



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
 División de Estudios de Post - grado
 Hospital Infantil de México
 " FEDERICO GOMEZ "

ANEMIA HEMOLITICA EN EL RECIEN NACIDO
 Revisión Bibliográfica

A large, stylized handwritten signature in black ink, likely belonging to the author or a reviewer.

TESIS DE POSTGRADO

PARA OBTENER EL TITULO DE:
 ESPECIALIDAD EN PEDIATRIA MEDICA
 P R E S E N T A :

DRA. GUILLERMINA DIAZ CALDELAS

DIRECTOR DE TESIS

DR. ABEL BELLO GONZALEZ

México, D. F. *26* Febrero de 1989.



A handwritten signature in black ink, likely belonging to the author or a reviewer.

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

INTRODUCCION	Pag. I
CLASIFICACION Y PATOGENIA	Pag. 2
ERITROBLASTOSIS FETAL	Pag. 3
ANEMIA HEMOLITICA E INTOXICACIONES	Pag. 4
ANEMIA HEMOLITICA E INFECCIONES	Pag. 6
ANEMIA HEMOLITICA POR DEFICIENCIA DE VIT."E"	Pag. 7
ANEMIAS HEMOLITICAS POR DEFICIENCIA ENZIMA-- TICA (DG6PD y déficit de piruvatoquinasa).	Pag. 9
ESFEROCITOSIS HEREDITARIA	Pag. II
BIBLIOGRAFIA.	

INTRODUCCION

Durante el periodo neonatal, la anemia secundaria a hemólisis es común y debida a múltiples etiologías, se detecta al investigar la causa de ictericia durante la primera semana de vida.

Las anemias hemolíticas se producen debido a un acortamiento de la vida media de los eritrocitos en circulación. La vida media promedio es de 100 a 120 días.

La Anemia Hemolítica en el periodo neonatal puede tener varios mecanismos patofisiológicos, entre ellos: la hemólisis asociada a enfermedades sistémicas, sepsis frecuentemente por *Staphylococcus aureus* ó algunos padecimientos virales, la hemólisis de mecanismo inmunológico como es el caso de la anemia hemolítica por incompatibilización materno-fetal y la anemia relacionada con alteraciones en la constitución del glóbulo rojo, entre las que pueden mencionarse: *deficiencia* de la membrana que incluyen la microsferocitosis familiar, eliptocitosis o bien, las deficiencias enzimáticas como son: deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa y deficiencia de piruvato-quinasa, mismas que se han identificado hasta la actualidad en nuestro país, aunque existen otras variantes.

En vista de lo amplio e interesante de ésta patología se decide efectuar una revisión bibliográfica, abarcando los últimos cinco años.

CLASIFICACION

Las anemias hemolíticas de la infancia se pueden clasificar como: Hereditarias ó Adquiridas.

El primer grupo es importante porque suele manifestarse en la lactancia o en la niñez.

PATOGENIA

El acortamiento de la sobrevivencia del eritrocito en el fenómeno hemolítico está determinado por un incremento en la velocidad de destrucción de los eritrocitos circulantes, el cual a su vez puede estar determinado por un defecto del eritrocito mismo; defecto intracorpúscular, ya sea por una alteración de la membrana ó anomalía en la síntesis de hemo-lobina o bien, un defecto enzimático: éstos mecanismos determinan las anemias hemolíticas hereditarias.

Por otra parte, el glóbulo rojo puede sufrir una agresión externa en la cual el agente agresor se encuentra en el medio ambiente del eritrocito y puede ser un autoanticuerpo ó drogas con acción hemolítica u otros agentes químicos ó físicos. Este es el mecanismo patológico en la mayor parte de las anemias hemolíticas adquiridas (I).

ERITROBLASTOSIS FETAL

La isoimmunización materno fetal ó eritroblastosis fetal - es una enfermedad hemolítica producida por un isoanticuerpo materno que pasa al feto a través de la placenta. Es la anemia de mayor frecuencia en los niños. La mayoría de ellos son Rh positivos, hijos de madres Rh negativas. Resulta conveniente determinar en la sangre del cordón umbilical niveles de bilirrubinas coombs directo, hemoglobina y hematocrito.

El diagnóstico debe iniciarse desde el periodo prenatal -- por medio de los estudios de laboratorio que, permitan detectar a las madres sensibilizadas. Mientras las titulaciones de anticuerpos no rebasen el nivel crítico de 1:16 a partir de la vigésima semana de gestación, se repetirán a intervalos no mayores de 30 días.

Cuando el nivel de anticuerpos séricos sea positivo en títulos de 1:32 o mayores o la historia clínica sugiera antecedentes de enfermedad hemolítica, se deberá realizar amniocentesis y estudio espectrofotométrico del líquido amniótico. (1, 2).

Profilaxis de la isoimmunización materna:

En el periodo post-parto de embarazadas Rh incompatibles, la isoimmunización ocurre aproximadamente entre el 8-10% de las mujeres, cuando no se aplica gamma globulina anti D. Las posibilidades de isoimmunización disminuyen a menos de un caso por cada 200 embarazos incompatibles, si se aplican medidas de protección. En los casos post-aborto, ante la imposibilidad de conocer la incompatibilidad entre el producto abortado y la madre, se aplica gamma globulina anti D, siempre que el Coombs indirecto sea negativo (materno) (2).

ANEMIA HEMOLITICA E INTOXICACIONES

Ciertas sustancias químicas pueden estar asociadas a la anemia hemolítica, por su efecto directo. Al parecer actúan provocando cambios oxidativos en los eritrocitos, los cuales no pueden revertirse. Cuando hay deficiencia de los mecanismos reductores (P ej. en la deficiencia de G6PD) las células son más sensibles. Hematológicamente se observan cuerpos de Heinz en los eritrocitos, puede haber metahemoglobina y sulfohemoglobina en la sangre (3).

En el estudio realizado por Jiménez B. en el CMN se presentó un caso de RN diagnosticado por la inyección intramniótica de azul de metileno, lo que condicionó en el RN neumonitis y hepatitis química, metahemoglobinemia, hemólisis e hiperbilirrubinemia. Se requirió exanguinotransfusión en 2 ocasiones. Concluyendo utilizar un colorante inocuo para evitar efectos adversos sobre el RN (4).

Por otro lado, Mc Enerney reporta un caso donde se inyectó intramnióticamente azul de metileno, para confirmar ruptura de membranas. Observando un síndrome de toxicidad en el producto caracterizado por anemia hemolítica, hiperbilirrubinemia y metahemoglobinemia. Concluyendo que debe evitarse la inyección de éste tinte como auxiliar diagnóstico (5).

Por otro lado, Vitkun y cols reporta el caso de 2 recién nacidas, pretérmino de raza blanca que presentaban datos de anemia hemolítica con presencia de cuerpos de Heinz, disminución de los niveles de hemoglobina y hematocrito, anisocitosis, células fragmentadas, reticulocitosis, hiperbilirrubinemia y cuerpos de inclusión. Reacción que de acuerdo a estudios epidemiológicos ha sido asociada al uso inapropiado de altas concentraciones de ciertos desinfectantes (6).

Otra forma de anemia hemolítica provocada por medicamentos es la que se presenta después de la administración de vitamina K sintética en grandes dosis durante el periodo neonatal. Aunque la cifra de G6PD no esté disminuida la hemólisis provocada por el medicamento se ha relacionado con la inestabilidad del glutatión, reducido en los eritrocitos del recién nacido. Se considera que esto puede ser debido a la hipoclicemia detectada durante la etapa neonatal. Esto puede prevenirse al limitar la dosis de vitamina K sintética o bien ó al utilizar vitamina K₁ que posee diferente derivación química (7).

Ballin y Brown, describen el caso de un recién nacido de pretérmino que bajo observación, presentó anemia hemolítica con cuerpos de Heinz que surrieron como resultado de la administración de preparados vitamínicos. In vitro, la incubación de eritrocitos de productos pretérmino con aspartato de sodio, por tres horas, mostraron incremento significativo del número de cuerpos de Heinz. Los eritrocitos de productos de término muestran desarrollo de cuerpos de Heinz después de la exposición a concentraciones elevadas de sodio. Estos estudios indican que los eritrocitos de productos prematuros son sensitivos unicamente para el crecimiento de cuerpos de Heinz. Los niveles requeridos para la producción de cuerpos de Heinz in vitro están en el rango de los encontrados in vivo, después de la administración rutinaria de vitamina C en los recién nacidos pretérmino en quienes induce daño eritrocitario (8).

ANEMIA HEMOLITICA E INFECCIONES

Respecto a la relación de la anemia hemolítica con infecciones sistémicas severas se considera que; la lesión directa del hematíe por microorganismos o sus toxinas puede ser la base de la hemólisis observada en la septicemia.

En el periodo neonatal, la anemia hemolítica puede ser una complicación de casi todas las infecciones, pero se observa más frecuentemente en las debidas a Streptococo hemolítico y Escherichia coli (9).

Warren y Schreiber estudiaron dos recién nacidos con enterocolitis necrosante y anemia hemolítica severa e identificaron Clostridium perfringens (microorganismo hemolítico) en el líquido peritoneal de ambos neonatos. El manejo consistió en debridación quirúrgica y altas dosis de penicilina G potásica, evolucionaron hacia la mejoría (10).

Orzel discute el caso de sepsis por Clostridium perfringens que afectó tanto a la madre como al producto con sobrevivencia de ambos (11).

El veneno de muchas serpientes (en especial; ciertas víboras de América del Norte) contienen una hemolisina, misma que también se encuentra en el veneno de ciertos arácnidos (9).

ANEMIA HEMOLITICA POR DEFICIENCIA DE VITAMINA "E"

En trabajos efectuados desde 1959 se ha señalado que la vitamina E (tocoferol), actúa como factor antiperoxidante (12), y trabajos recientes (13, 14, 15, 21, 16) han comprobado ésta hipótesis, puesto que se ha observado que en grupos de pacientes de - menos de 36 semanas de gestación, en los que se comprueba déficit de vitamina E, desarrollan anemia hemolítica. Ésta se acentúa si al mismo tiempo se administran dosis elevadas de hierro (14). No se ha logrado establecer los requerimientos de vitamina E necesarios y se ha visto que la principal causa de déficit es la inmadurez, más que la dieta suplementaria deficiente. Se ha confirmado que a menor edad gestacional, mayores son los problemas de absorción de la vitamina E a nivel de la mucosa intestinal (12).

Se ha comprobado que la deficiencia de vitamina E, aumenta en vitro la fragilidad del glóbulo rojo al peróxido, lo que da una mayor fragilidad del eritrocito (16, 17, 18), lo que se traduce clínicamente como una disminución de las cifras de hemoglobina y un aumento en los reticulocitos (19).

La asociación entre niveles de vitamina E y anemia hemolítica en el ser humano está bajo investigación. Se ha observado que los niveles bajos de ésta vitamina, disminuyen la vida media del eritrocito, efecto que tiene importancia clínica entre los pacientes prematuros (17, 18).

Machlin, reporta que dentro de los usos clínicos de la vitamina E, la administración temprana de ésta en recién nacidos de bajo peso (menos de 1500 grs.) actúa disminuyendo los síntomas de retinopatía de prematuridad y la incidencia de hemorragia intraventricular. Si se administra a niños con colestasis hepática antes de los 3 años de edad, los síntomas neurológicos como

arreflexia, ataxia y trastornos sensoriales pueden ser prevenidos o reversibles. También es de utilidad en la prevención de la neuropatía y retinopatía asociadas con fibrosis quística. -- Los niveles séricos de tocoferol a menudo están disminuidos en los casos de anemia hemolítica. La administración de vitamina E en pacientes con deficiencia de G6PD incrementa las cifras de hemoglobina. Los estudios epidemiológicos indican que los pacientes con niveles séricos elevados de vitamina E tienen menor riesgo de muerte por enfermedad isquémica cardíaca, cáncer y menor incidencia de infecciones (19, 20).

ANEMIAS HEMOLITICAS POR DEFICIENCIA ENZIMATICA

En los últimos años, el creciente conocimiento del metabolismo intermedio del eritrocito ha conducido al descubrimiento de la deficiencia de diversas enzimas asociadas clínicamente a la anemia hemolítica, siendo las más importantes y de mayor frecuencia en nuestro País: la deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa (G6PD) y déficit de piruvatoquinasa (3).

Déficit de Glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa. se hereda como carácter ligado al cromosoma X; ésto traduce que los hijos varones de una madre heterocigota clínicamente sana, serán enfermos dado que el cromosoma Y carece de gen correspondiente a ésta enzima.

La G6PD se ha asociado con anemia hemolítica neonatal y también con el desarrollo de kernicterus (3, 22, 23, 24).

En recién nacidos puede ser necesario realizar exanguinotransfusión con el objeto de prevenir el desarrollo de kernicterus. No se recomienda la fototerapia porque puede incrementar la hemólisis.

En niños mayores, la anemia puede controlarse con la transfusión de CRE, procurando que el donador no tenga relación con el paciente. Deberá vigilarse el estado de hidratación y la diuresis y considerar que la presencia de crisis hemolítica puede ser secundaria a proceso infeccioso activo (1).

Mimouni y Shohat describen el caso de dos recién nacidos pretérmino con episodios de hemólisis secundarios a transfusión sanguínea, sin encontrar datos de incompatibilidad con el donador, excluyéndose otras posibles causas. Dentro de las investigaciones efectuadas el hallazgo fué que el donador tenía deficiencia de G6PD y los neonatos tenían actividad normal de G6PD.

Los autores surrieren que el screening para G6PD debe rea-

lizarse antes de transfundir a neonatos pretérmino (25).

Déficit de Piruvatoquinasa. Ocupa el segundo lugar en frecuencia después de la D⁶PGD y fué la primera deficiencia enzimática descrita que se asoció con la vía del ciclo glucolítico de Embden Meyerhof (3).

Esta anemia congénita hemolítica se observa en personas no mociotas y se hereda como carácter autosómico recesivo. Las manifestaciones clínicas varían desde un proceso hemolítico leve a grave en el periodo neonatal inmediato con cifras bajas de hemoglobina (aún del cordón umbilical).

La ictericia suele ser una complicación común en el recién nacido, habiéndose descrito la aparición de kernícterus. La gravedad del componente hemolítico varía, sin embargo la esplenomegalia constituye el único signo clínico constante.

El diagnóstico se basa en la reducción de la actividad de piruvatoquinasa de los hematíes, mediante pruebas espectrofotométricas. No existen alteraciones en la hemoglobina y los leucocitos tienen actividad normal de piruvatoquinasa.

El tratamiento durante la etapa neonatal es a base de exchange transfusiones para controlar la hiperbilirrubinemia. Si la anemia es severa y constante ó se requieren transfusiones frecuentes deberá realizarse la esplenectomía (1, 3).

ESFEROCITOSIS HEREDITARIA

También conocida como anemia hemolítica congénita ó ictericia congénita acolúrica, es una anemia hemolítica heredada dominante que se considera dependiente de una anomalía de la membrana, probablemente debida a un defecto de las proteínas de la membrana (I , 3,26).

Las manifestaciones clínicas suelen aparecer durante el periodo neonatal con anemia e hiperbilirrubinemia severas, ameritando manejo con fototerapia o exanguinotransfusión. Después de la etapa neonatal se asocian mayores datos clínicos.

Las complicaciones más graves que se presentan son las crisis hemolíticas o aplásicas (3 ,26).

Dentro de las complicaciones puede presentarse ictericia severa durante el periodo neonatal con aparición de kernicterus. Como tratamiento, las transfusiones por intercambio deberán realizarse en los casos de hiperbilirrubinemia en el periodo neonatal (26).

BIBLIOGRAFIA

1. Bello A.: Hematología básica, Ediciones médicas del Hospital Infantil de México (HIM), pp. 79-81, 89-97.
2. Revista de Perinatología.: Año 2, Núm 7, Ene-Feb 87, pp. 3-6
3. Woodliff H.J.: Hematología clínica, Editorial el manual moderno, 1985, pp. 74-78, 82-85.
4. Jiménez B. y cols.: Intoxicación por azul de metileno en un recién nacido, Bol Med Hosp Infant Mex 1984, Jun:41(6):341-344.
5. McEnernay JK.: Unfavorable neonatal outcome after intramniotic injection of methylene blue, Obstet Gynecol 1983 Mar:61 (3 Suppl):358-378.
6. Vitkun SA.: Heinz body hemolytic anemia in newborns and failure of laboratory studies to implicate a phenolic disinfectant. Pediatrics 1983 Mar:71(3):352-8
7. Oski FA.: Hematologic problems in the newborn. 2nd ed. Saunders, 1972.
8. Ballin A.: Vitamin C-induced erythrocyte damage in premature infants. J Pediatr 1988 Jul:113(1 Pt 1):114-20.
9. Habibi B.: Autoimmune hemolytic anemia in children. Am J Med. 1974:56-61.
10. Warren S.: Necrotizing enterocolitis and hemolysis associated with Clostridium perfringens. Am J Dis Child 1984 Jul: 138(7):686-8.
11. Orzal JA.: Clostridium perfringens sepsis involving mother and neonate with survival of both. Pediatr Infect Dis 1983 - Nov-Dec:2(6):457-9.
12. Tuffy E.: Infantile pycnocytois Am J Dis Child 1959:98:227.
13. Melhorn D.: Vit E depend anemia in the premature infant, J - Pediatr Dis. 1971:79:569-575.

14. Melhorn D.K.: Vit E dependent anemia in premature infants. - II. Relationships between gestational age and absorption of vit E. J Pediatr 1971 Oct:79:581-588.
15. Brown M.S.: Postnatal change in erythropoietin levels in -- transfused premature infant. J Pediatr 1983 May:103:612-622.
16. Hassan H.: Syndrome in premature infant associated with low plasma vit E. J Clin Nutr Apr 1966:19:150-152.
17. Oski F.A.: Vit E deficiency: cause of hemolytic anemia in the premature infant. J Pediatr 1967 Feb:70:211-224.
18. Hewitt M.K.: Vit E and lipid metabolism in man. Am J Clin Nutr. Aug 1960:8:451-455.
19. Machlin L.J.: Clinical uses of vitamin E. Acta vitaminol enzymol 1985:7 suppl:33-43.
20. Fritama C.A.: Vitamin E and autoxidation. Am J Med Technol - 1983 Jun:49(6):453-6.
21. Bierei J.E.: Medical uses of vitamin E. N Engl J Med 1983 May 5:308(18):1063-71.
22. Sosa S.: Anemia hemolítica por deficiencia de glucosa 6 fosfo to. Gaceta Médica de México 1976, III:448.
23. Sannaone y col.: G6PD variants from Italian subjects with severe neonatal jaundice. Brit J Haematol 1975:31:159.
24. Bello A.: Anemias hemolíticas por defectos enzimáticos poco - frecuentes. Gaceta Médica de México 1976:III:444.
25. Mimouni F.: G6PD deficient donor blood as a cause of hemolysis in two preterm infants. Isr J Med Sci 1986 Feb:22(2):120-2.
26. Clinicas Médicas de Norteamérica. Trastornos hematológicos. - Vol.4/1980 Pp.573-600.