

11237

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

16



FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

CMN 20 DE NOVIEMBRE

I.S.S.S.T.E.

ANEMIAS EN PEDIATRIA

REVISION BIBLIOGRAFICA

277830

TESIS DE POSTGRADO
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
E S P E C I A L I D A D E N :
P E D I A T R I A
P R E S E N T A -
DR. SERGIO MANUEL BERNAL GRANILLO

ASESOR: DR. MIGUEL ANGEL PEZZOTTI Y RENTERIA





Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

Dr. Mauricio Di Silvio López
Subdirector de Enseñanza e Investigación
CMN 20 de Noviembre del ISSSTE



Di Silvio

Dr. Miguel Angel Pezzotti y Rentería
Jefe de la Coordinación de Pediatría
CMN 20 de Noviembre del ISSSTE
Profesor titular del curso.



Miguel Angel Pezzotti y Rentería

Dr. Miguel Angel Pezzotti y Rentería.
Asesor de Tesis.

Miguel Angel Pezzotti y Rentería

Dr. Sergio Manuel Bernal Granillo.
Residente de 3er. Año de Pediatría.

Sergio Manuel Bernal Granillo

Dedicatorias y agradecimientos.

A mi Padre...

A pesar de tu ausencia, siempre he considerado que has estado acompañándome en los momentos en que las grandes decisiones de mi vida debieron ser tomadas. A lo largo de ella, me he preguntado insistentemente, cómo me habrían acontecido las cosas si tu no hubieras faltado. Ha sido difícil imaginárselo siquiera, pero sin duda alguna, algunas cosas habrían cambiado. Este nuevo homenaje que te doy, te lo brindo de todo corazón, en virtud de la obra que comenzaste hace 29 años, que posiblemente dejaste inconclusa y que me ha correspondido terminar por ti. Espero que la misma emoción experimentada por mí al escribir estas líneas, tengas la oportunidad de experimentarla al recibirlas. Te quiero y te extraño... donde quiera que te encuentres. Gracias, Padre.

A mi Madre...

Es muy posible que en los últimos años, la vida haya hecho que tuviera que recorrer caminos en los que ya no fue posible permanecer físicamente a tu lado. Pero sin duda alguna, el nexo espiritual que creas al pedir por mí en cada una de tus oraciones, nos ha mantenido en contacto firme. Lejos de sentirme solo, siempre me he sentido acompañado por ti, como en aquellos tiempos en que el calor de tus brazos y la fuente de tu seno, era comparable con el paraíso, que me daba toda la felicidad que un crío podría aspirar. Lo conseguí, Madre. Recibe estas palabras como muestra de la gran admiración que siento por ti como ser humano, como mujer y como madre. Te quiero...

A mis hermanos...

No existen palabras para describir lo afortunado que he sido al contar con personas como ustedes. En teoría, podría considerar que la vida me concedió solo a una hermana, y cinco medios hermanos, pero este error genético ha sido insuficiente para lograr detener el profundo lazo de amor que nos ha unido desde que tengo memoria. En éstos momento y más que nunca me enorgullece decir, que no tengo ningún medio hermano, sino seis hermanos cuyos nombres son: Aracely, Josefina, Rosa, Rafael, Agustín... y posiblemente alguien más que no he tenido oportunidad de conocer, cuyo primer apellido es Bernal y cuyo segundo no tiene la más mínima importancia. No sé si con estas palabras alcance a expresar la profunda gratitud que siempre he tenido por contar con Hermanos como ustedes. Los adoro a todos... Gracias.

A mi asesor: Dr. Miguel A. Pezzotti.

La experiencia de un médico nunca terminará por agotarse. La redacción de un trabajo monográfico, hasta antes de realizar este, no se encontraba dentro de esa experiencia que día a día pretendo adquirir. No es fácil tener la capacidad de entender e interpretar lo que otras personas escriben y luego hacer conclusiones para plasmarlas en un escrito. Gracias por la paciencia, el tiempo y los consejos otorgados en cada una de las reuniones que sostuvimos para darle detalle final a esta tesis. Del mismo modo, le agradezco todas las facilidades y acciones realizadas por usted, que estuvieron encaminadas a nuestra mejor preparación. Me siento satisfecho, aunque no conforme, con la formación que me ha dado la Coordinación a la que usted se encuentra al frente. Gracias, Maestro.

Al Dr. Eduardo Carsi.

Es muy similar la gratitud que deseo expresarle, sobre todo por haber sido usted uno de los pilares sobre los que nuestra enseñanza se vio cimentada, con todas y cada una de las actividades que nos encomendó desde el primer día. No fue fácil cumplir con ellas, pero en definitiva, considero que tampoco debió ser fácil planearlas. De cualquier forma, nada sería como es, si su persona se hubiese mantenido al margen. Gracias, maestro.

A la Srita. Alma Cruz Maceda.

Siempre he considerado a la enfermera como la mejor aliada que puede tener un médico. En mi persona, no pude llegar a tener una mejor mano derecha, como la que usted representó en todas y cada una de las actividades asistenciales con las que debí cumplir. Creo, que de no haber estado a mi lado siempre, dichas actividades habrían sido más difíciles de llevar a cabo. Es una bendición para todos nosotros que esté usted al frente del personal de enfermería de la cuarta sección de este piso. Gracias por sus palabras, por su apoyo, por el tono suave de voz con el que siempre me saludó y por la sabiduría impartida a la conducta impetuosa y a veces loca, con la que a veces me llegué mostrar. Gracias por la amistad...

A la Sra. María Bernal Suárez...

Lejos de olvidarme de ti, te reserve un espacio especial. Ha transcurrido un año desde tu partida y todavía cuesta trabajo acostumbrarse a tu ausencia. Sobre todo teniendo siempre en mi mente si pude ofrecerte algo más de lo que estuvo a mi alcance en esos terribles días previos a tu fallecimiento. Siempre consideré que desde mi niñez depositaste en mí muchas expectativas que me tocaba cumplirte. En parte creo haberlo hecho como lo esperaste. Pero, no estoy totalmente convencido de ello, posiblemente porque en los momentos en que más necesitaste de mí, el dolor de hermano fue mas fuerte que la objetividad de mi razonamiento. Si te cumplí parcialmente, perdóname. Te recuerdo constantemente. Te quiero... donde quiera que te encuentres.

A mis sobrinos...

Es posible que haya cometido muchos errores durante mi relación con todos ustedes. Y lejos de considerarme el héroe y ejemplo a seguir, que tontamente he querido ser, solo me haya convertido en un adulto más que no ha entendido sus inquietudes de adolescencia. Así como agradezco a la vida el haberme dado hermanos como los que tengo, si ustedes no existieran, mi vida tendría un vacío que no podría llenar, porque ni siquiera sabría lo que me haría falta. No es fácil ser héroe... y por lo mismo, no lo he sabido ser. Les agradezco sus ratos de alegría, esparcimiento y cariño que me han brindado, sin ellos, este pedazo no habría sido posible de ser alcanzado. Los adoro a todos... Gracias.

A la Familia Granillo...

Nuevamente, querida Familia, les tengo que agradecer por todo el apoyo que en cada momento he sentido en mis hombros por parte de ustedes. Sin él las cosas habrían acontecido de una manera muy difícil y posiblemente no las hubiera conseguido alcanzar. Siempre he considerado que estamos todavía lejos de ser una familia ideal, pero creo que en los momentos difíciles que nos han acontecido, en unión nadie nos ha ganado, y a la persona que hemos visto abatida por las circunstancias, prontamente se le ha brindado ese lazo familiar del que sin duda alguna muchos nos envidian, y que nos ha servido para salir adelante. Estoy en deuda con ustedes. Los quiero... Gracias

Al personal de Enfermería:

Es muy difícil poder expresarles mi gratitud en estas líneas, por la brevedad de las mismas. A lo largo de mi formación profesional, tuve la oportunidad de trabajar con diferentes clases de personal de enfermería, créanme, ninguno como ustedes. Por ello me siento dichoso de haberme formado a su lado, y por haber compartido la experiencia de trabajar en un hospital como este. Gracias: Fabiola, Rosario, Mimi, Claudia, Yola, Francis, Chelo, Lorena, Sra. Ray y perdonen todas aquellas que en estos momentos de emoción escapan a mi memoria, pero que no por eso dejan de ser menos importantes. Sin ustedes, yo no podría sentirme satisfecho de mi formación y los niños enfermos no podrían alcanzar la remisión de su enfermedad. Les debemos todo...

A todos los Niños:

Siempre he querido verlos como los hijos que hasta el momento no he podido estrechar en mis brazos. De ustedes he recibido la enseñanza que ningún libro me habría dado jamás... sus alegrías y amarguras, sus placeres y dolores, sus agradecimientos y reclamos... todo en conjunto, alimentaron mi espíritu en los momentos en que el sentido de seguir adelante permanecía oculto entre las sombras de la confusión y la falta de fe. Gracias Verónica, Yuritzí, Perla, Marcos, Félix, Iván, Toño, ustedes forman parte de mi enseñanza. A Noé, Nampula y Emmanuelle, de manera muy especial... perdonen por lo que no les pude ofrecer... donde quiera que se encuentren.

A la Dra. Patricia Reyes R.:

No recuerdo cómo es que empezamos a ser amigos, pero desde el primer momento, siento que te portaste como la mejor. Fueron tres años los que compartimos juntos desde el primer momento... grandes las experiencias vividas. Esto hace que recapacite en lo afortunada que fue mi existencia por haber sentido tu mano amiga en los momentos en que el barco parecía irse a la deriva. Te quiero mucho, amiga. Gracias...

A la Dra. Jetzamín Gutiérrez M.:

Lejos de existir barreras entre nosotros por las jerarquías dictadas, estrecha llegó a ser la amistad entre ambos cultivada, a la que en estos momentos brindo un apartado especial. Gracias, Jetz, por las veces en que serviste de oídos a una persona en ocasiones sorda a la voz de los demás, así como también, gracias por la voz que entonó agradables opiniones a mi vacilante persona en momentos de difícil decisión. Por los buenos momentos... Gracias.

A mis compañeros:

Al iniciar esta aventura, sin duda alguna lejos estuvimos de imaginar el conjunto de situaciones, vivencias, algunos sinsabores, muchas más alegrías, que juntos o aisladamente llegaríamos a vivir. Pese a todo, la aventura está por concluir y dichoso me siento de haber compartido con ustedes todos y cada uno de los sustantivos que he mencionado. Fue difícil, no cabe duda, en más de alguna ocasión lo llegamos a considerar imposible, pero al final de cuentas, concluimos todos el arduo camino que en algún momento llegamos a ver distante. Gracias Paty, Mimi, Moni, Edith, Jacky, Maythé, Ilán, Lalo... no pude llegar a tener mejores compañeros que ustedes... Lo logramos... nunca los olvidaré.

A Ti...

Porque llegará el día en que serás copartícipe de todos y cada uno de los logros que enriquezcan a mi persona, tanto como ser humano, como profesionalista. Del mismo modo, serás la encargada de alimentar mi espíritu para continuar la andanza de este arduo camino que debo andar. Esta vez, con la seguridad que solo tu mano puede darme, y de la cual no pienso alejarme jamás. Creo, que en el momento en que llegues a mi vida, será completado un ciclo, en el que la frivolidad y las cosas superfluas sirvieron de estandarte a mi vida loca. Como complemento, será abierto uno nuevo, donde la cordura, la sensatez y el buen juicio substituirán a las anteriores, guiándome por el camino de la luz hacia la esencia del hombre. Te amo... donde quiera que te encuentres.

CONTENIDO.

1.- Introducción.....	1
a) Definición.....	1
b) Generalidades.....	1
c) Epidemiología.....	3
2.- La eritropoyesis: Conceptos básicos.....	4
a) Células madre.....	5
b) Papel de los factores estimulantes de colonias.....	7
c) Papel de las vitaminas en la formación y maduración de eritrocitos.....	8
d) Formación de hemoglobina.....	8
e) Destrucción de glóbulos rojos.....	9
3.- Clasificación de las anemias.....	12
4.- Anemia por hemorragia aguda.....	15
a) Causas.....	15
b) Cuadro clínico.....	16
c) Diagnóstico.....	17
d) Tratamiento.....	17
5.- Anemia ferropénica.....	18
a) Epidemiología.....	18
b) Fisiopatogenia.....	18
c) Etiología.....	19
d) Cuadro clínico.....	20
e) Diagnóstico.....	20
f) Diagnóstico diferencial.....	21
g) Tratamiento.....	21
6.- Anemia aplásica.....	23
a) Definición.....	23
b) Epidemiología.....	23
c) Etiología.....	24
d) Patología.....	25
e) Cuadro clínico.....	25
f) Laboratorio.....	26
g) Diagnóstico.....	26
h) Diagnóstico diferencial.....	27
i) Tratamiento.....	27
j) Pronóstico.....	29
7.- Diagnóstico general (Rutas críticas).....	31
8.- Tratamiento.....	37
9.- Pronóstico.....	39
10.- Conclusiones.....	40
11.- Bibliografía.....	41

INTRODUCCIÓN:

De los problemas hematológicos que pueden ser motivo de consulta en la edad pediátrica, las anemias ocupan el primer sitio. Afortunadamente, más de la mitad de las anemias en pediatría son ocasionadas por carencias nutricionales (anemia ferropénica) y por infección crónica (1). Pero su estudio clínico, abre un amplio panorama al pediatra o médico general por la gran diversidad de causas que la pueden ocasionar. De la misma forma, es indispensable conocer la etiología de la misma antes del inicio de la terapéutica respectiva.

DEFINICION.

El término anemia proviene de dos raíces griegas que son: "a" privativa de y "aima", que significa sangre, significando en el sentido estricto de la etimología: "sin sangre". Semánticamente anemia significa una reducción en la masa de células rojas sanguíneas (eritrocitos), o se define también, como una disminución en la concentración de hemoglobina en la sangre. En términos generales, se considera como límite entre un estado normal y un estado anémico, la presencia de un valor de hemoglobina a dos desviaciones estándar por debajo del promedio normal para la población (1, 2). Esta definición resulta en que el 2.5% de la población mundial es anémica. Pero considerando lo anteriormente descrito, para diagnosticar a un paciente como anémico, implica conocer los valores promedio para la población de una manera adecuada. Como se describirá mas adelante, dichos valores promedio pueden variar dependiendo de muchos parámetros como son la edad, sexo, raza y la altura sobre el nivel del mar donde habite una población determinada.

GENERALIDADES.

Resulta difícil considerar a la concentración de hemoglobina de manera aislada como el determinante principal para considerar a un paciente en estado anémico. La función principal de los eritrocitos y de la hemoglobina en conjunto, es la de captar, transportar y proporcionar oxígeno a los tejidos (3). A su vez, los tejidos van a tener demandas de oxígeno variables, que van a depender del estado metabólico de dichos tejidos. Por ello, cuando las demandas de oxígeno son mayores a las aportadas por la masa eritrocitaria, el cuerpo echará mano de una serie de medidas para compensar el aporte insuficiente de oxígeno. Esto hace que aparezcan una serie de manifestaciones cardiovasculares que tienden a compensar la disminución de los eritrocitos, que hacen a un paciente juzgarlo como portador de una anemia funcional.

En condiciones basales, por cada 100 ml de 5 ml de oxígeno, lo que hace que la sangre arterial tenga una PO₂ de 97 mmHg. De acuerdo con la curva de disociación de oxígeno-hemoglobina, al pasar la sangre por los capilares tisulares, la sangre se desprende de esos 5 ml de O₂, lo que hace que la PO₂ arterial baje a 40 mmHg. Por consiguiente, la PO₂ tisular generalmente no aumenta a más de 40 torr, porque si esto ocurriera el oxígeno requerido no podría ser cedido por la Hb. Por otro lado, cuando por alguna razón existe disminución en la PO₂ tisular (anemia, cardiopatía, ejercicio, etc.), la Hb libera pequeñas cantidades adicionales de O₂ a los tejidos, con muy poca disminución de la PO₂ tisular por la pronunciada pendiente de la curva de disociación, por tanto, la PO₂ raramente disminuye por debajo de 20 torr.

Existen diversos factores que pueden desplazar la curva de disociación de oxígeno-hemoglobina en una u otra dirección. De ellos, posiblemente el de mayor importancia fisiológica, sea el efecto Bohr. Al pasar la sangre por los pulmones, el CO₂ difunde a los alvéolos, con la consiguiente disminución en la PCO₂ y concentración de iones hidrógeno (H⁺), el pH aumenta a 7.6. Estos efectos desvían la curva hacia arriba y a la izquierda, por tanto, la cantidad de O₂ que se fija a Hb a cualquier PO₂ alveolar, se incrementa de manera considerable, lo que permite que se transporte mayor cantidad de oxígeno a los tejidos. A continuación, cuando la sangre llega a los tejidos, el CO₂ difunde de estos a la sangre, el pH disminuye a 7.2, y la curva se desvía hacia abajo y a la derecha, lo que desplaza el O₂ desde la Hb y se libera a los tejidos (1, 3).

Los valores normales de hemoglobina (Hb), van a ser variables de acuerdo con ciertos factores. La edad influye de manera directa, puesto que existen diferencias importantes en los valores promedio dependiendo la edad pediátrica. A los 2 días de nacimiento el valor promedio de Hb es de 18 gr/dl; posteriormente existe una disminución progresiva durante el resto de la etapa de lactante. Al llegar a los 2 años, el valor promedio es de 12 gr/dl, y durante la etapa preescolar y escolar aumenta lenta y progresivamente hasta que en la adolescencia el valor oscila de 14-14.5 gr/dl y en la etapa adulta 15-16 gr/dl (4).

Como se verá posteriormente, no existe variación en los valores de Hb con respecto al sexo en las primeras etapas de la niñez, pero al momento de llegar a la adolescencia, el sexo masculino tendrá concentraciones mayores que el femenino.

Estudios recientes han reportado que las personas de raza negra suelen tener entre 1-2 gr/dl menos Hb, que las de la raza blanca. Concluyen que no existe comparación en los criterios para definir anemia en ambas razas, así

como proponen que deben estandarizarse valores promedio p ara esta raza y definir con exactitud las anemias (5).

EPIDEMIOLOGIA.

Las anemias continúan siendo un problema de salud en todo el mundo (5, 6, 7). De ellas, la anemia ferropénica es la causa mas frecuente en todo el mundo y a todas las edades. En los países desarrollados, a pesar de la implementación de programas nacionales de nutrición suplementada para mujeres y niños, y el uso rutinario de fórmulas lácteas fortificadas con hierro, esta patología continúa prevaleciendo en dichas poblaciones. En un reciente reporte, se encontró que en los niños de una población urbana de bajo ingreso económico, la anemia prevaleció entre un 20-30% en un periodo comprendido de 1980-1990 (6).

Estadísticas nacionales precisas y recientes no se tienen a la mano. En un reporte aparecido a mediados de los años sesentas, el 15.8% de una población infantil estudiada presentó anemia, y la deficiencia de hierro fue la causa mas frecuente. Otros reportes indicaron que el 21% de los niños de 0-2 años, el 8.4% de los preescolares y casi el 2% de los escolares que ingresaron a un servicio de urgencias presentaron anemia ferropénica (2). Finalmente, en un estudio más reciente realizado entre 1995-1996, en adolescentes de Hermosillo, Son., se encontró que el 2.7% de la población presentaron valores de Hb menores de 11 gr/dl, casi el 11% de la misma presentó niveles de ferritina menores de 15 mcgr/dl, y en el 26% el hierro sérico fue menor de 50 mcgr/dl (8).

El propósito de esta monografía es aportar una descripción breve acerca de la clasificación actual de las anemias, revisando la fisiología y fisiopatología de cada una de las mismas y describir las rutas críticas para su diagnóstico y tratamiento adecuado.

Mas adelante se describirá cada uno de los tipos de anemias, pero consideramos de vital importancia para su entendimiento, recorrer de manera primaria la fisiología de la producción eritrocitaria antes de continuar con el desarrollo del presente escrito.

LA ERITROPOYESIS: CONCEPTOS BASICOS.

La masa eritrocitaria en conjunto es un órgano disperso que tiene funciones específicas, que consisten en captación, transporte y aporte de oxígeno a los tejidos (9). En condiciones normales los eritrocitos se mantienen en una concentración uniforme, gracias a un equilibrio entre la velocidad de producción y de destrucción. Se calcula que un individuo de 70 Kg produce una cantidad aproximada de 9'000,000,000 de glóbulos rojos por hora, los cuales tendrán un promedio de vida entre 80 y 120 días. De la misma forma, diariamente la destrucción de eritrocitos es semejante, lo que permite el equilibrio y la constancia en la concentración de la masa eritrocitaria circulante (3).

El conjunto de mecanismos fisiológicos que dan por resultado la formación de eritrocitos se conoce con el nombre de Eritropoyesis (3). Se tiene bien establecido que el estímulo fundamental para que se lleve a cabo dicho fenómeno es el nivel de oxihemoglobina circulante, así como la tensión de oxígeno presente en los tejidos. De esta manera, a mayor grado de hipoxia, mayor será la producción de eritrocitos por los órganos eritropoyéticos.

Se entiende por órganos eritropoyéticos, a los órganos o tejidos que producen eritrocitos. Estos órganos son diferentes a lo largo de la vida del ser humano. En el adulto, casi la exclusividad de la función depende de la médula ósea. Pero el primer órgano eritropoyético observable, es el saco vitelino del embrión, el cual alrededor de la semana 19 de la gestación, comienza con la producción de unas células y hemoglobina embrionarias. Posteriormente, el hígado es el siguiente órgano eritropoyético, el cual se mantiene a cargo de esta producción hasta el sexto mes, pero continúa con la misma hasta 2 semanas después del nacimiento. Entre el sexto y séptimo mes el bazo se hace cargo de la eritropoyesis fetal. La hematopoyesis se inicia en la médula ósea a partir del cuarto o quinto mes de vida fetal y a partir del sexto mes, es el órgano más importante en la formación de células sanguíneas.

Después del nacimiento, la médula ósea continúa siendo el principal órgano eritropoyético de la economía. Pero debido a lo limitado del espacio en el interior óseo para llevar a cabo su función, existe cierto límite en la producción de glóbulos rojos. Si por alguna causa, se presenta un aumento en la demanda de eritrocitos (hemorragia, hemólisis o infección), la producción de eritrocitos se ve compensada con apoyo por parte de los órganos eritropoyéticos embrionarios (hígado y bazo). A partir de los 4 años de edad, la médula ósea de las

diáfisis de los huesos largos, comienza a ser sustituida por grasa, lo cual continúa produciéndose hasta los 18 años, en que la médula ósea eritropoyéticamente activa, se encuentra exclusivamente en vértebras, costillas, esternón, huesos del cráneo y epifisis proximales de huesos largos (1, 3).

CELULAS MADRE.

Todas las células sanguíneas derivan de una célula primordial o célula tallo, denominada también hemocitoblasto o célula "stem" (1, 3, 9). A partir de ella, mediante la actuación de ciertas sustancias específicas llamadas factores estimulantes de colonias, se derivan en 2 grandes series celulares, que dan origen a las diferentes células sanguíneas (Fig. 1). La serie que nos viene en cuestión es la serie mielocítica. De esta serie, se desprenden varias líneas celulares que dan origen a igual número de células sanguíneas. De ellas, la línea eritrocítica es la que dará origen a la serie eritroide, que a su vez formará a los eritrocitos. La primera célula de esta serie celular es la llamada unidad formadora de colonias de eritrocitos (UFC-E). La UFC-E representa aproximadamente la tercera parte del contenido celular en la médula ósea de niños mayores de 3 años y adultos. Sobre la UFC-E actúan los factores estimulantes de colonias: eritropoyetina, interleucina 3 (IL-3) y factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos (GM-CSF). Bajo la acción de estos factores estimulantes, la UFC-E experimenta división celular, su diferenciación y transformación en proeritroblastos. Sobre esta célula continúa el estímulo de los factores de crecimiento mencionados, siendo el eritroblasto la siguiente célula en dar origen la anterior. El eritroblasto tiene a su vez 3 estadios bien diferenciados, de pendientes de la cantidad de hemoglobina presente en su citoplasma y que hace que su capacidad de tinción sea diferente. El eritroblasto basófilo se tiñe con facilidad con colorantes básicos, por su poca cantidad de hemoglobina; la siguiente generación es el eritroblasto policromatófilo, el cual ha captado la suficiente cantidad de hemoglobina para que adquiera este aspecto al ser teñido; y finalmente, el eritroblasto ortocromático, célula que tiene la suficiente cantidad de hemoglobina en su citoplasma para que adquiera un color rojo, estas células tienen hasta un 34% de hemoglobina en su citoplasma. La siguiente forma celular es el normoblasto, célula que acumula mas hemoglobina en su interior que produce compactación de su núcleo, siendo en esta etapa ya una célula anucleada. Posteriormente, el citoplasma adquiere un aspecto reticular dado por la presencia de un retículo endoplásmico rudimentario, siendo en este momento la célula llamada reticulocito. El reticulocito, por diapedesis ingresa a los capilares de la médula ósea y finalmente, ingresa a la circulación, donde al cabo de 24 a

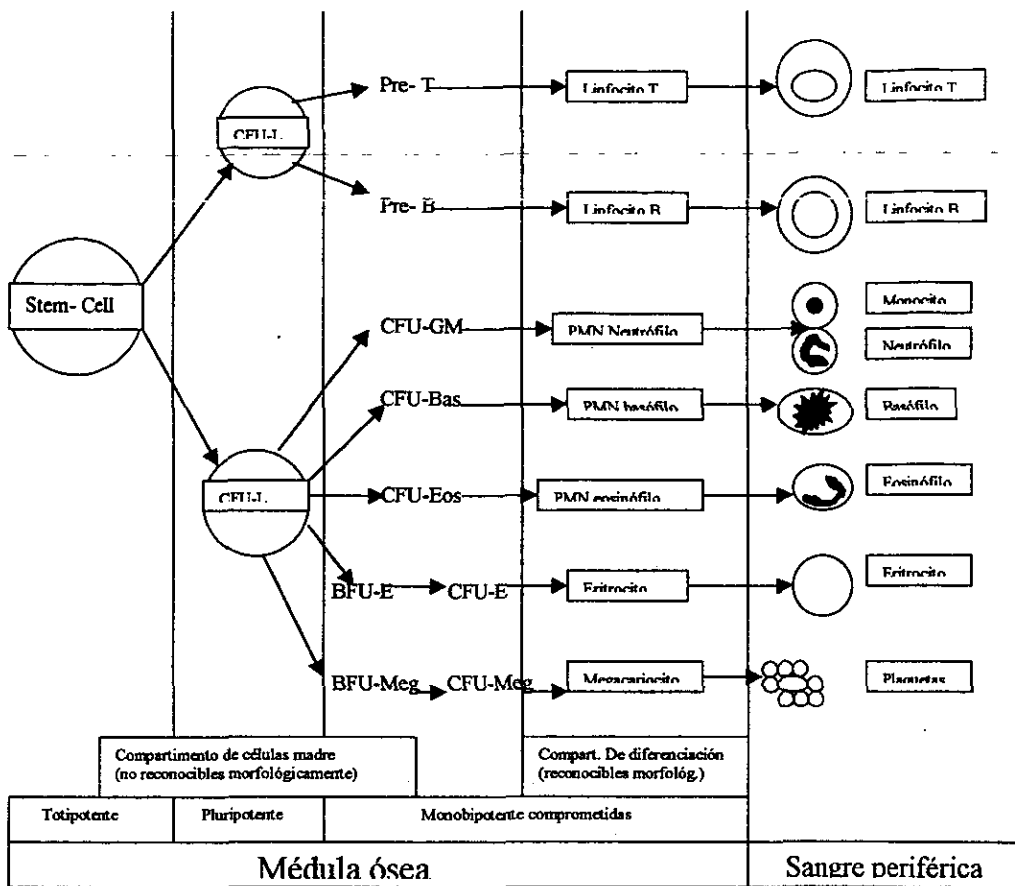


Fig. 1. Esquema de la hematopoyesis humana.

48 hr alcanza la maduración completa, una vez que sintetiza la suficiente cantidad de hemoglobina y enzimas para su adecuado funcionamiento. A causa de la vida breve del reticulocito, tan solo el 1% de los eritrocitos circulantes corresponde a estas células (9, 10, 11).

PAPEL DE LOS FACTORES ESTIMULANTES DE COLONIAS.

La regulación de la proliferación y maduración de los precursores eritroides, depende de la interacción de un número de factores de crecimiento. Los factores que estimulan las colonias eritroides son la eritropoyetina, IL-3 y el GM-CSF. De todos ellos, la eritropoyetina es esencial para la maduración de las células eritroides.

La eritropoyetina es una alfa-globulina, con peso molecular de 40,000, que se produce hasta en un 95% en el riñón. Las células yuxtglomerulares de la mácula densa son las capacitadas en captar los índices de hipoxia tisular, produciendo como resultado un aumento en la producción de eritropoyetina circulante. En animales de experimentación se ha observado, que al colocarlos en atmósferas pobres en oxígeno, la producción de eritropoyetina aumenta en plazo de minutos a horas, alcanzando su pico máximo a las 24 horas. Aún así no logran observarse eritrocitos sino hasta 5 días después. Las células blanco para la eritropoyetina son las UFC-E, las cuales tienen receptores específicos localizados en la superficie de su membrana celular, lo que provoca la transformación de dicha célula precursora en proeritroblasto. De la misma manera, una vez formados los proeritroblastos, la eritropoyetina estimula también a estas células para que pasen de manera rápida por los diversos estadios hasta alcanzar la maduración del eritrocito. La producción rápida de eritrocitos prosigue en tanto el organismo continúe bajo el estado de hipoxia, o hasta que se han producido cantidades suficientes para cubrir el transporte adecuado de oxígeno a los tejidos a pesar de su concentración baja. Después de alejar al organismo de la atmósfera pobre en oxígeno, su capacidad de transporte de este gas aumenta por encima de lo normal. Esto hace que la producción de eritropoyetina disminuya casi instantáneamente hasta cero, y la intensidad de producción de eritrocitos disminuye en plazo de varios días. Por ello, la regulación de la eritropoyesis depende de un mecanismo de retroalimentación negativa, en donde intervienen la concentración de oxígeno tisular y la producción de eritropoyetina.

La IL-3 y el GM-CSF, parecen tener implicación en el desarrollo y maduración de los eritrocitos, al menos en observaciones realizadas in vitro. Pero parece ser que dicha actividad depende en su totalidad de la presencia de eritropoyetina. Se ha visto que en ausencia de dicha proteína los otros factores no llevan a cabo su actividad

estimulante y los precursores eritroides tienden a no sobrevivir (9).

Así mismo, se ha observado que las cifras de hemoglobina y hematocrito aumentan progresivamente desde la etapa de lactante hasta los 14 años. Este aumento no muestra diferencia entre hombre y mujeres. Pero a partir de los 14 años, las cifras de hemoglobina y hematocrito en las mujeres son inferiores a la de los hombres de la misma edad. También, a los pacientes con anemia aplásica se les ha observado remisiones prolongadas cuando se les ha manejado con andrógenos. Ello sugiere que los andrógenos tienen cierta participación en la eritropoyesis como estimulante en la maduración de los precursores eritroides.

PAPEL DE LAS VITAMINAS EN LA FORMACION Y MADURACION DE ERITROCITOS.

La vitamina B12 es un elemento nutritivo esencial para todas las células de la economía. El crecimiento de los tejidos en general, se haya deprimido cuando esta vitamina falta. Esto resulta que se necesita vitamina B12 para la síntesis de DNA. La falta de vitamina B12 inhibe principalmente la intensidad en la producción de glóbulos rojos. Más aún, los eritroblastos de la médula ósea, además de no poder proliferar rápidamente, alcanzan dimensiones mayores que las normales, y constituyen los denominados megaloblastos. El eritrocito adulto es llamado macrocito, el cual tiene la peculiaridad de tener una vida breve, solo la mitad o la tercera parte de la normal. Por eso se dice que la falta de vitamina B12 produce maduración insuficiente en el proceso de eritropoyesis.

El ácido fólico junto con la vitamina B12, son necesarios para la formación de DNA pero en forma diferente. El ácido fólico promueve la síntesis de desoxitimidilato, uno de los nucleótidos necesarios para la formación de DNA.

Las deficiencias de vitamina B12, ácido fólico o factor intrínseco, son causas de maduración lenta de las células precursoras eritroides en la médula ósea. Como dichas células no pueden con rapidez suficiente, las células formadas tienen dimensiones grandes, formas raras y sus membranas son frágiles y se denominan megaloblastos. De esta manera, la deficiencia de estas vitaminas condiciona la aparición de anemia perniciosa, la cual por lo general tiende a ser megaloblástica.

FORMACION DE HEMOGLOBINA.

La síntesis de hemoglobina (Hb), se lleva a cabo a partir del estadio de eritroblasto y prosigue levemente en los siguientes estadios hasta la etapa de reticulocito. La síntesis de Hb se lleva a cabo a nivel de las mitocondrias de

las células progenitoras del eritrocito (Fig. 2). La porción hem, se sintetiza a partir del ácido acético, el cual, al salir del ciclo de Krebs, se transforma en succinil Co-A. Dos moléculas de succinil Co-A se combinan con 2 de glicina, dando lugar a un compuesto pirrol. Posteriormente, al combinarse 4 anillos pirrólicos se da lugar a una protoporfirina. De las protoporfirinas formadas, la del tipo IX se combina con una molécula de hierro, el cual se encuentra en su fracción férrica, dando lugar a un anillo hem. Por último se combinan 4 anillos hem con una molécula de globina, la cual es una larga cadena polipeptídica sintetizada en los ribosomas, dando lugar a una subunidad de hemoglobina llamada cadena de hemoglobina. Cada una de estas cadenas tiene un peso molecular de 16,000 dalton, y a su vez, cuatro de ellas se unen entre sí laxamente dando lugar a la molécula de Hb completa. Existen ligeras variaciones en las subunidades de Hb, según la composición de aminoácidos en su parte polipeptídica. Los diferentes tipos de cadena se han denominado alfa, beta, gamma, etc. La forma más común de Hb en el niño mayor es la de tipo A, la cual está formada por 2 cadenas alfa y 2 beta.

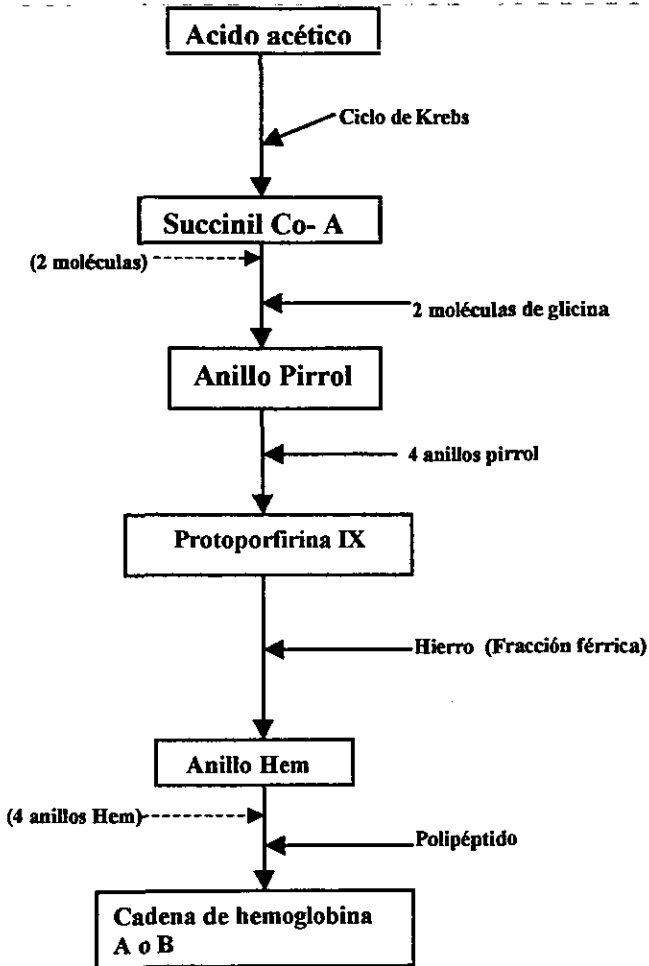
DESTRUCCION DE LOS GLOBULOS ROJOS.

Cuando los glóbulos rojos salen de la médula ósea y penetran en el torrente circulatorio, normalmente circulan entre 90 y 120 días antes de ser destruidos. Este periodo de tiempo es el resultado de la vigencia de los procesos metabólicos presentes en el eritrocito, los cuales son menos activos con el tiempo. Cuando las células se vuelven mas viejas, resultan cada vez más frágiles, probablemente porque sus procesos vitales se desgastan. Cuando la membrana celular se ha vuelto muy frágil, se rompe al atravesar algún lugar estrecho de la circulación, principalmente a nivel del bazo, donde las células quedan exprimidas a través de la pulpa roja.

Una vez que los eritrocitos son destruidos, la Hb liberada es fagocitada por las células del sistema fagocítico-mononuclear, sobre todo hígado, bazo y médula ósea. Ya en el interior de los macrófagos, es liberado el Fe de la Hb a la circulación, donde es transportado por la transferrina de nueva cuenta a la médula ósea con el objeto de que produzcan nuevos eritrocitos, o hacia el hígado u otros tejidos para que se almacene bajo la forma de ferritina. Finalmente, el resto del anillo hem en desintegración, es convertido en el interior de los macrófagos en el pigmento bilirrubina, el cual posteriormente será liberado hacia la circulación y más tarde por el hígado a través de la bilis.

Diversas anomalías en la forma de los eritrocitos, hacen que las células sean muy frágiles y se rompen con facilidad al pasar por hígado o bazo. En la esferocitosis hereditaria, los glóbulos rojos tienen dimensiones muy

SINTESIS DE HEMOGLOBINA.



pequeñas y forma esférica mas que la de discos bicóncavos. Estas células no pueden comprimirse porque no tienen la membrana laxa como la de las células normales, por lo que al pasar por el bazo se rompen fácilmente.

En la anemia de las células falciformes, los eritrocitos contienen un tipo especial de hemoglobina, llamada hemoglobina S. Esta tiene una composición anormal de las cadenas beta de la misma, lo que hace que al exponerse a bajas concentraciones de O₂, se precipita y forma cristales dentro del eritrocito. Estos cristales alargan la célula y le dan el aspecto de media luna. Los cristales lesionan la membrana celular, de manera que las células se vuelven frágiles y se rompen a su paso por hígado y bazo, condicionando anemia grave.

En las talasemias, las células son incapaces de sintetizar suficientes cantidades de cadenas polipeptídicas alfa o beta de la hemoglobina. Por tanto, se deprime en gran medida la síntesis de la misma. El sistema hematopoyético reacciona y produce una gran cantidad de eritrocitos pequeños y con poca Hb, gran parte de la cual está precipitada formando cristales duros, lo que los hace también muy frágiles a su paso por hígado y bazo, incluso, muchas células se rompen antes de salir de la médula ósea.

CLASIFICACION.

Las anemias pueden ser clasificadas de acuerdo con bases fisiológicas o morfológicas. El mejor método para el entendimiento de los múltiples desórdenes capaces de producir anemia, es separar las causas de anemia en 3 categorías de alteraciones funcionales: (Ver tabla 1).

1.- Alteraciones en la producción de glóbulos rojos, en las que la tasa de producción de eritrocitos es menor de la esperada para el grado de anemia.

2.- Alteraciones en la maduración eritrocitaria por eritropoyesis inefectiva.

3.- Anemias hemolíticas.

Las anemias también pueden ser clasificadas en base al tamaño del glóbulo rojo, subdividiéndola en 3 categorías: a) normocíticas, cuando el tamaño del glóbulo rojo es normal; b) microcítica, cuando el tamaño es menor al normal, y c) macrocíticas, cuando el tamaño del eritrocito es mayor al normal. (Ver tabla 2).

Esta clasificación es un tanto arbitraria, y sus categorías no son mutuamente exclusivas. Por ejemplo, los reticulocitos macrocíticos abundan en las anemias hemolíticas, y aunque los eritrocitos maduros en varias anemias hemolíticas pueden ser normocíticos, el volumen corpuscular medio en todas las células puede ser mayor de lo normal debido a la contribución de los reticulocitos a las mediciones del volumen. Mas aún, durante el curso de una enfermedad, la clasificación de la anemia de los pacientes puede cambiar de una a otra categoría como resultado de variables clínicas y patológicas.

Otra forma de clasificar a las anemias, es de acuerdo al mecanismo patógeno de producción, y las dividen en 2 grandes grupos: a) arregenerativas, cuando se originan por un defecto en la producción de glóbulos rojos y se caracterizan por disminución o ausencia en el recuento de reticulocitos circulantes; a este grupo les corresponde el 82% de las anemias. b) regenerativas, se caracterizan por respuesta reticulocitaria adecuada, con disminución en la concentración de Hb y cifra elevada de reticulocitos; les corresponde el 18% de los casos (13).

Tabla 1. Clasificación fisiológica de las anemias.

A. ALTERACIONES EN LA PRODUCCION DE GLOBULOS ROJOS EN LAS QUE LA PRODUCCION ES MENOR A LA ESPERADAPOR EL GRADO DE ANEMIA.

1.- Falla de la médula:

- a) Anemia aplásica
 - Congénita
 - Adquirida
- b) Aplasia pura de células rojas
 - Congénita: Síndrome de Diamond-Blackfan, Síndrome de Aase
 - Adquirida: Eritroblastopenia transitoria de la infancia, otras
- c) Reemplazo medular:
 - Malignidades
 - Osteopetrosis
 - Mielofibrosis: Enfermedad renal crónica, deficiencia de vitamina C
- d) Síndrome de insuficiencia pancreática-hipoplasia médula ósea

2.- Daño en la producción de eritropoyetina:

- a) Enfermedad renal crónica.
- b) Hipotiroidismo, hipopituitarismo
- c) Inflamación crónica
- d) Malnutrición proteica
- e) Hemoglobinas mutantes con disminución por su afinidad para el oxígeno.

B. ALTERACIONES EN LA MADURACION DE LOS ERITROCITOS Y ERITROPOYESIS INEFECTIVA.

1.- Anormalidades en la maduración citoplasmática:

- a) Deficiencia de hierro
- b) Síndromes talasémicos
- c) Anemia sideroblástica
- d) Producida por envenenamientos

2.- Anormalidades en la maduración nuclear:

- a) Deficiencia de vitamina B12
- b) Deficiencia de ácido fólico
- c) Anemia megaloblástica de respuesta a la tiamina
- d) Anomalías hereditarias en el metabolismo de los folatos
- e) Aciduria orótica

3.- Anemias diseritropoyéticas primarias (tipos I, II, III, IV)

4.- Protoporfiria eritropoyética

5.- Anemia sideroblástica refractaria con vacuolización de los precursores medulares y disfunción pancreática.

C. ANEMIAS HEMOLITICAS.

1.- Defectos de la hemoglobina:

- a) Mutaciones estructurales
- b) Mutaciones en la síntesis (talasemias)

2.- Defectos en la membrana celular del eritrocito

3.- Defectos en el metabolismo del eritrocito

4.- Mediada por anticuerpos

5.- Lesiones mecánicas del eritrocito

6.- Lesiones térmicas del eritrocito

7.- Lesiones del eritrocito inducidas por oxidantes

8.- Lesiones del eritrocito inducidas por agentes infecciosos.

9.- Hemoglobinuria paroxística nocturna

10.- Anormalidades de la membrana del eritrocito inducidas por lípidos plasmáticos.

Tabla 2. Clasificación de las anemias basada en el tamaño del glóbulo rojo.

A. ANEMIAS MICROCITICAS:

- 1.- Deficiencia de hierro (nutricional, pérdida crónica de sangre)
- 2.- Producida por envenenamiento crónico
- 3.- Síndromes talasémicos
- 4.- Anemias sideroblásticas
- 5.- Inflamación crónica
- 6.- Algunas anemias hemolíticas congénitas con hemoglobinas inestables

B. ANEMIAS MACROCITICAS:

- 1.- Con megaloblastos en la médula ósea:
 - a) Deficiencia de vitamina B12
 - b) Deficiencia de ácido fólico
 - c) Aciduria orótica hereditaria
 - d) Anemia con respuesta a la tiamina
- 2.- Sin megaloblastos en la médula ósea:
 - a) Anemia aplásica
 - b) Síndrome de Diamond-Blackfan
 - c) Hipotiroidismo
 - d) Enfermedad hepática
 - e) Infiltración a la médula ósea
 - f) Anemias disritropoyéticas

D. ANEMIAS NORMOCITICAS:

- 1.- Anemias hemolíticas congénitas:
 - a) Mutaciones de la hemoglobina
 - b) Defectos enzimáticos de los glóbulos rojos
 - c) Desórdenes de la membrana celular de los eritrocitos
- 2.- Anemias hemolíticas adquiridas:
 - a) Mediada por anticuerpos
 - b) Anemias hemolíticas microangiopáticas
 - c) Secundarias a infecciones.
- 3.- Pérdida aguda de sangre
- 4.- Secuestro esplénico
- 5.- Enfermedad renal crónica (usualmente).

ANEMIA POR HEMORRAGIA AGUDA.

La hemorragia aguda produce disminución brusca del volumen sanguíneo y sus consecuencias guardan relación directa con la magnitud de la pérdida. Aunque existen variaciones considerables en los mecanismos de compensación, se señala en general que una hemorragia que corresponde a una cifra cercana o superior a 30% del volumen sanguíneo, conduce a disminución del gasto cardíaco, perfusión capilar inadecuada, aumento de las cifras de catecolaminas, vasoconstricción arteriolar, hipoxia celular, acumulación de ácido láctico, apertura de capilares y vénulas, disminución del retorno venoso, caída de la presión venosa central, paso del líquido intersticial al espacio intravascular, cambios en el potencial de membrana celular, y probablemente, de la bomba de sodio.

Cuando la pérdida de sangres es gradual y se puede compensar su volumen, se observa abatimiento progresivo de la concentración de hemoglobina (Hb), cuya consecuencia fundamental es la hipoxia tisular.

Causas.

La hemorragia aguda consecutiva a traumatismo puede deberse a la pérdida externa o interna de sangre. Una víscera rota, por lo general el bazo o el hígado, puede originar una hemorragia profunda en un tiempo muy breve y requerir cirugía inmediata.

El traumatismo es la causa más común de muerte e incapacidades entre la población pediátrica. Cada año en EUA, mueren 15,000 niños en accidentes. Se ha calculado que por cada niño que fallece por traumatismos, 45 requieren hospitalización en una sala de urgencias. Más del 40% de las lesiones resultan de accidentes de automóviles.

El promedio de edad, para el trauma pediátrico es entre los 6 y 10 años; es más frecuente entre los hombres que entre las mujeres, con una relación de 2:1, y el periodo del día en que ocurre con mayor frecuencia, es por la tarde, después de la hora de juego (14).

El traumatismo de tejidos blandos y las fracturas de huesos largos también ocasionan hemorragia masiva, que resulta menos evidente que la hemorragia externa declarada. Entre las causas más evidentes de pérdida externa de sangre están las laceraciones vasculares y las de cuero cabelludo, que sangran abundantemente y que con rapidez afectan la circulación.

La hemorragia gastrointestinal es otra causa importante de hemorragia aguda en pediatría. Puede ser parte de una enfermedad sistémica, como en una púrpura, leucemia, CID; o ser resultado directo de una lesión primaria en el tubo digestivo (salmonelosis, shigelosis, etc.).

En la etapa neonatal, la causa más frecuente de hemorragia gastrointestinal se asocia con la enfermedad hemorrágica del RN. Otras causas pueden ser: enterocolitis necrozante, traumatismo anorrectal, diarrea infecciosa.

En la etapa lactante, la hemorragia gastrointestinal alta por ulceración, várices esofágicas o síndrome de Mallory-Weis, ocasiona una hemorragia rápida y mortal. En niños mayores, la hemorragia gastrointestinal baja, es la más frecuente, y puede deberse a poliposis intestinal, colitis, intususcepción, y con menor frecuencia el divertículo de Meckel (15).

Cuadro clínico.

Forman parte del cuadro clínico, las manifestaciones correspondientes a la situación traumática o patológica que dio origen a la hemorragia: herida, fractura, cirugías, hemorragia gastrointestinal, etc., así como manifestaciones que guardan relación directa con la magnitud de disminución del volumen sanguíneo. En diversos estudios realizados durante la Segunda Guerra Mundial, se encontró que de acuerdo a las pérdidas del volumen sanguíneo, iban a depender las manifestaciones clínicas de bajo gasto. Por ejemplo, cuando el volumen sanguíneo perdido era menor del 10%, los pacientes conservaban el pulso, la presión arterial, coloración y temperaturas normales; cuando la pérdida superaba el 20%, se conservaba la presión arterial, pero el pulso aumentaba, las extremidades se tornaban frías y la cara pálida; si las pérdidas superaban el 30% del volumen sanguíneo, la presión arterial comenzaba a caer, y finalmente cuando la pérdida superaba el 40%, la presión arterial era muy baja, pulsos impalpables, frecuencia cardíaca por arriba de 140, extremidades frías y tegumentos pálidos.

En un estudio realizado recientemente en Holanda, en los que se midieron los niveles de Hb, Fe sérico, ferritina, transferrina, eritropoyetina y proteína C reactiva (PCR), en pacientes que fueron sometidos a cirugías mayores y menores, se encontró que los que fueron sometidos a procedimiento quirúrgicos extensos, tuvieron disminución importante en los niveles de Hb, Fe sérico, transferrina y saturación de transferrina, de la misma manera como se les incrementó notablemente los niveles de eritropoyetina, ferritina y PCR. Al cabo de 5 días

después de la cirugía, el Fe sérico, ferritina, transferrina y saturación de transferrina, se elevaron considerablemente, sin presentar mas cambios en los otros parámetros evaluados. Estos cambios, son muy semejantes a los que ocurren en las anemias crónicas, pero en pocos días, lo que hace concluir a los autores que la hipoferrremia es una forma transitoria de la anemia de la enfermedad crónica, relacionada con la extensión de la cirugía. (16).

Diagnóstico.

Debe tenerse en cuenta que en el cuadro clínico influyen la magnitud de la pérdida, velocidad y tiempo transcurrido desde su inicio, de ahí que sea básico el interrogatorio y examen físico cuidadoso. Es frecuente observar que al considerar la posibilidad de hemorragia, el médico tratante pida de entrada una cuantificación de Hb; a este respecto cabe recordar que la reposición del volumen sanguíneo se realiza 48-72 hr después de una pérdida brusca. Esto implica que la cuantificación de Hb permite conocer la magnitud de la pérdida, si ha pasado tiempo suficiente para que se verifique la hemodilución. La medición directa del volumen sanguíneo ayuda a resolver el problema si se dispone de un método rápido y exacto. Esto se hace valorando al paciente al lado de la cama, ya que en tales caso el laboratorio es generalmente de poca ayuda.

Tratamiento.

En pacientes con hemorragia reciente o aún en actividad, se obtienen resultados satisfactorios con la reposición de sangre fresca total. En estudios experimentales realizados en perros, a los que se les provocó hemorragia masiva y posteriormente se les administró su misma, se encontró una mortalidad superior al 70%, cifra que se disminuyó importantemente a 30%, cuando se les administró primero solución de lactato de Ringer. Por esta razón, se recomienda iniciar el tratamiento con la aplicación de esta solución, a razón de 10 m/kg de peso, mientras se obtiene la sangre fresca total. En la actualidad, este tipo de anemia es la única indicación para la transfusión de sangre fresca total. (15).

En el estudio holandés que mencionamos líneas arriba, se trató la anemia con transfusión o suplementación con Fe. Se evidenció que en los casos de anemia por hemorragia la suplementación con Fe no tuvo un efecto mayor en la eritropoyesis, por lo que se sigue recomendando la transfusión, con las consabidas desventajas por ser vehículo de transmisión de enfermedades virales y daño al sistema inmune.

ANEMIA FERROPENICA.

La anemia por deficiencia de hierro, llamada también ferropriva, es una anemia hipocrómica en la cual es más importante la limitación en la síntesis de Hb, que la limitación en la formación de glóbulos rojos. Se desarrolla en pacientes en quienes se han agotado las reservas de hierro, y se caracteriza por disminución muy acentuada del hierro de la médula ósea, baja concentración del hierro circulante en el plasma y aumento de la cantidad de la proteína que lo transporta (transferrina). (2).

Epidemiología.

Este tipo de anemia continúa siendo la causa más frecuente en todo el mundo y a todas las edades. La prevalencia más alta se observa en los países en desarrollo. Es más frecuente en mujeres y niños menores de 6 años. En Estados Unidos, la prevalencia de la anemia por deficiencia de hierro (ADH) en niños en edad preescolar oscila entre 8-10% (5,6). En México, cifras no muy recientes, indican que el 15.85% de la población infantil sufre anemia, la causa más frecuente de anemia fue ADH y la población más afectada la de menos de 30 meses de edad (cita bibliográfica). En otro estudio realizado en Sonora, se encontró que solo el 2.7% de la población adolescente estudiada tuvo déficit de hierro, que pudiera condicionar anemia.

Fisiopatología.

Se han identificado 3 etapas en la evolución de la ADH. La primera se inicia cuando hay un decremento en el aporte de hierro o un aumento en los requerimientos que determina la utilización del hierro de los depósitos; esta utilización produce un descenso en la hemosiderina de la médula ósea, lo cual se refleja en la disminución en el nivel de la ferritina sérica. La segunda etapa es aquella en la cual, una vez agotadas las reservas, el hierro se hace insuficiente y causa una caída en el hierro sérico, así como un decremento en la saturación de la transferrina. En la tercera etapa, cuando el porcentaje de sideroblastos en la médula ósea es inferior al 10% y la saturación de la transferrina es inferior al 16%, la producción de eritroblastos disminuye así como el tamaño y la concentración de Hb en los eritrocitos. Estos cambios ocasionan un descenso en la concentración de la Hb y se establece una anemia microcítica hipocrómica.

En la deficiencia de hierro, intervienen tres factores que regulan el balance del elemento en el organismo. La ruptura de este balance por alteración de dichos factores puede producir deficiencia de hierro.

1.- *Depósito de hierro.* El RN tiene un depósito de hierro directamente proporcional a su peso. El

almacenamiento del hierro es independiente de si la madre tiene o no deficiencia de hierro, ya que el transporte del elemento es preferencial. Esto hace que el RN tenga suficientes reservas para mantener la eritropoyesis por cuatro a seis meses. En el prematuro no se cumple esta regla y las reservas de hierro se encuentran disminuidas por lo que la deficiencia de hierro puede presentarse antes.

2.- *Requerimientos de hierro.* Los requerimientos normales varían con la edad, sexo y algunas condiciones fisiológicas normales en la mujer: ciclo menstrual, embarazo y lactancia. Durante el crecimiento y desarrollo del niño hay varias etapas de aceleración en las cuales el requerimiento del hierro aumenta hasta el doble. La primera etapa se observa durante el primer año de vida, y es especialmente notable en el paciente prematuro y en la etapa de recuperación del paciente desnutrido. El segundo periodo se observa durante la adolescencia y finalmente el embarazo y la lactancia son otros periodos en donde los requerimientos de hierro aumentan considerablemente.

3.- *Aporte de hierro.* El aporte de hierro al organismo resulta del producto de la cantidad ingerida y la cantidad absorbida de hierro. El organismo solo absorbe el 10% del hierro contenido en los alimentos. La leche materna contiene solo 3 mg/dl de hierro, mientras que la leche de vaca contiene 8 mg/dl; sin embargo, el 50% del hierro de la leche materna se absorbe y solo el 10% del de la leche de vaca. Las leches fortificadas con altas concentraciones de hierro, pueden contener hasta 120 mg/dl, pero su absorción es solo del 4%. Algunos alimentos favorecen la absorción del elemento y otros la disminuyen. El ácido ascórbico es el promotor más poderoso de la absorción del hierro, mientras que los téis, cereales y legumbres inhiben la absorción del hierro.

Etiología.

La anemia por deficiencia de hierro a alguna de las siguientes causas: a) desequilibrio entre el requerimiento y el aporte de hierro; b) falta de absorción, y c) pérdida crónica de sangre.

1.- *Desequilibrio entre el requerimiento y el aporte.* Este se observa en las etapas de crecimiento acelerado, como la lactancia y la adolescencia y constituye la causa más común de ADH entre los niños de nueve a 18 meses. Como ya se había mencionado, la leche materna o de vaca no cubre los requerimientos normales de hierro, esto aunado a que una vez que el lactante es destetado, su nutrición puede alterarse por consumir comida poco nutritiva, problemas de conducta alimenticia, o ingesta de comida chatarra. En un estudio reciente se

encontró que la dieta escasa identificó la anemia ferropénica en el 97% de los niños estudiados. (6).

2.- *Falta de absorción.* En la edad pediátrica, la diarrea crónica es la causa más frecuente que condiciona absorción deficiente. En la giardiasis intestinal masiva, el parásito recubre la mucosa duodenal impidiendo la absorción normal del hierro.

3.- *Pérdida crónica de sangre.* En nuestro país, la uncinariasis constituye la causa más frecuente de anemia por sangrado crónico del tubo digestivo, otras causas no parasitarias pueden ser la enfermedad ácido-péptica, el desgarro de Mallory-Weis, y a partir de la edad escolar y adolescente, la enfermedad de Crohn. La hemosiderosis pulmonar, hemorragia genital crónica, hemorragia crónica pulmonar y otras, son causas menos frecuentes.

Cuadro clínico.

La anemia ferropénica es un padecimiento de evolución insidiosa. Los síntomas y signos son los mismos que presentan otras anemias crónicas y que dependen de la magnitud de esta. Se observan 3 grupos de síntomas, signos o ambos: a) palidez de tegumentos, sobre todo cuando los niveles de Hb son menores de 7 mg/dl; b) síntomas de hipoxia tisular (anorexia, astenia, fosfenos, acúfenos, cefalea, hipersomnio); c) sintomatología correspondiente a los mecanismos compensadores cardiovasculares y respiratorios (taquicardia, taquipnea, cardiomegalia, soplos y signos de insuficiencia respiratoria). Otro grupo de síntomas y signos corresponden a la deficiencia de hierro como son coiloniquia y lesiones en lengua y boca. Las alteraciones en la actividad mental, también resultan de vital importancia, ya que síntomas como apatía, irritabilidad y dificultad de concentración, son comunes en los pacientes con anemia ferropénica, los cuales desaparecen con rapidez pocos días después de iniciado el tratamiento con hierro y antes de que se observe incremento en la concentración de Hb.

Diagnóstico.

Es clínico, se basa especialmente en la instalación lenta y progresiva de las manifestaciones clínicas de anemia, ya que no se encuentran alteraciones en otras células hematológicas. El laboratorio, establece el diagnóstico con la evidencia de una hemoglobina, hematocrito y reticulocitos bajos, y una concentración media de Hb corpuscular y volumen corpuscular medio disminuidos. El diagnóstico se confirma con la determinación de hierro sérico, índice de saturación y concentración de ferritina sérica, que se encuentran por debajo de valores normales. La ausencia de hemosiderina en las células del reticuloendotelio de la médula ósea, determinada mediante tinciones microgr/lit de ferritina sérica y un valor menor del 10% de sideroblastos en médula ósea

indican utilización de los depósitos de hierro. En la mayor parte de los casos, en nuestro medio la simple identificación clínica de un síndrome anémico es suficiente para la realización del diagnóstico.

El segundo aspecto importante en el diagnóstico es la identificación de la causa. En los niños menores de 3 años de edad, es más frecuente la ADH por desajuste entre sus requerimientos y el aporte. En los niños mayores de 3 años, la causa más frecuente es la pérdida crónica de sangre. El sangrado puede ser evidente, como ocurre en el caso de las hemorragias de repetición o en pacientes con enfermedad hemorrágica crónica. Sin embargo, el sangrado crónico puede ser oculto como ocurre en el caso del sangrado de tubo digestivo y excepcionalmente en el caso del sangrado respiratorio. En estos casos debe efectuarse una investigación cuidadosa para descartar la presencia de parásitos, pólipos, divertículos, várices esofágicas, etc.

Diagnóstico diferencial.

Deben considerarse otros tipos de anemia hipocrómica, como son las talasemias, o la hemosiderosis. La primera se caracteriza por ser una anemia hemolítica, que se acompaña de hepatoesplenomegalia, pero que en el frotis existe una importante hipocromía, lo que crea confusión; la electroforesis de proteínas ayuda a la identificación de anomalías en la estructura de la Hb, que condicionan cristalización de la misma y ruptura de la membrana eritrocitaria. La segunda se caracteriza por ser exclusiva del sexo masculino, existen cuadros respiratorios frecuentes, anemia hipocrómica, en la radiografía de tórax infiltrados reticulares bilaterales cambiantes y adenopatías parahiliares bilaterales. En un estudio realizado en el Hospital Infantil de México, se encontró 1 caso de anemia hipocrómica de otra etiología por cada 700 casos de anemia ferropénica. (13).

Tratamiento.

Lleva encaminado dos objetivos: a) tratar la anemia, b) tratar la causa. Es esencial corregir la condición primaria que haya originado la deficiencia de hierro, ya que de otra manera se reinstalará la anemia a pesar del tratamiento específico.

Para el tratamiento de la ADH se utilizan sales de hierro por vía oral, que pueden ser sulfato, fumarato o gluconato de hierro. Se ha observado mejor tolerancia y buena absorción con el sulfato de hierro; se recomienda la adición de ácido ascórbico para incrementar la absorción. La dosis terapéutica es de 30 mg/kg/d, lo que proporciona una dosis de hierro elemento de 4 a 6 mg/kg/d. La respuesta al tratamiento se manifiesta por una

elevación de la cifra de reticulocitos entre el cuarto y décimo día después de iniciada la terapéutica. La cifra normal de reticulocitos es de 0.4-1.6%, con promedio de 1%; y es más confiable la cifra de reticulocitos corregidos, la cual se obtiene con la siguiente fórmula: (17)

(Hematocrito o hemoglobina del paciente X cuenta de reticulocitos)

Hematocrito o hemoglobina ideal para el paciente

Se recomienda continuar el tratamiento uno a dos meses después de obtenida una cifra normal de hemoglobina, con el objeto de saturar los depósitos de hierro del paciente.

En estudios recientes se ha comprobado que la administración de Fe oral, bajo la forma polimaltosada, tiene una biodisponibilidad semejante a la de otras sales del elemento, con la ventaja de que 100 mg de Fe elemento, administrada bajo la forma polimaltosada, tiene menos efectos indeseables a nivel gastrointestinal, que las otras sales (18).

En otro reciente estudio realizado en Argentina, en el que se evaluó la eficacia de una forma de sulfato ferroso estabilizado al que llamaron SFE-171, el cual se agregó a la leche entera de vaca, y que se administró a 70 niños entre 12 y 48 meses de edad, con formas leves de deficiencia de hierro y ADH, se encontró que hubo incremento en los niveles de Hb, hematocrito, hierro, ferritina y saturación de transferrina sérica, en el 100% de los pacientes estudiados y con diferencia estadística significativa en los niveles de los parámetros analizados antes y después del uso de la leche fortificada con hierro. (19)

El empleo de hierro parenteral solo se recomienda en condiciones especiales, como intolerancia gástrica, síndromes de mala absorción o en pacientes con colitis ulcerosa.

La respuesta al tratamiento se manifiesta por una elevación de la cifra de reticulocitos entre el cuarto y el décimo día después de iniciada la terapéutica. Se recomienda continuar el tratamiento uno a dos meses después de obtenida una cifra normal de Hb, con el objeto de llenar los depósitos de hierro del paciente.

ANEMIA APLÁSICA.

Definición.

De acuerdo con el Grupo de Estudio Internacional de la Anemia Aplásica, este padecimiento se define como una alteración hematológica que se caracteriza por anemia, neutropenia y trombocitopenia, con presencia de una médula ósea hipocelular, en ausencia de una anomalía constitucional predisponente (deficiencia nutricional, proceso maligno, etc.). (20).

La anemia aplásica (AA), en la infancia es un raro pero serio padecimiento, cuya incidencia global es variable, dependiendo ciertas poblaciones estudiadas. Su patogenia continúa siendo poco clara, ya que existen evidencias de mecanismos inmunológicos que suprimen la hematopoyesis, así como también se ha encontrado disfunción de la célula tallo. La recuperación espontánea es rara, y la supervivencia con medidas de apoyo, ya que las complicaciones aumentan considerablemente su mortalidad; de ellas la sepsis y hemorragia son las más frecuentes.

Epidemiología.

La incidencia mundial es de 1 caso/millón de habitante/año. Este dato sin embargo, varía dependiendo las fuentes consultadas. Parece ser que en países asiáticos la incidencia anual puede alcanzar hasta 3.7 casos/millón de habitantes/año, lo cual casi triplica la incidencia mundial (23). En un reciente estudio realizado en los 5 países nórdicos, donde la población menor de 15 años crece de manera controlada, se encontró una incidencia promedio de 1.95/millón de habitantes/año, con rangos que oscilaron entre 1.5 y 3.9. En México, la incidencia es baja y oscila entre 0.9 y 1.04 casos.

Hay aparente mayor frecuencia en el sexo masculino, respecto del femenino, aunque no se ha establecido exactamente la proporción. Existe evidencia de que en los meses de invierno (noviembre a marzo), se desarrollan la mayoría de los casos de AA.

La mayor parte de los niños con AA son normales antes del inicio del cuadro clínico. Aunque en algunos de los pacientes, se han logrado identificar algunas características como: antecedentes de enfermedades hematológicas en la familia, así como diversos grados de atopias para inmun alergias, LES, colitis ulcerativa y otras (21).

Etiología.

Se han logrado identificar tanto alteraciones en la maduración de la célula madre hematopoyética, como mecanismo inmunes principalmente mediados por linfocitos T, como causantes de AA. Desde un punto de vista etiológico, pueden agruparse en 6 categorías:

- 1.- Hereditarias: anemia de Fanconi, tipo Estren-Damashek y la asociada a disqueratosis congénita.
- 2.- Inmunológicas.
- 3.- Infecciosas: varicela, hepatitis, sarampión, Parvovirus B19, salmonellosis, brucellosis.
- 4.- Asociadas con exposición a químicos: organofluorados, insecticidas, etc.
- 5.- Inducida por radiaciones o quimioterápicos: cloranfenicol, pirazolonas, etc.
- 6.- Idiopática: sin causa relacionable.

Es obvio que la AA puede tener múltiples causas, pero sin duda la exposición a drogas y otros químicos es la causa más prominentemente reportada. Se puede producir AA tras la administración de muchos tipos diferentes de fármacos y sustancias químicas (insecticidas, antibióticos, anticonvulsivos, AINE, antihistamínicos, sedantes, metales, etc.). Desde finales del siglo pasado, se relacionó al benceno con el establecimiento de esta enfermedad; posteriormente a comienzo de este siglo, se atribuyó a la metamizol su desarrollo. En la mayor parte de los estudios reportados, los medicamentos han sido la causa más frecuentemente identificada de AA, siendo el cloranfenicol mencionado con más frecuencia entre los anteriores. Esto no fue particularmente demostrable en un estudio realizado en Tailandia, donde se encontró mayor asociación de AA con diuréticos tiazidas, sulfonamidas y mebendazol; para el cloranfenicol no hubo asociación estadística significativa (22).

La frecuencia relativa de AA con cloranfenicol oscila en la actualidad entre 1:20,000-40,000, para la cimetidina 1:350,000, y es incluso menos frecuente para otros fármacos. Es probable que exista una predisposición genética que incremente las probabilidades de la AA tras la exposición a ciertos fármacos o sustancia química (23).

Diversos virus pueden causar insuficiencia de la médula ósea de forma directa o indirecta. Parvovirus B19 se ha asociado clásicamente con aplasia eritroide pura, pero en los pacientes con deficiencia inmunitarias (enfermedad falciforme, SIDA, receptores de transplante de órganos), pueden causar crisis aplásicas transitorias (24). Otros virus implicados también en la etiología de AA son los de la hepatitis B y C, dengue, Epstein-Barr y

citomegalovirus.

La AA puede coexistir con algunas otras patologías, no necesariamente hematológicas, pero que por la mediación de mediadores químicos, pueden inducir depresión medular. La colitis ulcerativa crónica es un ejemplo, en donde se ha invocado a la disfunción inmune de esta patología la que induce la expresión de citocinas que suprimen la actividad de la médula ósea (25).

Patología.

La característica principal de la AA es la pancitopenia periférica, asociada a la hipoplasia o aplasia de la médula ósea. La gravedad de la enfermedad va de la mano con el grado de mielosupresión. La insuficiencia de la médula ósea puede ser debida a diferentes causas y mecanismos. Por ejemplo, puede ser consecuencia de la pérdida de las células madre debido a la acción de un fármaco, tóxico o virus que ha causado citotoxicidad mediada por células o dependiente de anticuerpos. Las alteraciones del microambiente nutritivo secundarias a fármacos, toxinas, virus o mecanismos inmunitarios también pueden causar insuficiencia de la médula ósea. La pérdida de factores de crecimiento hematopoyético esenciales puede contribuir a la insuficiencia medular.

Cuadro clínico.

En la gran mayoría de los casos la iniciación del padecimiento es lenta y progresiva, solo en la minoría suele observarse iniciación brusca. Del 100% de los niños que ingresan a los hospitales con anemia, 90% tienen manifestaciones hemorrágicas (secundaria a trombocitopenia) y 65% con infección (por la neutropenia). La anemia es grave y se requieren de transfusiones repetidas de concentrados eritrocitarios. Las manifestaciones hemorrágicas comprenden: petequias, epistaxis, gingivorragias y equimosis; con menos frecuencia se observaron hemorragia del tubo digestivo, del tracto urinario, oídos, etc. La cefalea sin causa aparente, debe hacer pensar en el inicio de una hemorragia intracraneal, lo que se confirma en 4 de cada 5 pacientes con cefalea. Los procesos infecciosos relacionados con neutropenia se localizan en boca, nariz, faringe y cavidades paranasales; también se han observado infecciones subcutáneas por punciones en las que no se empleo asepsia, y son especialmente peligrosas la sepsis y las infecciones pulmonares. La enfermedad en sí no determina crecimiento de ganglios ni vísceras, pueden encontrarse aumentos de volumen localizados por infección, hemorragia, o también hepatomegalia por estasis.

En el estudio nórdico, la principal causa que originó la visita del paciente con el doctor, fue la hemorragia a

diferentes niveles (21).

Laboratorio.

El laboratorio corrobora la presencia de pancitopenia, la cual se caracterizara por diferentes intensidades de anemia, neutropenia y trombocitopenia. Es importante el estudio cuidadoso del extendido de sangre periférica, con respecto a la morfología de los eritrocitos, leucocitos y plaquetas. En los niños siempre se debe considerar AA congénita, por lo que estudios citogenéticos para determinar fracturas cromosómicas. Una electroforesis de hemoglobina que identifique hemoglobina fetal, sugiere una AA congénita, pero no hace el diagnóstico. Una prueba de Ham ayudará a descartar hemoglobinuria paroxística nocturna. El estudio de médula ósea debe incluir, aspirado y biopsia, y es necesario estudiar con cuidado la celularidad y morfología. La presencia de más del 70% de linfocitos conlleva un pronóstico desfavorable.

Diagnóstico.

Desde 1976 Camitta y cols, establecieron una serie de criterios, no solamente para diagnosticar la enfermedad, sino para establecer la gravedad de la misma. Estos criterios siguen vigentes y aceptados por el Grupo Internacional de Estudio de la anemia aplásica. Los criterios incluyen: (26)

1.-Criterios en sangre periférica:

- a. Neutrófilos absolutos de menos de 500/mm³.
- b. Plaquetas de menos de 20,000/mm³.
- c. Reticulocitos corregidos para el hematocrito actual de menos de 1%.

2.- Criterios en médula ósea:

- a. Hipocelularidad severa de menos de 25% de lo normal.
- b. Hipocelularidad moderada de entre 25-50% de lo normal y menos del 30% de células hematopoyéticas residuales.

De los criterios en sangre periférica se requieren cuando menos 2 y de los de la médula ósea solamente 1, para hacer el diagnóstico (26).

El diagnóstico diferencial es parte esencial del estudio del paciente, ya que cualquier dato clínico que corresponda a un acúmulo de células anormales, automáticamente descarta la posibilidad de AA. En el frotis de sangre periférica se realiza también búsqueda cuidadosa de células anormales, cuya presencia descarta también

el diagnóstico.

En el estudio de la médula ósea se pone especial atención en 2 aspectos: a) depresión de los elementos hematopoyéticos normales, incluyendo megacariocitos, serie roja y neutrófilos; b) ausencia de células anormales.

Diagnóstico diferencial.

Todos los padecimientos que puedan cursar con pancitopenia, deben descartarse: leucemias agudas, anemia megaloblástica, anemia de Fanconi, mielofibrosis, osteosclerosis, invasión de células tumorales y diseminación de procesos infecciosos graves. En el diagnóstico diferencial se deben considerar otros procesos con posibilidades de tratamiento como el cáncer, enfermedades colágenovasculares, hemoglobinuria paroxística nocturna y las infecciones que pueden responder a tratamientos específicos (p. ej. gamaglobulina IV en el caso de Parvovirus B19).

Tratamiento.

Las medidas terapéuticas pueden separarse en 2 grandes grupos: por una lado las medidas generales encaminadas a evitar la muerte del paciente por anemia, hemorragia o infección, y por otro, las medidas encaminadas a al tratamiento del problema de la médula ósea.

Entre las primeras se encuentra la realización de transfusiones de concentrados globulares, con la finalidad de mejorar las condiciones hemodinámicas del paciente, ya sea por disminución importante de la hemoglobina en forma brusca (sangrado) o prolongada. La transfusión de concentrados plaquetarios o plasma rico en plaquetas, se indicará con la finalidad de solucionar hemorragias activas, mientras que el manejo del paciente con aislamiento, utilizando flujo de aire laminar y esterilización de objetos y alimentos, se implementará con la finalidad de que no se infecte. El uso de antimicrobianos profilácticos está muy discutido en la actualidad. En el paciente que se ha infectado, incluyendo los que adquieren sepsis, el uso de esquemas antimicrobianos con cobertura para gram positivos y negativos, en la actualidad se encuentra muy recomendado, con la toma de policultivos previa con la finalidad de localizar el área precisa de infección y el microorganismo causal para administrar el tratamiento específico con el menor número de antibióticos posible.

En cuanto al tratamiento dirigido a la anemia aplásica, ha habido muchos cambios en los protocolos de manejo, respecto a los primeros intentos realizados a comienzos de los años sesenta. En la actualidad se ha mejorado

notablemente el pronóstico de los pacientes con el uso de la inmunosupresión (IS) y del trasplante de médula ósea (TMO). Entre los cambios más importantes realizados a la fecha se encuentran: el abandono del uso de los andrógenos, la introducción de la ciclosporina A (CSA), de la ciclofosfamida (CFA) y de los factores estimulantes de colonias de granulocitos y monocitos recombinados (FEC-GM), así como las mejores condiciones para el manejo y profilaxis de la enfermedad de injerto contra huésped (EICH) en el TMO.

Existen numerosas publicaciones acerca de la terapéutica ideal de inicio para los AA, muchas de ellas con resultados muy discordantes, pero de acuerdo con lo más recientemente publicado, el TMO es el manejo de elección para pacientes con AA siempre y cuando tengan un donador relacionado equilibrado en cuanto a la expresión de su HLA (27, 29). En un estudio realizado en USA, donde se comparó una casuística recopilada desde 1978 hasta 1991, y en donde se comparó la sobrevida de pacientes con AA, manejados con TMO y con diferentes esquemas de IS, se encontró que la sobrevida a 15 años de estos pacientes fue de 69% para los que se manejaron con TMO y solo 38% para los que se les dio IS (27). En otro estudio realizado en la India, donde se manejaron a 7 pacientes con AA de diversos grados, únicamente con IS a base de altas dosis de metilprednisolona, solo 1 paciente con AA moderada, presentó mejoría, la cual fue parcial y temporal, concluyendo los autores que el TMO es la terapéutica de elección (26).

Para aquellos pacientes que no cuenten con donador relacionado HLA equilibrado, la terapia con IS debe de implementarse. Existen numerosos esquemas que pueden incluir: gammaglobulina antitímocito, suero antilinfocito, ciclosporina A, prednisona o ciclofosfamida. Los resultados son diversos. En un estudio realizado en el Centro Oncológico del Instituto Johns Hopkins en EUA, en el que se manejó a 10 pacientes con dosis altas de CFA, se alcanzó remisión completa del padecimiento en 7 pacientes, los cuales en la actualidad no presentan recaída y siguen vivos 6, sugiriéndose que los pacientes manejados con altas dosis de CFA alcanzan sobrevidas comparables con el TMO y pueden ser más efectivas que la terapia inmunosupresora convencional (28).

La terapia con IS, puede ser mejorada en cuando a sus resultados, si se utilizan algunas medidas adicionales. En un estudio donde se comparó dos periodos de tratamiento, uno únicamente con terapia de IS, y otro con IS adicionado con FEC-GM, se encontró que en el grupo de manejo combinado, todos los pacientes tuvieron recuperación del recuento de neutrófilos al cabo de 60 días, mientras que menos de la mitad del otro grupo tuvieron tal recuperación y requirió de casi un año. Del mismo modo, en este estudio, se encontró que los

pacientes que se manejaron combinadamente, disminuyeron sus necesidades de transfusiones de hemoderivados, de hospitalización y se concluye que la adición de FEC-GM al manejo inmunosupresor convencional, es beneficioso para el tratamiento de los pacientes con AA (30). En otro estudio realizado en Suecia, en donde se agregó la esplenectomía al protocolo de manejo inmunosupresor de pacientes con AA, se encontró que de los pacientes a los que se les realizó tal procedimiento quirúrgico, experimentaron inmediata recuperación de las 3 líneas celulares sanguíneas, las cuales se mantuvieron de manera continua, sin que se presentara mortalidad asociada con el procedimiento. Se concluye que la esplenectomía asociada a la IS, mejora la recuperación en los recuentos sanguíneos, mejora la hematopoyesis, pero desafortunadamente no mejora la mortalidad (27).

Las dosis recomendadas para el manejo de los medicamentos inmunosupresores son variables, pero las más utilizadas por las fuentes consultadas son (26, 28, 29, 30):

- a) Gamaglobulina antitimocito 15 mg/kg/d.
- b) Suero antilinfocito 0.3 ml/kg/d.
- c) Prednisona 1 mg/kg/d.
- d) Ciclosporina A 10 mg/kg/d.
- e) Ciclofosfamida 45 mg/kg/d, con dosis total acumulada de 200 mg/kg/do.
- f) Metilprednisolona dosis total 300 mg/kg/do.

Pronóstico.

A pesar de los adelantos en cuanto a las técnicas para el TMO y en cuanto al manejo de fármacos inmunosupresores y el advenimiento de los FEC, el pronóstico de los pacientes con AA, continúa siendo reservado. Se ha logrado mejorar el pronóstico notablemente, alcanzándose sobrevividas hasta de un 80% de los pacientes a largo plazo, sobre todo con los pacientes que son sometidos a TMO (19). Pero desafortunadamente, la mortalidad por esta enfermedad continúa siendo elevada en comparación con el que presenta la población normal (31).

Del mismo modo, se ha observado que los pacientes que fueron sometidos a TMO, el crecimiento y desarrollo se ve alterado, aparentemente por el uso de la farmacoterapia y el uso de radioterapia. En un estudio realizado en Italia, donde se evaluó la estatura alcanzada por los pacientes sometidos a TMO por cualquier razón, y en donde se evaluó la estatura antes del trasplante y posterior al mismo, una vez alcanzada la estatura final, se encontró

que la estatura final alcanzada por los pacientes, fue inferior a la esperada genéticamente, pero se mantuvo dentro de las percentilas normales para la población en general (32). Del mismo modo, en otro estudio realizado en Europa, en donde se analizaron la estatura final alcanzada y la función hormonal en sobrevivientes de TMO realizados durante la infancia, se encontró también que la estatura final se ve comprometida, por la falla en el crecimiento acontecido durante la pubertad. Esto es especialmente visto en aquellos pacientes, que fueron sometidos a radioterapia y de sobre todo a radiación corporal total (33).

DIAGNOSTICO.

La evaluación inicial del paciente anémico incluye una historia clínica detallada y una exploración física minuciosa, asociada a un mínimo de pruebas de laboratorio de mucha ayuda. Algunos puntos del interrogatorio a indagar y que son de mucha importancia para la evaluación del paciente con anemia, incluyen: edad, sexo, raza, grupo étnico, dieta, consumo de fármacos, sitio de residencia, infección, antecedente de anemia o ictericia en la familia y diarrea. (Tabla 3).

En el examen físico, algunos hallazgos clínicos pueden guiar a la etiología de la anemia. Se debe poner especial atención, como lo explica la tabla 4, a las características de la piel, cara, ojos, boca, tórax, manos y bazo.

Las pruebas de laboratorio iniciales que deben solicitarse incluyen determinación de hemoglobina y hematocrito, medición de índices de glóbulos rojos, recuento plaquetario, recuento de reticulocitos y un frotis de sangre periférica. Todos estas determinaciones, se incluyen en una biometría hemática completa. Posteriormente, otros procedimientos más sofisticados pueden estar indicados, como son: medición de concentración de porfirina eritrocitaria, concentración de ferritina sérica, pruebas para detectar hemoglobinas inestables, prueba de Coombs directa e indirecta, determinación de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa y aspirado de médula ósea.

Una vez realizadas las primeras determinaciones de laboratorio, se puede realizar un intento por categorizar al paciente de acuerdo con lo explicado por los algoritmos de las figuras 3 y 4.

El paciente anémico, al cual se le realizaron las determinaciones mencionadas líneas arriba, de acuerdo con el volumen corpuscular medio de sus eritrocitos (VCM), se pueden categorizar en 3 grupos: microcítica, macrocítica o normocítica.

En caso de que el VCM sea pequeño, se considera al paciente portador de una anemia microcítica. Las posibilidades etiológicas en que se deben pensar son: la deficiencia de Fe (la más común), síndromes talasémicos (alfa o beta), envenenamientos, infección crónica, deficiencias proteicas severas.

Cuando el VCM es grande, el tipo de anemia es macrocítica. Las causas de macrocitosis pueden deberse a reticulocitosis, enfermedades hepáticas, hipotiroidismo, síndrome de Down, y es normal en el neonato. Cuando se detecta macrocitosis con alguna otra anomalía en la forma del eritrocito (forma ovalada), y en el aspirado de médula ósea se encuentran megaloblastos, se considera una anemia megaloblástica. La anemia megaloblástica

Tabla 3. Datos clínicos de importancia en la evaluación del paciente anémico.

Edad	La deficiencia nutricional de Fe, nunca es responsable de anemia en lactantes de término antes de los 6 meses de edad; raramente es vista en prematuros antes del tiempo en que duplican su peso al nacimiento. La anemia en el periodo neonatal generalmente se manifiesta como resultado de una reciente pérdida de sangre, isoimmunización, o como manifestación inicial de anemia hemolítica congénita o infección congénita. La anemia detectada entre los 3 a 6 meses, sugiere alteraciones congénitas en la síntesis o estructura de la hemoglobina.
Sexo	Considerar en hombres, desórdenes ligados a X (deficiencia de G6PD, deficiencia de difosfoglicerato cinasa).
Raza	La Hb S y C es más común en negros; la beta-talasemia es más común en blancos; las alfa-talasemias son más comunes en blancos y razas amarillas.
Etnias	Los síndromes talasémicos son más comunes entre pacientes de origen mediterráneo. La deficiencia de G6PD se observa con mayor frecuencia entre judíos Sefárdicos, Filipinos, Griegos, Sardinianos y Kurdos.
Neonatal	Antecedente de hiperbilirrubinemia en el periodo neonatal sugiere la presencia anemia hemolítica congénita, tales como esferocitosis, deficiencia de G6PD. La prematuridad predispone al desarrollo de anemia por deficiencia de Fe.
Dieta	Fuentes documentadas de Fe, vitamina B12, ácido fólico, o vitamina E en la dieta. Antecedente de pica, geofagia, sugiere la presencia de deficiencia de Fe.
Fármacos	Anemia hemolítica inducida por oxidantes, anemia megaloblástica inducida por fenitoína, anemia aplásica inducida por medicamentos.
Infección	Anemia aplásica inducida por hepatitis, aplasia de células rojas o anemia hemolítica inducida por infección.
Herencia	Historia familiar de anemia, ictericia, cálculos biliares o esplenomegalia.
Diarrea	Sospecha de enfermedad del intestino delgado con mala absorción de folatos o vitamina B12. Sospecha de enfermedad inflamatoria del intestino delgado con pérdida de sangre. Sospecha de enteropatía exudativa con pérdida de sangre.

Tabla 4. Hallazgos físicos como una guía para la etiología de la anemia.

Piel	Hiperpigmentación Petequias, púrpura	Anemia aplásica de Fanconi Anemia hemolítica autoinmune con trombocitopenia, síndrome urémico hemolítico, aplasia de médula ósea, infiltración de médula ósea.
	Carotenemia Ictericia Hemangioma cavernoso Ulceras en extrem. Inf.	Sospecha de deficiencia de Fe Anemia hemolítica, hepatitis y anemia aplásica Anemia hemolítica microangiopática Hemoglobinopatías S y C, talasemias
Facies	Protuberancia frontal, Pominencia malar y maxilar	Anemias hemolíticas, talasemia mayor, def. Fe severa
Ojos	Microcórnea Tortuosidad de conjuntiva – Vasos renitiniarios Microaneurismas de retina Cataratas	Anemia de Fanconi Hemoglobinopatías S y C Hemoglobinopatías S y C Deficiencia de G6PD, galactosemia con anemia hemolítica en el periodo neonatal Hemoglobinopatía S
	Hemorragias vítreas Hemorragia retiniana Edema de párpados Ceguera	Anemia crónica severa Mononucleosis infecciosa, enteropatía exudativa con deficiencia de Fe, falla renal Osteopetrosis
Boca	Glositis Estomatitis angular	Deficiencia de vitamina B12 o Fe. Deficiencia de Fe.
Tórax	Ausencia unilateral de Músculo pectoral Tórax en escudo	Síndrome de Poland (aumenta incidencia de leucemia) Síndrome de Diamond-Blackfan
	Manos	
	Pulgares trifalanges Hipoplasia de eminencia tenar Uñas de cuchara	Aplasia de células rojas Anemia de Fanconi Deficiencia de Fe
Bazo	Crecido	Anemia hemolítica congénita, leucemia, linfoma, infección aguda, hipertensión portal

puede ser debida a deficiencia de ácido fólico (carencia nutricional), o a deficiencia de vitamina B12; ésta a su vez puede deberse a: anemia perniciosa juvenil o del adulto, síndrome de Grasbock o enfermedad ileal.

Si el VCM es normal, la anemia es normocítica; en este caso nuestras posibilidades diagnósticas se amplían y su acercamiento suele ser mas complicado. Una vez detectada una anemia normocítica, se debe evaluar el recuento reticulocitario; si es alto, hay que pensar en una hemorragia o en anomalidades morfológicas del eritrocito. Las anomalidades morfológicas pueden incluir: esferocitosis, eliptocitosis, estomatocitosis, así como fragmentación de los glóbulos rojos (como la que ocurre en el síndrome urémico hemolítico, CID, enfermedad microangiopática, LES, prótesis cardíaca, etc. Las anomalidades morfológicas, deben orientar a la búsqueda de células blanco o en hoz y de ser necesario, hacer determinación de electroforesis de hemoglobina.

Si la anemia es normocítica y el recuento reticulocitario es bajo, se debe pensar en una anemia arregenerativa. El siguiente paso es evaluar el recuento leucocitario y plaquetario. Si es normal, se debe pensar en una aplasia pura de células rojas, la cual puede ser congénita, adquirida (por infecciones o drogas). Si el recuento leucocitario y plaquetario es normal o discretamente disminuido hay que pensar en enfermedad renal, infecciones, drogas o hiperesplenismo. Finalmente si el recuento de glóbulos blancos y plaquetas está disminuido, se pensará en leucemia o anemia aplásica (congénita o adquirida).

Todo lo anterior se resume en los siguientes algoritmos. (34)

ALGORITMO PARA LA EVALUACION INICIAL DEL PACIENTE CON ANEMIA.

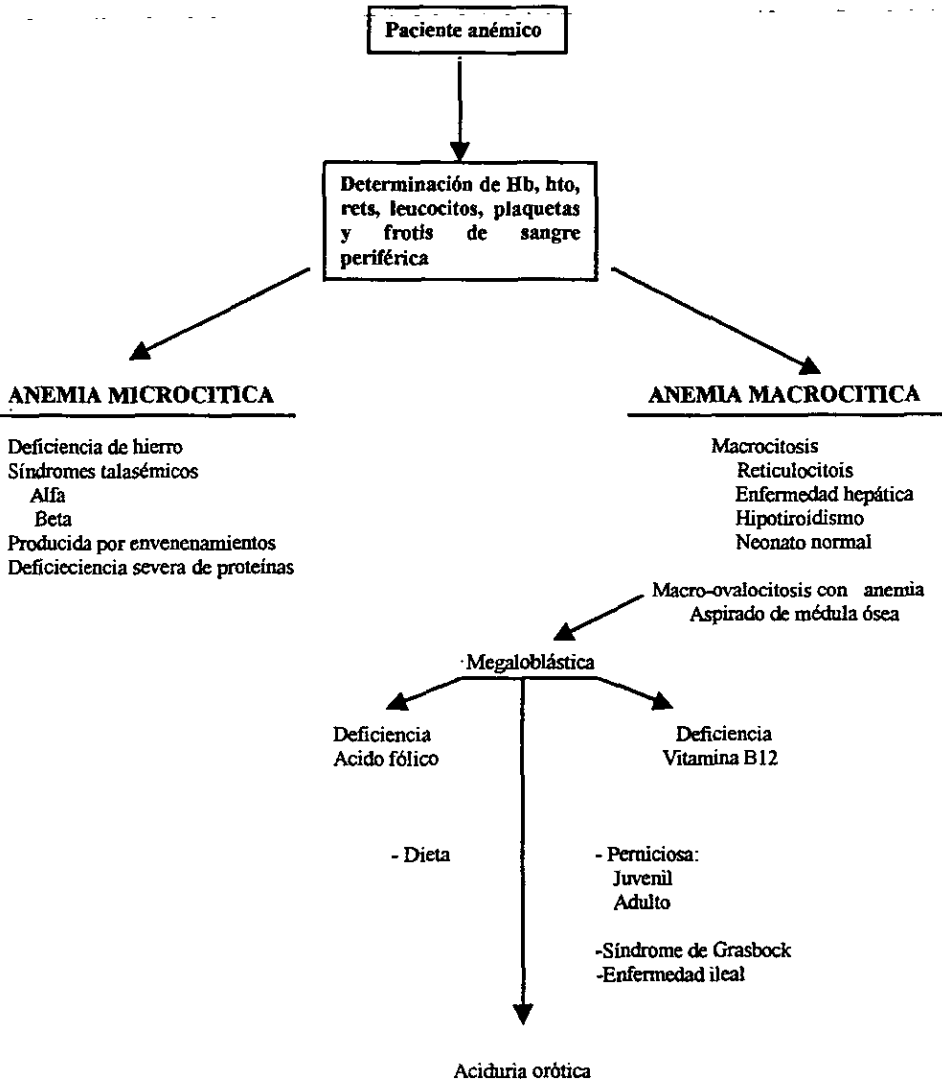


Fig. 3. Acercamiento al diagnóstico de anemia.

Algoritmo para la evaluación inicial del paciente con anemia. (Continuación).

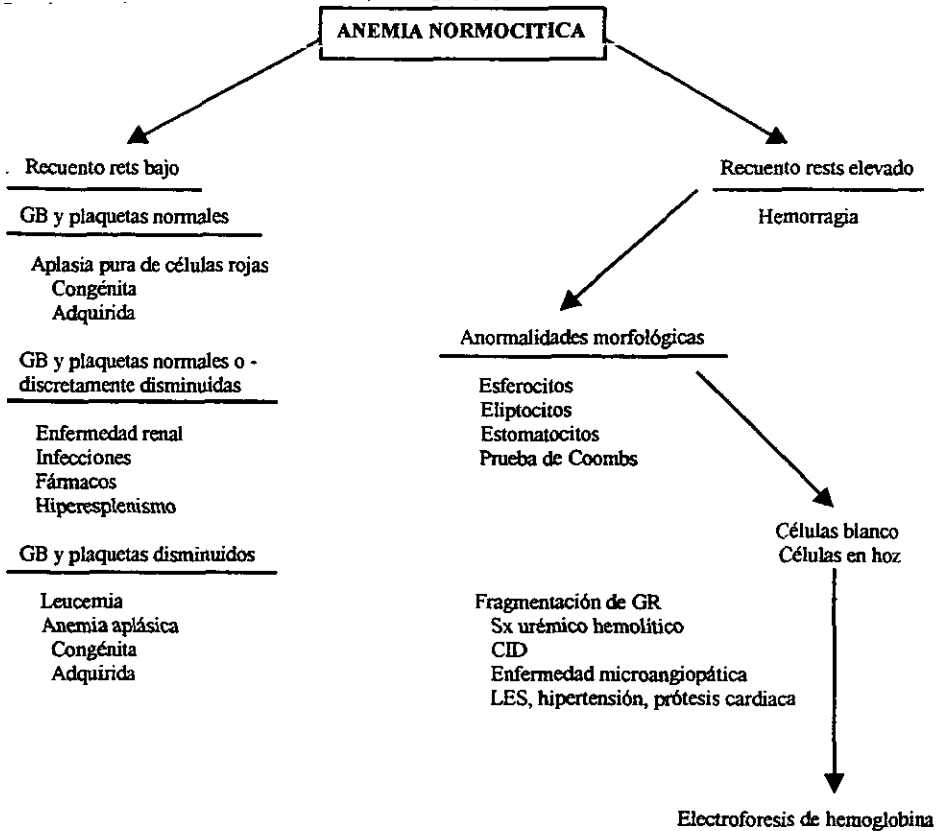


Fig. 4: Acercamiento al diagnóstico de anemia.

TRATAMIENTO.

En cada uno de los apartados en que se analizó cada uno de los tipos de anemia, se abordó el manejo de cada una de ellas. A continuación solo analizaremos rápidamente los tratamientos a seguir según el caso.

Para el caso de la anemia por hemorragia aguda, el manejo depende de la severidad de la hemorragia que haya ocasionado la anemia. En pacientes en los que a pesar de la hemorragia, no se presentó ninguna repercusión hemodinámica, el manejo conservador con sales de hierro y vitaminas es suficiente; no existe necesidad de la reposición del volumen perdido, debido a que la médula ósea se está encargando de reponer a largo plazo la masa eritrocitaria perdida (anemia regenerativa). Cuando existe repercusión hemodinámica, la estabilización de los parámetros hemodinámicos (frecuencia cardiaca, presión venosa central, llenado capilar, etc.), es prioridad, el uso de soluciones cristaloides o coloides, dependiendo la severidad del caso se recomienda para tal fin, en lo que se consiga la sangre fresca total o los concentrados eritrocitarios necesarios. Esta es en la actualidad, la única indicación para el manejo de sangre fresca total, para la reposición del volumen perdido.

Cuando la anemia es ferropénica, que es el tipo más frecuente en el mundo abierto, el uso de sales de hierro, preferentemente orales es el manejo de elección. Como se mencionó oportunamente, el empleo de la forma polimaltsada de las sales de Fe, tiene una biodisponibilidad semejante a la de las demás sales de hierro, con la ventaja de su mejor tolerancia gástrica, lo que sugiere su empleo de primera elección. En caso de no contar con ella, se pueden utilizar las demás sales de Fe, a dosis que proporcionen 4 a 6 mg/kg/d de hierro elemento, asociado al empleo de otras vitaminas, para favorecer su absorción intestinal. Como se puede pronosticar con seguridad que la respuesta hematológica será rápida en el déficit genuino de hierro, la transfusión sanguínea está indicada únicamente cuando la anemia es muy intensa, o cuando una infección sobreañadida puede dificultar la respuesta.

En el caso de la anemia aplásica, que afortunadamente es muy rara, pero que desafortunadamente requiere de manejos más sofisticados, así como del apoyo de medicina transfusional de hemoderivados, tanto para su manejo definitivo, como para satisfacer sus medidas de apoyo. Ya se describió, que en la actualidad, el manejo de elección para los pacientes con anemia aplásica, es el trasplante de médula ósea (29, 31), siempre y cuando tenga un donador relacionado HLA equilibrado. Esto ha hecho que a nivel mundial, hayan aumentado los centros

médicos que se han especializado en dicho procedimiento. Esto se ha debido, a la necesidad de recursos técnicos, insumos y personal médico especializado, que requiere este tipo de procedimiento. Para aquellos pacientes, que no cuentan con el recurso de donadores relacionados o HLA equilibrados, la terapia de inmunosupresión son el manejo de elección. En la actualidad, con el empleo de los protocolos modernos de esta terapia, aparentemente la respuesta y la sobrevida se ha mejorado notablemente, y el empleo reciente de los factores estimulantes de colonias recombinados, ofrece todavía mejores expectativas.

Aunado a las medidas específicas señaladas, en el manejo de la anemia aplásica, se emplea el apoyo a los pacientes con concentrados eritrocitarios y plaquetarios. El tiempo que requieren de dicho apoyo es variable, y básicamente depende del tiempo que tarde la médula ósea de los pacientes en volver a producir células sanguíneas. Aparentemente con el empleo de TMO, este tiempo es menor (31).

A pesar de ello, la anemia aplásica continua siendo una patología cuyo pronóstico al momento de su diagnóstico, continua siendo obscuro.

PRONOSTICO.

Tomando en cuenta que la principal causa de anemia en pediatría es la ferropénica, el pronóstico es bueno una vez identificada la causa y corregida. La respuesta clínica y hematológica que debe esperarse al aplicar el tratamiento con hierro es muy pronta. A las 12 a 24 hr de iniciado el tratamiento, comienza haber cambios bioquímicos a nivel intracelular eritrocitario, que es posible evidenciar mejoría clínica, con la desaparición de la irritabilidad y aumento del apetito. La reticulocitosis observable a las 48 hr de iniciado el manejo, es otro ejemplo de lo ya mencionado; y finalmente la elevación de las cifras de hemoglobina que siempre estará en relación inversa con el grado de anemia. Pueden llegarse a observar aumentos de hasta 0.5 gr/dl/24 hr.

Por otro lado, el pediatra ha de prevenir la anemia por deficiencia de Fe, poniendo especial atención a las condiciones que colocan a los niños en riesgo de desarrollar este padecimiento, como son las etapas de lactancia y adolescencia, los niños prematuros, los de bajo peso al nacimiento y los de nivel socioeconómico bajo. Entre las medidas necesarias para lograr esto se encuentran: fomentar la lactancia materna por lo menos hasta los 6 a 9 meses; iniciar la suplementación con Fe a más tardar a los 4 meses en los niños de término y a los 2 a los pretérmino; uso de fórmulas fortificadas con Fe; incluir alimentos ricos en Fe al inicio de la ablactación, tales como cereales fortificados, vegetales y jugos de frutas, posteriormente, incluir carnes rojas, pollo y pescado; limitar a un litro, la ingesta de leche a los niños que son alimentados con fórmulas.

Finalmente, merece especial atención el pronóstico correspondiente a los pacientes con anemia aplásica. En estudios recientes, se ha reportado haber alcanzado hasta un 80% de sobrevivencia de estos pacientes a 5 años; sobre todo con los que fueron sometidos a TMO. Pero desafortunadamente, la mortalidad por este padecimiento, continúa siendo elevada en comparación con la presentada por el resto de la población.

CONCLUSIONES.

Las anemias constituyen en la actualidad la principal consulta pediátrica, debida a un padecimiento hematológico. No constituye una entidad clínica específica, sino un signo de una enfermedad o proceso patológico subyacente. (1, 2). Se considera anemia a la disminución de la masa de células rojas o de la concentración de hemoglobina a menos de 2 desviaciones estándar por debajo del promedio normal para la población.

La anemia ferropénica es la causa más frecuente de anemia en todo el mundo y a todas las edades. Constituye un importante problema de salud pública a nivel mundial (2, 5, 6, 7). La población de estrato socioeconómico bajo, es la más afectada, teniendo una prevalencia de hasta un 20 a 30% (6). Los extremos de las edades pediátricas (lactantes y adolescentes), son afectados con mayor frecuencia, prevaleciendo en México hasta en un 28% de la población. Este tipo de anemia se caracteriza más por la limitación en la síntesis de Hb que por la limitación en la producción de glóbulos rojos (anemia hipocrómica). Para su manejo, es necesario, además del aumento en el aporte de este elemento con suplementos, la identificación de la causa que la estuvo determinando (falta de aporte o sangrado crónico). La utilización de sales de Fe, especialmente las formas polimaltosadas, son el manejo de elección para este tipo de patología, intentando proporcionar entre 4 a 6 mg/kg/d de hierro elemento para su corrección, se deja la transfusión de hemoderivados para los casos especiales (18).

De las causas más raras de anemia en la edad pediátrica, pero de gran importancia también por la alta mortalidad asociada, es la anemia aplásica. Esta se caracteriza por la disminución de 2 o más líneas celulares sanguíneas y por la presencia de una médula ósea hipoplásica (20). La incidencia mundial oscila entre 1-4 casos/millón de habitantes (23). Su patogenia continúa teniendo mucho misterio, pero se han identificado una serie de factores hereditarios, inmunológicos, infecciosos, químicos, etc., que juegan un papel importante en su presentación. El tratamiento ha mejorado notablemente la sobrevida de los pacientes, sobre todo los que son sometidos a TMO, pero también los que son manejados con terapia inmunosupresora en la actualidad gozan de buenos resultados (casi comparables con los del TMO). Se han reportado sobrevivencias de hasta 80% a largo plazo, pero desafortunadamente la mortalidad asociada con el padecimiento, sigue siendo mayor a la del resto de la población (32).

BIBLIOGRAFIA:

- 1.- Dorantes MS, Taboada RC. Anemias. En: Max Salas. Síndromes pediátricos, pp: 135-52. 4ª Ed. México. Interamericana McGraw-Hill. 1993.
- 2.- Taboada RC. Anemia ferropénica. En: Loredó AA. Medicina interna pediátrica, pp: 48-55. 3ª Ed. México. Interamericana McGraw-Hill. 1997.
- 3.- Guyton AC. Tratado de fisiología médica, pp: 42-50. 9ª Ed. México. Interamericana McGraw-Hill. 1996.
- 4.- The Harriet Lane Handbook. Hematología, p. 294. 14ª Ed. Madrid, España. Hartcourt Brace. 1996.
- 5.- Johnson-Spears MA, Yip R. Hemoglobin difference between black and white women with comparable iron status: justification for race-specific anemia criteria. *Am J Clin Nutr.* 1994; 60: 117-21.
- 6.- Bountry M, Needlman R. Use of diet history in the screening of iron deficiency. *Pediatrics.* 1996; 98: 1138-42.
- 7.- Eden AN, Mir MA. Iron deficiency in 1 to 3 year old children. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1997; 151: 986-8.
- 8.- Sotelo CN, Vázquez PE, Alcaráz OV, González OA, Guadalupe RJ, Chávez E. Evaluación clínica inicial en adolescentes con énfasis en la búsqueda de deficiencia de hierro e hipercolesterolemia. *Bol Med Hosp Inf Mex.* 1998; 66: 323-9.
- 9.- Moritz KM, Lim GB, Wintour EM. Developmental regulation of erythropoietin and erythropoiesis. *Am J Physiol.* 1997; 273: 1829-44.
- 10.- Kling PJ, Schmidt RL, Roberts RL, Widness JA. Serum erythropoietin levels during infancy: associations with erythropoiesis. *J Pediatr.* 1996; 128: 791-6.
- 11.- Christ ER, Cummings MH, Westwood NB, Sawyer BM, Pearson TC, Sönkensen PH and Russell-Jones DL. The importance of growth hormone in the regulation of erythropoiesis, red cell mass, and plasma volume in adults with growth hormone deficiency. *J Clin Endoc & Metab.* 1997; 82: 2985-90.
- 12.- Himes JH, Walker SP, Williams S, Bennett F and Grantham-McGregor SM. A method to estimate prevalence of iron deficiency and iron deficiency anemia in adolescent Jamaican girl. *Am J Clin Nutr.* 1997; 65: 831-6.
- 13.- Osky FA. The erythrocyte and its disorders. En: Nathan DG, Osky FA: Hematology of infancy and

childhood. Vol 4, Philadelphia. WB Saunders, 1993, pp. 346-53.

14.- Tepas JJ. Problems and solutions. En: Arensman MR. Pediatric trauma. Raven press, 1995, pp. 20-9.

15.- Tobin RJ, Wetzel CR. Choque. En: Rogers CM. Cuidados intensivos en pediatría. 2ª Ed. México, 1997. Interamericana McGraw-Hill, pp: 326-60.

16.- Van Iperen CE, Kraijenhagen RJ, Biema BH, Beguin Y, Marx JJM and Van de Wiel A. Iron metabolism and erythropoiesis after surgery. Br J Surg. 1998; 85: 41-5.

17.- Roldán CR. Síndrome anémico. En: Instituto Nacional de Pediatría: Pediatría médica. 1ª Ed. México, 1994. Trillas, pp. 117-8.

18.- Mackintosh W, Jacobs P, Response in serum ferritin and haemoglobin to iron therapy in blood donors. Am J Hematol. 1988; 27: 17-9.

19.-Rapetti MC, Donato H, de Galvagni A, Lubovitsky M, Lanzilotta M, Trepacka E y cols. Correction of iron deficiency with iron-fortified fluid whole cow's milk in children: results of pilot study. J Pediatr Hematol/Oncol. 1997; 19: 192-6.

20.- Pitcher LA, Hann IM, Evans JP, Veys P, Chessells JM, Webb DK. Improved prognosis for acquired aplastic anaemia. Arch Dis Child. 1999; 80: 158-62.

21.- Clausen N, Kreuger A, Salmi T, Storm-Mathiesen I, and Johanneson G. Severe aplastic anaemia in the Nordic countries: a population based study of incidence, presentation, course and outcome. Arch Dis Child. 1996; 74: 319-22.

22.- Pizzo RA. Pancitopenias. En: Berman RE y Kliegman RM. Nelson, Tratado de pediatría médica. 15ª Ed. México. 1996. Interamericana McGraw-Hill, pp. 1766-70.

23.- Issaragrisil S, Kaufman DW, Anderson T, Chansung K, Thamprasit T, Sirijirachai J y cols. Low drug attributability of aplastic anemia in Thailand. Blood. 1997; 89: 4034-9.

24.- Azimi P and Grossman M, Aplastic anemia in a cardiac transplant recipient. Pediatr Inf Dis J. 1996; 15: 1139-41.

25.- Sharma BC, Yachha SK, Mishra RM and Gupta D. Hypoplastic anemia associated with ulcerative colitis in a child. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1996; 23: 326-8.

26.- Agarwal BR, Gulvady A, Bhalla K, Dalvi R, and Currimbhoy ZE. Treatment of aplastic anemia in

- children with high dose methyl prednisolone. *Ind Pediatr.* 1995; 32: 1061-5.
- 27.- Speck B, Tichelli A, Widmer E, Harder F, Kissling M, Würsch A y cols. Splenectomy as an adjuvant measure in the treatment of severe aplastic anaemia. *Br J Haematol.* 1996; 92: 818-24.
- 28.- Brodsky RA, Sensenbrenner LL and Jones RJ. Complete remission in severe aplastic anemia after high-dose ciclophosphamide without bone marrow transplantation. *Blood.* 1996; 87: 491-4.
- 29.- Doney K, Leinsering W, Storb R and Appelbaum FR. Primary treatment of acquired aplastic anemia: outcomes with bone marrow transplantation and immunosuppressive therapy. *Ann Intern Med.* 1997; 126: 107-15.
- 30.-Hord JD, Gay JC, Withlock JA, Janco RL, Edwards JR, Greer JP y cols. Long-term granulocyte-macrophage colony stimulating factor and immunosuppressive in the treatment of acquired severe aplastic anemia. *J pediatr Hematol/Oncol.* 1995; 17: 140-4.
- 31.- Socié G, Stone JV, Wingard JR, Weisdorf D, Henslee-Downey PJ, Bredeson C y cols. Long term survival and late deaths after allogenic bone marrow transplantation. *N Engl J Med.* 1999; 341: 14-21.
- 32.- Cohen A, Rovelli A, Van-Lint MT, Uderzo C, Morchio A, Pezzini C y cols. Final Height of patients who underwent bone marrow transplantation during childhood. *Arch Dis Child.* 1996; 74: 437-40.
- 33.- De Boers AC, Oostdijk W and West-Sipman V. Final height and hormonal function after bone marrow transplantation in children. *J Pediatr.* 1996; 129: 544-50.
- 34.- Osky FA. Differential diagnosis of anemias. En: Nathan DG y Osky FA. *Hematology of infancy and childhood.* Vol 4. Philadelphia, WB Saunders. 1993, pp 346-53.