiempo o dosis de exposición. De entre ellos cabe citar al benceno y sus derivados, o ciertos insecticidas como el DDT. La acción aplásica de las radiaciones ha sido demostrada tanto en clínica humana como en experimentación animal. Así, se ha observado una mayor frecuencia de este proceso en radiólogos o enfermos irradiados por diversas causas. En seres humanos la irradiación local de 4.000 a 5.000 rads produce aplasia medular, que se recupera lentamente y a veces en forma incompleta. En el curso de múltiples infecciones víricas, bacterianas o parasitarias es frecuente la aparición de una hipoplasia medular transitoria, generalmente de buen pronóstico. Un comentario especial

Tabla 287-3. Fármacos asociados con anemia aplásica. Relación causal

Definida	Probable	Posible
Anticonvulsivantes	Acetazolamida	Penicilina
Tirostáticos	Clorotiazida	Tetraciclina
Arsenicales orgánicos	Antihistamínicos	Ácido acetilsalicílico
Cloramfenicol	Cloroquina	
Fenilbutazona	Fenotiazinas	
Mecaprina	Hipoglucemiantes orales	
Oro	Quinidina	
Penicilaminina	Sulfonamidas	

merece la aplasia poshepatitis, no tanto por su frecuencia, que es baja (0,3 a 0,5%), como por su extraordinaria gravedad y poco esperanzador pronóstico. El fallo medular se suele presentar en el plazo de los dos meses posteriores al padecimiento de la enfermedad.

De los pacientes que se presentan con anemia aplásica, de un 1 a un 3% desarrollan con posterioridad una *leucemia aguda*. En estos casos la evolución cronológica de los hechos se desarrolla como sigue: el cuadro clínico-hematológico se inicia con una pancitopenia de intensidad media o grave a la que sigue una recuperación espectacular e inesperada tras un tratamiento corticoideo, o espontáneamente, para abocar en un período de tiempo variable a una leucemia aguda linfoblástica.

CUADRO CLÍNICO

Atendiendo a su intensidad, el Grupo Internacional de Estudio de la Anemia Aplásica ha diferenciado dos formas: severa y de mediana intensidad. La forma severa viene definida por los siguientes parámetros: 1) médula ósea con una celularidad global inferior al 25%, o menor que el 50% asociada con una disminución de las células hematopoyéticas por debajo del 30%. 2) La concomitancia en sangre periférica de al menos dos de los siguientes parámetros: cifra de granulocitos inferior a 500/mm³, cifra de plaquetas menor que 20.000/mm³ o anemia con cifra de reticulocitos inferior al 1%, o ambas. La anemia aplásica de intensidad media se caracteriza por la existencia de una médula hipoplásica que no cumple los criterios anteriormente descritos. Los signos clínicos más tempranos son los que derivan del déficit plaquetario, lo que da lugar a un síndrome hemorrágico caracterizado por petequias, equimosis, epistaxis, gingivorragias y hematomas. La ingestión de sangre procedente de la cavidad bucal produce con frecuencia un cuadro de intolerancia gástrica con abdominalgias y vómitos sanguinolentos. No suele existir correlación entre la aparición de manifestaciones clínicas y la cifra de plaquetas, si bien éstas son más frecuentes e intensas cuando el descenso es inferior a 20.000/mm³. Las infecciones concomitantes suelen actuar como desencadenantes de clínica hemorrágica. La anemia de instauración más tardía se produce en forma paulatina, llegando a alcanzar cifras muy bajas de hemoglobina (3 g/dL). Su forma de expresión es la palidez asociada, en estadios más evolutivos, a manifestaciones cardiorrespiratorias (taquicardia, soplo, cardiomegalia, taquipnea y disnea). La insuficiencia cardíaca se presenta en los estadios terminales y en ese momento se hace también patente la hepatomegalia. La agranulocitosis da lugar a la aparición de úlceras bucales, fiebre e infecciones bacterianas localizadas o generalizadas. El riesgo de infección se incrementa cuando la cifra de granulocitos es inferior a 500/mm³.

LABORATORIO

La anemia en la aplasia medular es normocrómica y discretamente macrocítica. La cifra de reticulocitos se encuentra disminuida. La concentración de hemoglobina fetal se observa incrementada en grado variable. El fallo de la eritropoyesis se refleja por una elevación del hierro sérico con aumento del índice de saturación de la transferrina. En todos los casos se constata disminución más o menos acentuada de la cifra de granulocitos, así como

trombopenia. La observación microscópica de la médula (cuña bióptica) nos mostrará una acusada reducción de las series mieloide y megacariocítica, siendo la eritroblástica la menos afectada. Las células predominantes serán linfocitos, células plasmáticas, reticulares, mastocitos y, en ocasiones, un pequeño número de eosinófilos. Recientemente se han aplicado los estudios de incorporación medular de tecnecio o indio con la finalidad de valorar la actividad hematopoyética residual y, de ese modo poder establecer el pronóstico de la anemia. El estudio del cariotipo, así como de la eliminación de aminoácidos por orina, son exploraciones que permitirán distinguir en algunos casos las aplasias congénitas de las adquiridas.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

El tratamiento del fallo medular debe cubrir, por una parte, los déficit subsidiarios a la alteración hematopoyética (anemia, infecciones y hemorragias) y, por otra, atajar desde la perspectiva etiológica la alteración medular. Ello hace que consideremos dos grandes apartados en las medidas terapéuticas: el tratamiento de sostén y el restablecimiento de la función hematopoyética.

Tratamiento de sostén

Comprende las actuaciones encaminadas a restablecer las funciones deficitarias como consecuencia de la pancitopenia, bien mediante la sustitución celular (transfusiones de eritrocitos, granulocitos y desinfección), prevención de la patología infecciosa (medidas de aislamiento y desinfección) o acción sobre agentes patógenos (antibioticoterapia). Las transfusiones en estos enfermos deben atenerse a unas indicaciones precisas y ponderadas. Los eritrocitos serán necesarios cuando la hemoglobina descienda por debajo de 6 g/dL o existan síntomas de insuficiencia cardíaca. Las plaquetas, a razón de 4 unidades por m², se administrarán en los casos de síndrome hemorrágico que no ceda con la aplicación de otras medidas hemostáticas. La transfusión de granulocitos tendrá su indicación cuando la cifra en sangre periférica sea inferior a 200/mm³, asociada con infección bacteriana o micótica que no responda a tratamiento antibiótico.

La prevención de las infecciones debe extremarse en la fase de neutropenia grave, con medidas de desinfección de piel y cavidades, aislamiento en cámaras estériles previa aseptización intestinal y el conocimiento de la flora bacteriana del organismo. La aplicación de antibióticos se limitará a los casos de aparición de un síndrome febril y nunca en forma profiláctica. La asociación gentamicina-cloxacilina se utilizará de forma empírica antes de conocer los resultados del hemocultivo, que será el que marcará la pauta definitiva.

Restablecimiento de la función medular

Tres son las formas de actuación: tratamiento hormonal, inmunoterapia y trasplante de médula ósea. La androgenoterapia continúa utilizándose en el tratamiento de la anemia aplásica leve o moderada, aunque con resultados poco satisfactorios. La dosis de andrógenos no debe ser inferior a 2 mg/kg/día. La duración del tratamiento para poder valorar su eficacia no debe ser en

Tabla 287-4. Criterios de anemia aplásica severa*

- | |
|--|
| a) Sangre periférica |
| Neutrófilos inferior a 550 mm^3 |
| Plaquetas inferior a $20.000/\text{mm}^3$ |
| Reticulocitos corregidos inferior al 1% |
| b) Médula ósea |
| Severa hipocelularidad |
| Moderada hipocelularidad con menos del 30% de células hematopoyéticas residuales |

* Dos criterios de "a" + un criterio de "b".

ningún caso inferior a tres meses. Cuando se obtenga respuesta favorable, la terapéutica se mantendrá hasta los 20 meses en las formas adquiridas y durante toda la vida en las constitucionales. Dos son las acciones a tomar en la aplasia medular severa: trasplante de médula ósea y tratamiento inmunosupresor. El trasplante de médula ósea es la solución más definitiva siempre que exista un donante compatible en el sistema HLA, obteniéndose supervivencia a largo plazo de más del 70%. Mejores resultados se han publicado con trasplantes singénicos entre gemelos univitelinos. La etiopatogenia inmunológica de la anemia aplásica ha justificado el desarrollo de varios tratamientos con inmunosupresores, que dan supervivencias de 50 a 60%. éstos incluyen el uso de globulina antilinfocítica o antitímocítica, uso de corticosteroides como prednisona o metilprednisolona en dosis variables y el agregado de ciclosporina A por tiempo prolongado de más de un año. Este tratamiento inmunológico se asocia con factor estimulante de la

granulopoyesis (GM-CSF), que ha reducido los episodios infecciosos.

En el momento actual, y a pesar de los avances desarrollados en la terapéutica, la anemia aplásica debe ser considerada como una enfermedad grave. La mortalidad en los 5 primeros años de evolución arroja un porcentaje del 70%, existiendo un 20% de recuperaciones parciales y un 10% de totales. En el estudio de las curvas de supervivencia se evidencia un importante incremento de la mortalidad dentro de los cuatro primeros meses de evolución (65%), debido fundamentalmente a hemorragia e infección. Superado este período, el riesgo de muerte decrece significativamente. La supervivencia en la anemia aplásica se encuentra íntimamente relacionada con su intensidad; por ello, la medida de ésta ha de ser de utilidad para predecir su evolución. Desafortunadamente no existe en la actualidad ninguna forma eficaz de medirla. El Grupo de Estudio Internacional de la Anemia Aplásica ha fijado unos criterios para definir la intensidad y la gravedad de ésta, y se ha demostrado que es de tanta utilidad como los índices pronósticos resultantes del estudio multivariable (tabla 287-4).

ANEMIAS APLÁSICAS CONSTITUCIONALES

Se consideran incluibles dentro de este término aquellos casos de fallo medular de presentación congénita con carácter genético o familiar, así como los que presentan una predisposición inherente hacia la insuficiencia medular que puede hacerse patente por la actuación de otros agentes. Su frecuencia se cifra en un 8% del total de las anemias aplásicas. Como cuadros bien definidos se incluyen las siguientes entidades: anemia de Fanconi, anemia aplásica familiar sin anomalías congénitas asociadas, anemia aplásica precedida de trombocitopenia amegacariocítica, disqueratosis congénita y síndrome de Shwachman-Diamond. Sólo se detallará la primera de las mencionadas.

Anemia aplásica de Fanconi

En 1927, Fanconi describe en tres hermanos de una familia una asociación sindrómica caracterizada por hipocrecimiento, microcefalia, hipoplasia genital, hiperpigmentación cutánea y estrabismo convergente. En ellos se desarrolló una aplasia medular entre los 4 y 5 años de edad. Posteriores estudios demuestran en enfermos con síndrome de Fanconi la existencia de alteraciones cromosómicas, así como una anómala transformación de los fibroblastos cutáneos con el virus SV-40. Los hechos clínicos que definen la anemia de Fanconi se pueden concretar en malformaciones congénitas, anemia aplásica, alteraciones cromosómicas y una especial sensibilidad de las células orgánicas a los mutágenos, lo cual hace que desarrollen con mayor frecuencia procesos malignos. La herencia es autosómica recesiva. Las malformaciones congénitas se hacen ya evidentes en el momento del nacimiento, y afectan preferentemente al esqueleto (fig. 287-1), piel, riñones y sistema nervioso central. La aplasia medular no suele manifestarse en el neonato, y es característico que ésta se desarrolle en forma progresiva, haciéndose evidente la pancitopenia a edades variables, pero siempre antes de los 10 años. La elevación de la hemoglobina fetal en tasas superiores al 10% y un incremento en la eliminación de aminoácidos por la orina son



Fig. 287-1. Hipoplasia metacarpofalángica del primer dedo en un caso de anemia de Fanconi.

los hechos más característicos de este tipo de anemia. Las alteraciones estructurales de los cromosomas son múltiples, siendo más frecuentemente constatadas las roturas, zonas acromáticas, intercambio de material cromosómico y endoreduplicaciones. En estudios *in vitro* se ha observado en diferentes células orgánicas alteraciones en el crecimiento, ciclo mitótico y anomalías cromosómicas, tanto en forma espontánea como inducidas por diferentes agentes mutágenos. Ello explicaría la mayor incidencia de tumores malignos y leucemias constatada en los enfermos e incluso en sus familiares. Recientes estudios parecen evidenciar que la alteración patogénica fundamental en la anemia de Fanconi radicaría en una deficiencia en los sistemas biológicos encargados de la reparación del DNA.

El tratamiento se hará de acuerdo con las normas esbozadas en el acápite anterior.

ERITROBLASTOPENIAS

Eritroblastopenia de Diamond-Blackman

Fue descrita por primera vez por Josephs en 1936 y completado su estudio por Diamond y Blackman en 1938. Los criterios diagnósticos exigidos hoy se pueden concretar en: a) anemia normocrómica a menudo macrocítica, con reticulocitopenia que se desarrolla durante los primeros meses de la vida; 2) médula ósea con celularidad normal y habitual depresión en los precursores de la serie roja, aunque ocasionalmente pueden ser normales e incluso estar elevados; 3) cifra de leucocitos normal o ligeramente disminuida, y 4) plaquetas en número normal o elevado.

La enfermedad presenta un patrón hereditario de tipo autosómico, siendo en unos casos dominante y en otros recesivo. En un 25% de los casos se han descrito anomalías congénitas asociadas (esqueléticas, renales y cardíacas). Prácticamente la totalidad de los casos se inician clínicamente antes del año de vida. La anemia normocrómica y macrocítica, así como la positividad del antígeno y eritrocitario con elevación de hemoglobina fetal, son los hechos biológicos más destacados de la enfermedad. La etiopatogenia es desconocida, si bien se piensa en la existencia de un fallo en los precursores eritroides (BFU-E) que serían poco sensibles a la eritropoyetina. Los corticoides constituyen en la actualidad la terapéutica de elección. La prednisona se administra a razón de 2 mg/kg/día durante dos semanas. Si se obtiene respuesta se disminuirá hasta límites que permitan una cifra de hemoglobina cercana a la normalidad. Si no fuera efi-

caz, se aumentará a 4 mg/kg/día durante una o dos semanas más.

Eritroblastopenia transitoria de la infancia

Es un trastorno adquirido y generalmente secundario a un proceso alérgico, tóxico o infeccioso que cursa con anemia, reticulocitopenia y eritroblastopenia en forma transitoria. No se constata en ésta elevación de hemoglobina fetal ni presencia de antígeno ni eritrocitario. El pronóstico es bueno y la mayoría de los enfermos se recuperan en forma espontánea.

BIBLIOGRAFÍA

- Bottiger LE, Westerholm B. Aplastic anaemia. Incidence and aetiology. *Acta Med Scand.* 1972; 192:315-318.
- Camitta BM, Doney K. Immunosuppressive therapy for aplastic anemia: indications, agents, mechanisms and results. *Am J Pediatr Hematol Oncol.* 1990; 12:411-424.
- Camitta BH, Storb R, Thomas ED. Aplastic anemia. Pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis. *N Engl J Med.* 1982; 306:645-652.
- Camitta BH, Thomas ED, Nathan DG y col. A prospective study of androgens and bone marrow transplantation for treatment of severe aplastic anemia. *Blood.* 1979; 53:504-514.
- Frickhofen N, Kaltwasser JP, Schrezenmeier H y col. Treatment of aplastic anemia with antilymphocyte globulin and methylprednisolone with or without cyclosporine. *N Engl J Med.* 1991; 324:1297-1304.
- Guisasaola FJA, Blanco A, Valbuena C y col. Mecanismo inmunológico en la patogenia de la anemia aplásica: Resultados de la inmunoterapia. *An Esp Pediatr.* 1982; 17 (supl. 12):161-168.
- Hernández Nieto L, Rozman C. Biopsia medular en la clínica hematológica. Barcelona, Ed Salvat, 36; 1980.
- Hord JD, Gay JC, Whitlock y col. Long term granulocyte macrophage colony stimulating factor and immunosuppression in the treatment of acquired severe aplastic anemia. *J Pediatr Hematol Oncol.* 1995; 17:140-144.
- Katsanis E, Ramsay NKC. Treatment of acquired severe aplastic anemia. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1989; 11:360-367.
- Najejan Y. (For the Cooperative Group for Study of Aplastic and Refractory Anaemias): Long-term follow up of patients with aplastic anemia. Study of 137 patients treated with androgens and more than 2 years survival. *Am J Med.* 1981; 71:543-551.
- Storb R, Sanders JE, Pepe M y col. Graft versus host disease prophylaxis with methotrexate/cyclosporine in children with cyclophosphamide and HLA identical marrow grafts. *Blood* 1991; 78:1144-1145.
- Storb R, Thomas ED, Weiden PL y col. One hundred ten patients with aplastic anemia treated by marrow transplantation in Seattle. *Transplant Proc.* 1978; 10:135-145.
- Swift M. Fanconi anaemia: cellular abnormalities and clinical predisposition to malignant disease. En: *Congenital disorders of erythropoiesis.* Ciba Foundation Symposium. Ed Excerpta Medica, Oxford, 1976.
- Willoughby MLN. *Pediatric haematology.* Churchill Livingstone, Londres. 45; 1977.