



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA

**"ANEMIA EN EL HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE
SONORA: PRINCIPALES CAUSAS, FACTORES DE RIESGO Y
SEGUIMIENTO"**

TESIS

QUE PRESENTA PARA OBTENER EL
DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE
PEDIATRIA

DRA. ELIZABETH ULLOA LOPEZ.

OCTUBRE 2005.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

PROCOLO DE INVESTIGACION

ANEMIA EN EL HIES: PRINCIPALES CAUSAS, FACTORES DE RIESGO Y SEGUIMIENTO.

Responsable:

**Dra. González Pérez María del Carmen (Adscrito al Servicio de Hematología)
Dr. Ulloa López Elizabeth (residente de 3er año de pediatría).**

Servicio de Hematología – Medicina Interna
Hospital Infantil del Estado de Sonora.

Hermosillo, Sonora.

Octubre 11 2005

DEDICATORIA

A Dios.....

por permitirme lograr todo lo que hasta ahora he hecho.

A mis padres y hermanos...

a quienes debo todo lo que soy.

A mis amigos.....

por todo su apoyo.

A mis maestros

*y a Usted Dra. Carmen González
de quien aprendí mucho.*

.....

ÍNDICE

	No. Pag.
RESUMEN	
ANTECEDENTES HISTÓRICOS	1
▪ MARCO TEÓRICO:	
INTERPRETACIÓN DE LA CITOMETRÍA HEMÁTICA	
ANEMIA. DEFINICIÓN.	
CLASIFICACIÓN	
ANEMIA MICROCÍTICA HETEROGÉNEA (DEFICIENCIA DE HIERRO)	
ANEMIA MICROCÍTICA HOMOGÉNEA (TALASEMIA)	
ANEMIA NORMOCÍTICA HETEROGÉNEA (DREPANOCÍTICA)	
ANEMIA NORMOCÍTICA HOMOGÉNEA (ESFEROCITOSIS)	
ANEMIA MACROCÍTICA HETEROGÉNEA (MEGALOBLÁSTICA, HEMOLÍTICA AUTOINMUNE).	
ANEMIA MACROCÍTICA HOMOGÉNEA (APLÁSICA)	
JUSTIFICACIÓN.	66
OBJETIVOS	67
▪ POBLACIÓN DE ESTUDIO	
CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN	69
MATERIAL Y MÉTODOS	70
▪ TIPO DE ESTUDIO	
▪ ASPECTOS ÉTICOS	
▪ DEFINICIONES OPERACIONALES	
RESULTADOS	75
CONCLUSIONES	80
GRÁFICAS Y TABLAS	82
BIBLIOGRAFÍA	89

ANEMIA EN EL HIES: PRINCIPALES CAUSAS, FACTORES DE RIESGO Y SEGUIMIENTO. Dra. Ulloa López Elizabeth *, González Pérez Carmen**

RESUMEN

Introducción: La anemia es un problema de salud pública a nivel mundial, que repercute en algún grado en el desarrollo del niño. Se define como un síndrome caracterizado por la disminución en las cifras de hemoglobina por debajo de los niveles considerados normales a determinada edad, sexo y altura sobre el nivel del mar.

Objetivo: Conocer las causas más frecuentes de anemias en nuestra población pediátrica HIES, clasificar las principales etiología por grupo de edad e identificar los principales factores de riesgo para el tipo carencial por deficiencia de hierro así como evaluar el seguimiento que se les da a los casos egresados con anemia.

Material y Métodos: Se incluyo a todo paciente de edad menor a 18 años, ambos sexos, que ingresaran al HIES en el período comprendido de Enero del 2001 al 31 de Mayo del 2005, que entre los diagnósticos de egreso se incluyera el de anemia. Se excluyo aquel que no contara con laboratorios completos, defunciones y anemia fisiológica.

Resultados: Encontramos que 81% de las causas de anemia son arregenerativas y un 10% regenerativas. Observándose una relación hombre mujer de 1.5:1. Las causas más frecuentes fueron secundarias a deficiencia de hierro 36%, infección 35% y anemia aplásica en 7%. La edad más frecuente fue menores de 30 meses con 65% seguido de los preescolares en un 22%, siendo lo esperado que en estos grupos predominara la deficiencia de hierro, mientras que en escolares fue la aplásica (21%) y en adolescente oncológica (29%).

Conclusiones: En nuestra población la anemia secundaria a procesos infecciosos es tan frecuente como la deficiencia de hierro, probablemente porque nuestro hospital sea de concentración. Es importante como pediatra recordar el dar aporte de hierro preventivo a los 6 meses en el R.N. término y a los 4 meses en el pretérmino. Se necesita realizar estrategias de estudio y seguimiento para estos pacientes ya que poco más del 47% abandona el seguimiento.

Palabra clave: HIES (Hospital Infantil del estado de Sonora)

ANTECEDENTES HISTORICOS

HEMATOPOYESIS

El sistema hematopoyético se caracteriza por el reciclaje constante de las células y por lo tanto, para mantener las poblaciones de leucocitos, plaquetas y eritrocitos, la reposición debe ser permanente. En respuesta de estímulos como hipoxia, hemorragia o infección, la producción de ciertos tipos celulares puede incrementar mucho. La posibilidad de expansión y la sensibilidad exquisita del tejido hematopoyético se atribuyen a las células madres y otros precursores capaces de auto replicarse y además diferenciarse en células maduras.

En 1924 se postulaba que las células sanguíneas derivaban de una sola clase de progenitores. En 1961 Till y Mc Culloch demostraron que las células aisladas podían crear focos de hematopoyesis en el bazo en ratones irradiados y que esas colonias exhibían diferenciación múltiple o pluripotencial (eritroide, mieloide, megacariocítica). Las investigaciones citogenéticas confirman el origen clonal de estas colonias provenientes de células únicas y se las llamo UFC-S (unidades formadoras de colonias esplénicas). Con estos trabajos se corrobora la existencia de células madres hematopoyéticas, las cuales son aquellas que pueden auto renovarse y formar otras destinadas a diferenciarse.

La célula más primitiva pluripotencial de la cual derivan los linfocitos, es la más primitiva en la jerarquía de los progenitores hematopoyéticos, la cual es capaz de diferenciarse en células mieloides, eritroides y megacariocíticas, y auto renovarse. Las propiedades que definen a la célula pluripotencial hematopoyética son su capacidad de autoduplicación, la que resulta en progenies con las mismas características de la célula pluripotencial hematopoyética primitiva, y la de dar origen a todos los elementos formes sanguíneos, que incluyen a los de la serie mieloide como los eritrocitos, granulocitos, monocitos y plaquetas, así como linfocitos y células plasmáticas de linaje linfoide. En cultivo, empleando células humanas de cordón umbilical, se ha establecido que el tiempo de autoduplicación de la célula pluripotencial hematopoyética es de aproximadamente 65hr, posee un solo núcleo, su apariencia es refractaria con citoplasma translúcido y tiene capacidad migratoria. (1)

La información relacionada con los mecanismos que regula la autoduplicación y el inicio de la diferenciación o compromiso de linaje de la célula pluripotencial hematopoyética es precaria. Algunas evidencias sugieren que los factores de crecimiento hematopoyético, en particular IL-3 e IL-6, son indispensables para iniciar la diferenciación de dicha célula, mientras que la autoduplicación es probablemente independiente de estos factores pero dependiente del microambiente inductivo

hematopoyético. Aproximadamente 21 días después de sembrada células de médula ósea humana, cultivadas en agar o metilcelulosa en presencia de factores de crecimiento y en condiciones óptimas, aparecen en el cultivo agregados celulares llamados colonias. Otras colonias, en mayor cuantía, están formadas por precursores granulocíticos, eritroides, monocíticos y megacariocíticos. El primer tipo de colonia representa a la UFC linfoide y mieloide (LM) y el segundo, a la descendencia de ésta, es decir, a la célula pluripotencial mieloide cuyo termino operativo es UFC-GEMM. (6)

Fig. 2.1 Representación esquemática de la hematopoyesis

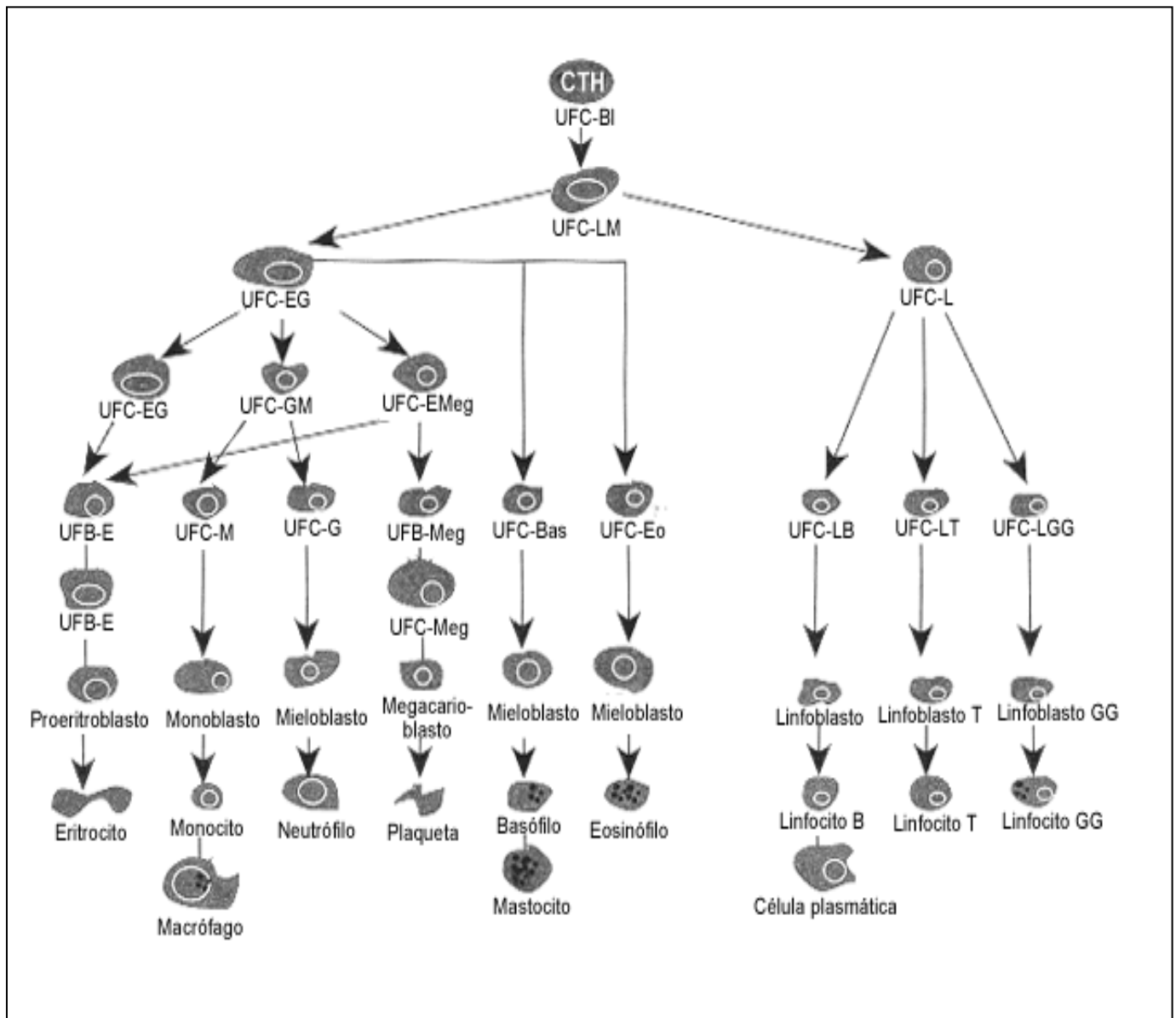


Fig. 2-1 Representación esquemática de la hematopoyesis. CTH = célula totipotencial hematopoyética; UFC= unidad formadora de colonias; UFB = unidad formadora de brotes; BL = blastos; LM = linfoide-mieloide; GEMM = granulocitos,eritrocitos,monocitos,megacariocitos; L = linfoide; EG = eritrocitos y granulocitos; GM = granulocitos y monocitos; EMeg = eritrocitos y megacariocitos; E = eritroide; M = monocitos; G = granulocitos; Meg = megacariocitos; Bas = basófilos; Eo = eosinófilos; LB = linfocitos B; LT= Linfocitos T; LGG = linfocitos grandes granulares. Tomado de Wintrobe's

Por morfología, la célula pluripotencial hematopoyética y las células que dan origen a la UFC-LM, UFC-GEMM y UFC-L son indistinguibles, cada una da origen a las distintas líneas celulares así la UFC-L por una serie de diferenciación da origen a los linfocitos y células plasmáticas; la UFC-GEMM da lugar a la líneas para eritrocitos, monocitos, neutrófilos, basófilos, eosinófilos y plaquetas. (2)

Durante la gestación la hematopoyesis comienza con las células madres del mesodermo, ya que en los primeros estadios se observan células madres multipotenciales y precursores eritroides comprometidos. Los precursores granulocíticos, UFC-GM, aparecen a las 5 semanas pero en ese momento la sangre no muestra progenie madura. Al principio las células eritroides (eritroblastos primitivos) se producen en el saco vitelino embrionario; son células nucleadas con considerable cantidad de paracromatina. A la semana 6 se produce la hematopoyesis hepática y después de las 10 semanas el saco vitelino deja de formar células eritroides. A las 12 semanas se registra eritropoyesis en el bazo fetal y a las 16 semanas se comprueba actividad medular. Así al concluir la gestación, la contribución hepática y esplénica es mínima y casi la totalidad de la eritropoyesis tiene lugar en la medula ósea.

Junto con la secuencia de desarrollo de la hematopoyesis en el saco vitelino, bazo, hígado y medula, las variedades de hemoglobina elaboradas se modifican, las primeras globulinas poseen cadenas polipeptídicas distintivas denominadas E y Z. La porción proteica de la hemoglobina tipo I de Gower esta integrada por dos pares de estas cadenas de globina; cuando comienza la síntesis de cadenas alfa se detecta hemoglobina tipo II de Gower en el saco vitelino. Las células hepáticas, esplénicas y medulares producen hemoglobina fetal, en la sangre de cordón también se identifica hemoglobina. A las 11 semanas de gestación se observan hemoglobina del adulto, pero la síntesis de la hemoglobina A recién es apreciable en las últimas 6 semanas. En el momento del nacimiento el reemplazo de las cadenas alfa por B es casi completo.

Los procesos reguladores de la producción eritroide fetal no son del todo claros; sin embargo, la hepatectomía parcial deprime la generación de células eritroides, indicándose así que durante la vida fetal la fuente de control mas importante es el hígado, ya que se vio que con la nefrectomía altera poco la reacción fetal a la hemorragia.

En la etapa embrionaria no se identifican neutrófilos y megacariocitos maduros; a las 12 semanas se demuestran megacariocitos circulantes y a las 16 semanas neutrófilos maduros. El desarrollo del sistema granulocítico sigue siendo más tardío que el eritroide y el monto de neutrófilos maduros almacenados en la médula fetal es muy inferior a la de los adultos. Esta reserva escasa podría contribuir a la susceptibilidad inusual del recién nacido a la sepsis bacteriana; a causa de esta limitación, los recién nacidos con infecciones bacterianas podrían experimentar neutropenia en vez de neutrofilia como el adulto. (1)

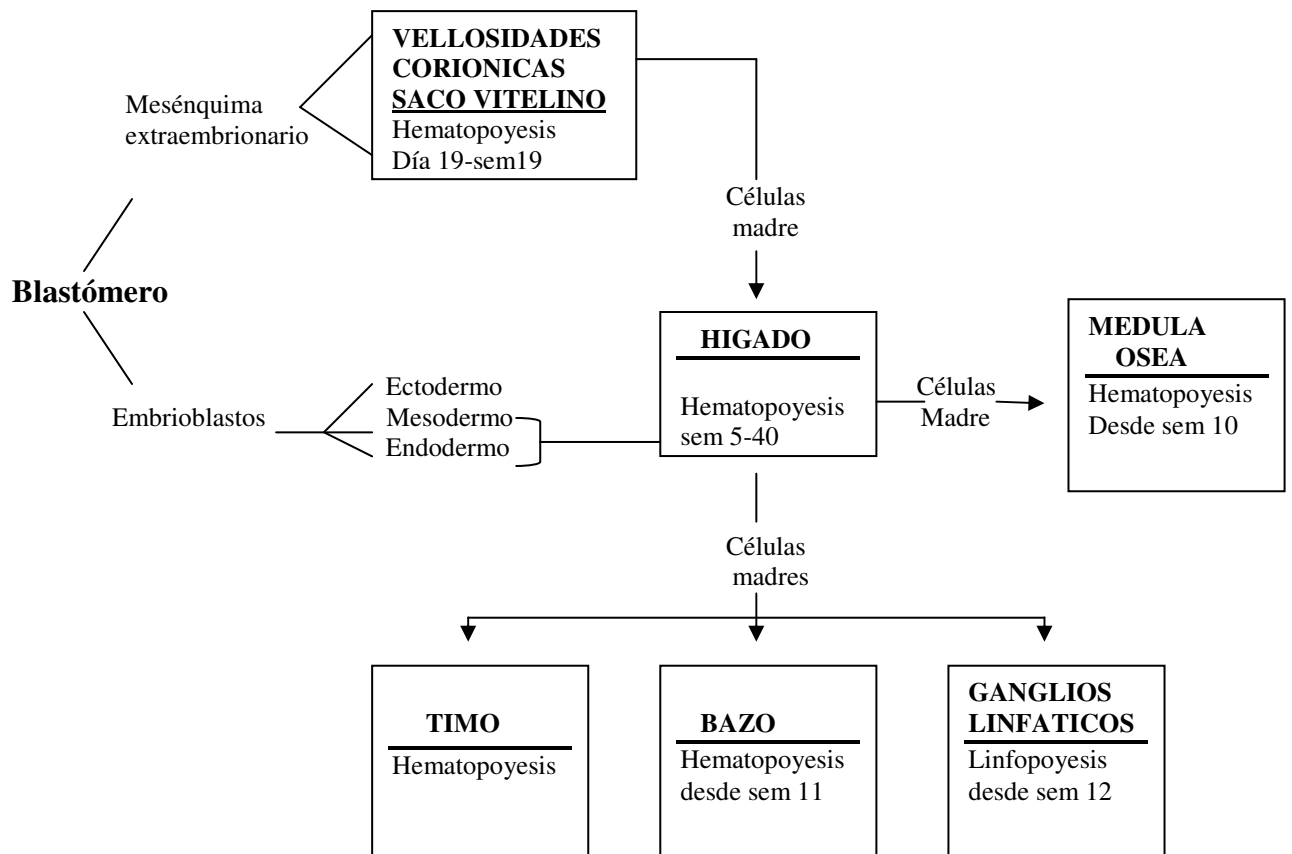


Figura 2.2. Desplazamiento presuntivo de las células madre hematopoyéticas y localización de la actividad en diferentes estadios evolutivos (recuadros). Las flechas señalan el flujo eventual de células madre desde las estructuras extraembrionarias hacia los órganos fetales. (Modificado de Kelemen E et al: Atlas of Human Hemopoietic Development. Berling, Springer 1979.)

Hematopoyesis prenatal

La hematopoyesis prenatal puede dividirse en tres estadios anatómicos: mesoblástico, hepático y mieloide. En el primero se advierten grupos de células mesenquimáticas en estructuras extraembrionarias que entre los días 16 y 19 dan origen a la primera generación de células hematopoyéticas; estos islotes sanguíneos consisten en células externas que forman una trama de endotelio vascular e internas que quedan libres en la luz vascular y se convierten en hematocitoblastos y normoblastos primitivos. Los primeros son grandes, muy basofílicos y se supone que constituyen las células madre

embrionarias. Los últimos pueden tener aspecto megaloblástico y contener concentraciones variables de hemoglobina.

Alrededor de las semanas 6 de gestación, la producción vitelina y coriónica de glóbulos rojos empieza a declinar para dar lugar a la hepática. A las 10 a 12 semanas, la hematopoyesis extraembrionaria desaparece por completo. Durante el tercero y quinto mes los precursores eritroides alcanzan a cerca del 50% de las células nucleadas del hígado. Al final del tercer mes el timo posee una corteza rica en linfocitos. Continúa hasta la infancia como principal estructura linfopoyética. A las 12 a 14 semanas se identifican islotes de normoblastos y megacariocitos en el bazo. La linfopoyesis comienza poco después, generando la pulpa blanca. También en este tiempo los linfocitos y células madres basofílicas forman “nódulos” linfáticos que luego se agrandan para convertirse en ganglios linfáticos.

La fase final de la hematopoyesis tiene lugar en la médula ósea, se registra en algunos huesos largos ya a las 10 semanas, pero en la mayoría se comprueba al concluir las 12 semanas. A las 30 semanas se documentan todas las series y la celularidad se aproxima al 100%.

Se postula que las células madres hematopoyéticas pluripotenciales migran desde las áreas extraembrionarias hacia las vísceras embrionarias y luego la médula ósea fetal.

Hematopoyesis medular

En los lactantes y niños se comprueba hematopoyesis activa en la mayoría de los espacios medulares incluyendo los huesos largos dístales, mientras que en los adultos se limita a las vértebras y costillas, esternón, pelvis, escápulas, cráneo y extremos proximales del húmero y el fémur. Cuando la hematopoyesis aumenta, como ocurre en la anemia hemolítica o la irradiación del esqueleto axial, la actividad puede extenderse a los segmentos dístales de los miembros.

Hematopoyesis extramedular

Durante la vida intrauterina la hematopoyesis es esquelética y extraesquelética, pero al nacer es solo esquelética.

Eritropoyesis: La eritropoyesis extraembrionaria está supeditada a la interacción celular y no parece recibir influencia de la eritropoyetina. Mientras que en las etapas hepáticas y mieloide de la eritropoyesis depende cada vez más de esta hormona. La eritropoyetina en sangre y orina se eleva con la edad gestacional y al término alcanza valores que superan a la del adulto. Su importancia fisiológica se refleja en la capacidad de los anticuerpos anti-eritropoyetínicos para detener por completo la eritropoyesis en los fetos animales. En contraste con la situación postnatal el riñón fetal no es el principal productor de eritropoyetina. Así pues se ha visto que en los fetos con agenesia renal bilateral la eritropoyesis es normal, por otra parte la hepatectomía parcial deprime mucho la reacción eritropoyetínica fetal; por tanto la mayoría de las pruebas favorece que el hígado como mayor fuente de eritropoyetina, sin embargo parece ser que las glándulas submaxilares también podrían ser importantes.

La vida media de las células megaloblásticas originadas en el saco vitelino es bastante breve; al final del tercer mes de gestación ya no se identifican. La supervivencia de los glóbulos rojos fetales también es menor que la de los postnatales. (1)

ERITROCITOS MADUROS

En 1674, el microscopista holandés Leeuwenhoek fue el primero en descubrir con precisión los eritrocitos pero es probable que fueran descubiertos 16 años antes por Swammerdam, quién los denominó “*glóbulos rojizos*”. En 1665, Malpighi los confundió con corpúsculos adiposos “*semejantes a un rosario de coral rojo*”, y durante muchos años se pensó que carecían de importancia.

Cien años más tarde Hewson comprobó que en realidad estas partículas eran discos planos y no glóbulos, y sugirió que “deben de ser de gran utilidad” para la economía. En el siglo XVII Lemery demostró la presencia de hierro en la sangre, pero en 1851 Funke aisló la hemoglobina en forma cristalina. Sin embargo, el significado funcional de los eritrocitos solo se apreció cuando Hoppe-Seyler comprobó que la hemoglobina era capaz de captar y liberar oxígeno.

Características estructurales: El Eritrocito maduro es una célula especializada, que por carecer de organelos citoplasmáticos como el núcleo, mitocondrias o los ribosomas no pueden sintetizar proteínas, llevar a cabo reacciones oxidativas mitocondriales ni experimentar mitosis. Más del 95% de las proteínas plasmáticas corresponde al transporte de oxígeno, la hemoglobina. El resto incluye a las enzimas esenciales y al mantenimiento de la hemoglobina en estado reducido funcional. (3)

FORMA

El eritrocito en reposo tiene forma de esfera aplanada, a menudo denominado disco bicóncavo, son circulares, con un diámetro de 7 a 8 μ y un área pálida central que corresponde a las regiones deprimidas. La configuración discoide es muy adecuada para la función eritrocitaria.

El disco bicóncavo es más ó menos deformable que la esfera y en consecuencia puede sufrir los cambios necesarios para desplazarse de la microcirculación. El movimiento de los glóbulos rojos se orienta en dirección del flujo sanguíneo, observándose que el lado que avanza se aguza y el posterior se redondea, esta deformación le permite atravesar vasos de 4 μ de diámetro mayor.



Fig. 3 Eritrocitos maduros normales con microscopio electrónico de barrido (Dr. Wallace N. Jeseen)

Varias hipótesis intentan explicar cómo la célula mantiene la configuración bicóncava, de los factores que se mencionan son:

- 1) Las fuerzas elásticas de la membrana

- 2) La tensión superficial
- 3) La fuerzas eléctricas de la superficie de la membrana
- 4) Las presiones osmótica o hidrostática

La resistencia a la flexión pero no al deslizamiento de la membrana eritrocitaria se atribuye, por lo menos en parte, a su doble capa de fosfolípidos. El citóesqueleto integrado por una red proteica de tipo gel sin duda contribuye a la energía de incurvación necesaria para asumir la forma bicóncava y a la estabilidad de la membrana. Las alteraciones de las proteínas estructurales determinan los glóbulos rojos anormales como los esferocitos y eliptocitos. Además las proteínas incorporadas a la superficie externa del eritrocito, en especial la albúmina, también podría desempeñar algún papel en la preservación de la forma normal y sus cambios en ciertas condiciones.

El eritrocito es llamativo por su capacidad para mantener la integridad de la membrana y al mismo tiempo mostrar deformabilidad extrema en circunstancias fisiológicas. Sin experimentar gran remodelado, la membrana soporta un estrés de deslizamiento acentuado, elongación y plegamiento rápidos en la microcirculación y deformación cuando los glóbulos rojos atraviesan las fenestraciones pequeñas del bazo, por tanto la elasticidad y la viscosidad de la membrana son cruciales para la deformabilidad.

Existen tres situaciones en las cuales los eritrocitos se tornan esféricos; a) la tumefacción osmótica (hipotónica), esta se observa cuando un eritrocito es suspendido en soluciones hipotónicas, la célula adquiere agua y se hincha adoptando la forma esférica. b) la transformación en discocitos-equinocitos, dada cuando se agota el adenosintrifosfato (ATP) intracelular, el contenido de calcio se eleva, provocando así una transformación reversible de los eritrocitos en fibroequinocitos especulados y c) la conversión en discocitos-estomatocitos se produce cuando los glóbulos rojos se exponen a un pH bajo, así las células pierden la indentación de un lado y la depresión opuesta se acentúa, creando un lazo y luego una taza. Hasta cierto punto los tres tipos de modificación son reversibles. (3)

DIMENSIONES

Los estudios laboriosos de Price-Jones definieron un diámetro normal promedio de 7.2 a 7.4. Los valores promedio del volumen corpuscular medio son de 80 a 91 fl.

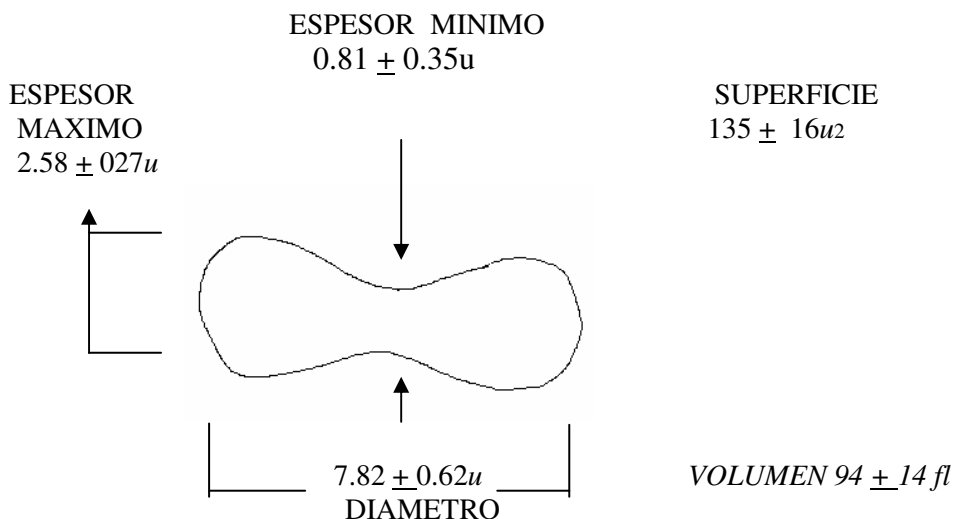


Fig. 3.1 Dimensiones de un corte transversal de un eritrocito en solución isotónica. Los valores corresponden a las medidas ± 1 DS.

Las variaciones del tamaño se documentan con una curva de distribución de los volúmenes eritrocitarios generados por un conteo Coulter, en este se encontró que el 95% de los glóbulos rojos es de 60 a 120 fl.

MEMBRANA Y CITOESQUELETO ERITROCITARIOS

El elemento principal de la estructura de la membrana es una matriz integrada por dos capas de fosfolípidos. Las moléculas se orientan con los grupos no polares enfrentados, formando interacciones hidrófobas. Los grupos hidrófilos se dirigen hacia fuera donde interactúan con el medio acuoso de las superficies citoplasmática y plasmática. Las dos capas de lípidos pueden considerarse como una solución viscosa bidimensional. En este mar de lípidos flotan proteínas globulares, algunas que ingresan en su totalidad y otras solo en parte, quedando expuestas en una cara. Ciertas proteínas podrían interactuar con otras citoplasmáticas periféricas para constituir el citoesqueleto.

Composición química de la membrana:

Gran parte de lo que se sabe acerca de las membranas eritrocitarias proviene de los estudios de la porción insoluble de la célula que queda después de la hemólisis. Este material constituye el estroma (o si la membrana permanece intacta, el “fantasma” de los glóbulos rojos) y consiste sobre todo en componentes de la membrana. De 0.1 litro de eritrocitos puede extraerse 230 a 300 mg de estroma; de las cuales pueden extraerse 52% de proteínas, 40% de lípidos y 8% de hidratos de carbono por peso.

Lípidos

Casi todos los lípidos del eritrocito se localizan en la membrana. En general predominan los fosfolípidos o el colesterol no esterificado presentes en cantidades casi equimolares. La mayor parte de los fosfolípidos esta representada por cuatro clases de compuestos: Fosfatidilcolina (lecitina), fosfatidiletanolamina (cefalina), esfingomiélna, y fosfatidilserina. Todos cuentan con dos cadenas laterales de ácidos grasos, excepto la esfingomiélna que posee una.

La distribución de los fosfolípidos en las dos capas lipídicas de la membrana es asimétrica. El 80% de los aminofosfátidos (fosfatidiletanolamina y fosfatidilserina) se ubican en la hoja interna (citoplasmática), mientras que los que contienen colina (fosfatidilcolina y esfingomiélna) se disponen en la externa.

La movilidad de los lípidos y la deformabilidad de la membrana también podrían recibir la influencia de los ácidos grasos, que tampoco son iguales en las dos capas. Casi la mitad de los ácidos grasos son insaturados; sin embargo, estos y en particular las cadenas acilo insaturadas con cuatro o más puentes dobles son excesivos en los fosfolípidos de la hoja interna, la fosfatidiletanolamina y la fosfatidilserina, mientras la fosfatidilcolina que predomina en la externa, cuenta con la mayor parte de los ácidos grasos saturados de cadena corta.

Las membranas con mayor contenido de esfingomiélna son menos fluidas que aquellas con mayor proporción de lecitina. Los lípidos neutros del eritrocito están representados casi en su totalidad por el colesterol libre no esterificado, es difícil determinar su distribución en las dos capas de la membrana, pero se sugiere que la mayor concentración se encuentra en la hoja externa; así pues el colesterol ejerce un efecto

acentuado sobre la fluidez de la membrana. Interactúa con los fosfolípidos para formar un “estado de gel intermedio”. Por lo tanto, en comparación con las membranas fosfolípidas puras, las que contienen colesterol son menos fluidas (más viscosas). Los niveles exagerados de colesterol distorsionan la configuración eritrocitaria; aparecen espículas inusuales, la deformabilidad disminuye y las células se destruyen en el bazo.

El eritrocito maduro es inestable y no puede sintetizar lípidos de novo; en consecuencia, cualquier pérdida debe compensarse por renovación a través del intercambio con el plasma. Las vías más importantes desde el punto de vista cuantitativo son las que transfieren el colesterol y la fosfatidilcolina (lecitina) de las lipoproteínas plasmáticas a los glóbulos rojos. Las tasas dependen de las concentraciones plasmáticas y eritrocitarias de estos lípidos, y reciben influencia indirecta de la enzima que esterifica el colesterol en el plasma, la lecitina-colesterol aciltransferasa (LCAT). Esta cataliza la reacción en la cual un ácido graso en la posición 2 de la lecitina pasa al colesterol libre, formando colesterol éster y lisolecitina. Ninguno de los dos productos puede ingresar en la membrana. Así un déficit de LCAT el colesterol y la lecitina de la membrana aumentan y los eritrocitos tienen forma de blanco al tiro.

Proteínas

Era difícil estudiar las proteínas de la membrana, pero se desarrollaron métodos para separarlas de los lípidos y solubilizarlas sin destruir su estructura básica. Las proteínas extraídas de la membrana o el estroma pueden fraccionarse y analizarse con bastante precisión por electroforesis en geles de poliacrilamida (EGPA). Las proteínas de la membrana pueden clasificarse en base a su coloración con agentes ligadores de proteínas o específicos para carbohidratos, o según su relación con la membrana o sus funciones. Una categorización común incluye a las proteínas de membrana integrales y periféricas. Las integrales suelen ser globulares y antipáticas en su configuración plegada tridimensional poseen dominios hidrófobos e hidrófilos netos.

Todas las proteínas PAS positivas son integrales, se denominan glucoforinas o sialoglucoproteínas; la glucoforina A es la proteína principal de las membranas eritrocitarias. El número de copias por glóbulo rojo es de 0,5 a 1×10^6 y representa alrededor del 85% de las proteínas PAS positivas. La glucoforina A presta fijación a varios patógenos como el *Haemophilus influenzae* y el *Plasmodium falciparum*.

Las proteínas Rh también son componentes integrales importantes de la membrana. Aunque sólo está presente en 100.000 copias por célula, sin duda son críticas porque su ausencia total, como ocurre en el síndrome del Rh nulo, determina defectos eritrocitarios múltiples y anemia hemolítica leve.

Las proteínas más abundantes son las que constituyen el complejo citoesquelético espectrina-actina, alcanzan hasta el 35% de las proteínas totales de la membrana. El complejo incluye a las cadenas polipeptídicas grandes de espectrina alfa y beta (bandas 1 y 2 en la electroforesis) y otra más pequeña que corresponde a la banda 5 (actina eritrocitaria). El estudio del citoesqueleto eritrocitario reveló que las estructuras con espectrina similar no sólo son fundamentales para preservar la integridad del eritrocito ante estrés de deslizamiento y función. Las moléculas de espectrina son grandes, cilíndricas y con el auxilio de otras proteínas citoesqueléticas configuran una trama bidimensional. Las dos formas son homologas y constan de 106 aminoácidos, pero codificados por genes que se sitúan en distintos cromosomas. Las moléculas de espectrina alfa y beta crean heterodímeros por alineación en pares antiparalelos, para unirse cabeza a cabeza y formar tetrámeros; así interactúan con otras proteínas se incorporan a la red citoesquelética. La banda 5 como la actina de las células musculares

esqueléticas, la eritrocitaria puede formar polímetros de filamentos largos y estimular la actividad de la ATPasa de miosina. Se sabe que éstos se vinculan con los tetrámeros de espectrina a través de los extremos C-terminal de la cadena alfa y N-terminal de la cadena B. Otras proteínas, además de la actina y espectrina, desempeñarían un papel crucial en la estabilidad de la membrana y la preservación de la configuración celular.

Las carencias o alteraciones de alguna de estas proteínas afectan la configuración de los glóbulos rojos y la estabilidad y rigidez de la membrana, y provocan anemias hemolíticas. Es así que la eliptocitosis, esferocitosis, piropoiquilocitosis resultan de diversos defectos de la espectrina, ankirina, proteína 4.1 y glucoforina C.

Existen enzimas y proteínas de transporte integrales o periféricas, por lo menos 50 enzimas se encuentran vinculadas con la membrana eritrocitaria, algunas se encuentran libres en el citoplasma y asociadas a la membrana. Su función abarca desde la facilitación del transporte de distintas moléculas necesarias para el glóbulo rojo hasta la intervención en la producción y utilización de energía derivada del metabolismo de la glucosa. (3)

HEMOGLOBINA Y FUNCION ERITROCITARIA

Una de las funciones vitales de los glóbulos rojos es su participación en el intercambio gaseoso, oxígeno y dióxido de carbono, entre los pulmones y los tejidos. La proteína transportadora de oxígeno, la hemoglobina, es fundamental para este mecanismo. Es el principal componente del citoplasma eritrocitario y constituye casi el 90% del peso seco de las células maduras. En el individuo en reposo se consumen alrededor de 250ml de oxígeno y se generan 200 ml de dióxido de carbono por minuto. Durante el ejercicio estas cifras se incrementan 10 veces.

Para operar como medio primario de intercambio de oxígeno y dióxido de carbono la hemoglobina debe satisfacer los cuatro requerimientos propuestos por Barcroft:

- Ser capaz de transportar montos considerables de oxígeno
- Ser muy soluble
- Captar y descargar oxígeno a presiones apropiadas
- Ser un buen amortiguador

HEMOGLOBINA Y VARIANTES NORMALES

La hemoglobina es una proteína conjugada con un peso molecular cercano a 64.500. La molécula es casi esférica, con un diámetro máximo de 6,4 nm. La molécula de Hb está compuesta por cuatro porciones diferentes (tetrámero):

- 1) Un componente proteico llamado **globina** compuesto por cuatro cadenas polipeptídicas que son dos pares (dímeros) y cada par posee idéntica estructura primaria. Cada una de estas tiene adosado un grupo prostético muy coloreado, el hem
- 2) Cuatro moléculas de **protoporfirina IX**.
- 3) Cuatro átomos de **hierro** en estado ferroso que, combinados con protoporfirina IX, forman las cuatro moléculas de **hem**.
- 4) Una molécula de **2-3 difosfoglicerato**, (2-3DPG) ubicada en el centro de la unidad Hb.(1,3)

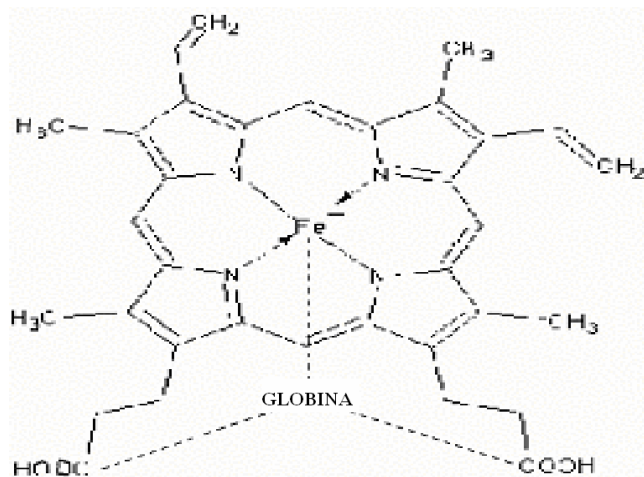


Fig.4 Estructura química del hem y su unión con la globina para formar hemoglobina

El 90% de la hemoglobina del adulto es **A** (Hb A), su estructura se designa como $\alpha^2\beta^2$, para indicar que posee dos cadenas de globina alfa y dos beta. No obstante los glóbulos rojos revelan también otras hemoglobinas. Algunas como la HbA2 y la HbF, contienen distintas cadenas proteicas codificadas por genes diferentes, mientras que otras como la Hb A1c se debe a modificaciones de la Hb A ocurridas después de la traducción. La expresión exagerada de hemoglobinas “menores” puede resultar de factores genéticos o acumulación de metabolitos o toxinas ambientales.

Las proporciones de los diferentes tipos de hemoglobinas dependen de la edad del individuo, así la hemoglobina fetal o Hb F predomina durante la vida intrauterina y el período postnatal. Durante el primer año de vida se reemplaza de manera gradual con Hb A y en el adulto es ínfima. La Hb A2 puede aislarse en el feto y se incrementa después del nacimiento, pero sólo alcanza al 2-3% en el adulto.

Las hemoglobinas Gower I, Gower II y Pórtland son embrionarias y sólo se detectan durante el primer trimestre de gestación. La Gower II es la más importante, alcanza al 50-60% de la hemoglobina embrionaria: los niveles de las otras dos son mínimos y en general acompañan a la alfa talasemia grave.

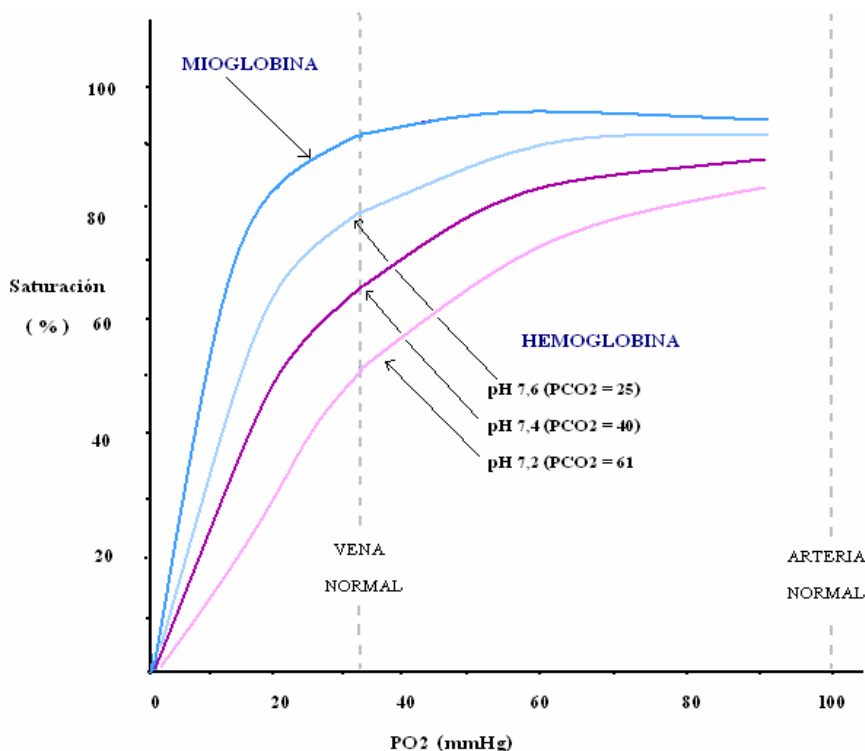
En el cuarto mes de embarazo se sintetizan las cadenas alfa y gamma, que al combinarse forman la Hb F (fetal: $\alpha^2\gamma^2$) que predomina en esa época de la gestación. Las Hb embrionarias disminuyen hasta desaparecer en la época del nacimiento. La hemoglobina fetal tiene dos cadenas alfas idénticas a las del adulto y dos gamas homólogas a las β normales. La HbA2 posee un par de cadenas alfa y otro delta ($\alpha^2\delta^2$). Al nacer la Hb F representa 80%, aproximadamente, de la totalidad de Hb, y el 20% restante lo forma la Hb A1 o A (adulto) y la Hb A2. Cerca de los 12 meses de edad prácticamente toda la Hb se encuentra en su forma adulta ($\alpha^2\beta^2$), integrando el 97% de la hemoglobina durante el resto de la vida. La Hb A2 contribuye al 2% y el remanente es Hb F.

Las variantes adquiridas de la hemoglobina resultan de modificaciones de la molécula de globina, a menudo por agregado de un componente al extremo N-terminal de la cadena β .

La variante adquirida mejor caracterizada es la Hb A1c, que suele ser el 3.5% en los sujetos normales y puede duplicarse o triplicarse en los diabéticos. La Hb A1c surge por

glucosilación no enzimática de la HbA. Una molécula de glucosa forma una base Schiff con el extremo N-terminal de la cadena β y experimenta reorganización Amadori a contamina estable, 1 –amino, 1 –desoxi, 1 –fructosa. (1,4)

CURVA DE DISOCIACION DE HEMOGLOBINA



Las características de la curva se vinculan en parte con las propiedades de la hemoglobina en sí y en parte con el medio eritrocitario; los principales factores que afectan la afinidad por el oxígeno son el pH, la temperatura y la concentración de 2,3-difosfoglicerato (2-3-DPG). La afinidad de la hemoglobina por el oxígeno se expresa en términos de la tensión de oxígeno en que se produce saturación del 50%, la P50. Cuando la afinidad por el oxígeno aumenta, la curva de disociación se desplaza hacia la izquierda y la P50 disminuye, mientras que si la afinidad se reduce, la curva se moviliza hacia la derecha y la P50 se eleva.

La modificación de la afinidad por el oxígeno de acuerdo con el pH es el *efecto Bohr*, la afinidad declina a medida que la acidez asciende. Como los tejidos son bastantes ricos en dióxido de carbono y la anhidrasa carbónica convierte con celeridad el CO2 en ácido carbónico, el pH es más bajo que en la sangre arterial; en consecuencia, el efecto Bohr facilita la transferencia de oxígeno a los tejidos. En los pulmones a medida que se capta oxígeno y se libera dióxido de carbono, el pH se eleva y la curva de disociación se desplaza hacia la izquierda. Este evento llamado Bohr alcalino, acrecienta la afinidad de la hemoglobina y promueve la incorporación máxima de oxígeno.

Otro factor relevante que influye en la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno es la concentración de compuestos fosforilados, en particular 2,3-DPG, que en los eritrocitos es el predominante. El efecto más destacado de este compuesto, es el que ejerce sobre

la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno. La Hb A desoxigenada puede ligar 2,3 DPG con una relación molar 1:1, fenómeno que reduce la afinidad y acrecienta el aporte de oxígeno a los tejidos. La mayor afinidad de la hemoglobina fetal parece vincularse con su menor capacidad para fijar 2,3-DPG.

Las variaciones del 2,3-DPG desempeñan un papel relevante en la adaptación a la hipoxia. En algunas situaciones asociadas a la hipoxemia el 2,3-DPG eritrocitario aumenta, la afinidad por el oxígeno declina y el aporte a los tejidos se facilita, como ocurre en la exposición a grandes alturas. (3)

INTERPRETACION DE LA CITOMETRIA HEMÁTICA EN LA SERIE ROJA

El término de citometría hemática parece ser el más adecuado para referirse a la medición de las células de la sangre (*bitos* = célula, *metros*= medida, *haema*, *haematos* = sangre). El clásico término de biometría hemática (*bios*= vida, *metros* = medida) es incorrecto en tanto que el estudio no se refiere a la medida de la vida, por lo que debiera abandonarse. Si bien el término de citometría hemática (CH) es el que mejor describe al estudio de laboratorio destinado a informar sobre el número y las características de las células de la sangre. La interpretación correcta de la CH supone el análisis detallado de cada uno de los datos que informa, los cuales pueden dividirse en tres grupos: datos de la serie roja, de la serie blanca y de la serie trombocítica. Idealmente, la medición de todos los parámetros e índices eritrocíticos debe hacerse empleando contadores de partículas por citometría de flujo. (5)

Los datos que la CH informa para la serie roja son los siguientes:

Hemoglobina (Hb). La Hb se mide en gramos de esta proteína por unidad de volumen. Este parámetro debe ser el único a emplear para definir si hay o no anemia, es decir, sólo si las cifras de hemoglobina son inferiores a los valores normales puede asegurarse que existe anemia. Las cifras “normales” o “de referencia” de la hemoglobina son variables y dependen de: edad, sexo y altura sobre el nivel del mar. A la altura de la ciudad de México (2 240 m sobre el nivel del mar), las cifras inferiores normales de hemoglobina en niños normales son de 12.4 a 16.5 g/dl para mujeres y de 14.5 a 19.5 g/dl para varones. Las cuantificaciones de Hb inferiores a las mencionadas permiten establecer el diagnóstico de anemia.

Hematócrito (Hct). Se mide en porcentaje (%) y representa la proporción de eritrocitos en el total de la sangre. Este parámetro no debe emplearse para establecer la existencia de anemia. Los valores normales del Hct dependen también del sexo, de la edad, y altura del sitio de residencia. A nivel de la ciudad de México, el hematocrito de referencia oscila entre el 40 y 50% para mujeres y entre 45 y 55% para varones. Este parámetro eritrocítico no se mide directamente con los citómetros de flujo, sino que se calcula a partir de la medición del número de eritrocitos y del volumen globular medio; por lo tanto, es un parámetro eritrocítico con **menor precisión** y exactitud que los otros dos (Hb y GR).

Número de glóbulos rojos (GR). Se mide en millones por microlitro (millones/ μ l). Su valor normal depende también de los factores señalados para los otros dos parámetros eritrocíticos (Hb y Hct). Para la altura del altiplano mexicano, los valores de referencia en niños son: varones 5.3 a 6.3 millones/ul; mujeres 4.1 a 5.7 millones/ul. El empleo actual de contadores de partículas por citometría de flujo permite calcular con gran exactitud este parámetro eritrocítico. Cuando no se cuenta con citómetro de flujo para hacer la medición del número de GR, es preferible no proporcionar este dato el margen de error tan grande de la cuantificación con métodos manuales.

Volumen globular medio (VGM). Se mide en femtolitros (fl) o micras cúbicas. Este índice eritrocítico, medido directamente con citometría de flujo, es de gran valor en el esclarecimiento de la causa de una anemia. Los valores del VGM permiten saber si una anemia es macrocítica (VGM mayor a los límites normales) o microcítica (VGM menor a los límites normales) que en nuestro medio es de 80 a 100 fl. Cuando no se cuenta con citómetros de flujo es preferible no dar crédito al valor del VGM, que se calcula por el cociente entre el Hto multiplicado por 10 y el número de GR en millones.

Hemoglobina corpuscular media (HCM). Se expresa en pico gramos (PG) y representa la cantidad promedio de hemoglobina en cada eritrocito. Los citómetros de flujo determinan este índice dividiendo la HB entre un número de GR y multiplicando el cociente por 10. En virtud de que este índice se calcula a partir de datos obtenidos directamente de la citometría de flujo, se trata de un índice muy confiable. Los valores de referencia en nuestro medio para la HCM son de 24 a 34 PG. Este índice debe ser el único que se emplee para referirse a la cantidad de hemoglobina contenida en cada eritrocito, es decir, se hablará de hipocromía y normocromía cuando el valor del HCM sea subnormal o normal, respectivamente.

Concentración media de hemoglobina globular (CmHb). Este índice eritrocítico, medido como porcentaje (%), se determina dividiendo la Hb multiplicada por 100 entre el Hct. Como el Hct es un parámetro eritrocítico calculado a partir del GR y del VGM con los citómetros de flujo, CmHb es un dato de referencia menos útil e inexacto. Los valores de referencia de CmHb son de 32 a 34% para varones y de 30 a 34% para mujeres (en altiplano de México). (4,5,7)

Amplitud de distribución eritrocitaria (ADE). Se mide como porcentaje (%) y sólo puede calcularse con citómetros de flujo que hacen histogramas de distribución de frecuencias de los volúmenes eritrocíticos. El equipo hace una curva de distribución del tamaño (VGM) de los eritrocitos, donde grafica en las abscisas el VGM medido en femtolitros y las ordenadas la frecuencia relativa de los volúmenes, expresada en por ciento. El CV-VGM es, aproximadamente, de 12 a 13% en condiciones normales. (5,8)

Cuenta corregida de reticulocitos (CCR). Se expresa como porcentaje (%) y se refiere a la proporción porcentual de células rojas inmaduras, recientemente desprovistas del núcleo, que han sido emitidas a la sangre periférica prematuramente por la médula ósea. Se denominan reticulocitos porque al teñir los glóbulos rojos con tinciones especiales, los restos de ácidos nucleicos se disponen en el citoplasma a manera de red. La CCR se calcula de la siguiente manera $CCR = CR (\%) \times \frac{\text{Hematocrito del paciente}}{45}$. Donde

CR(%) es la cuenta porcentual de reticulocitos en un extendido de sangre periférica. La CCR constituye un índice indirecto de la magnitud de la eritropoyesis en la médula

ósea. Cuando la velocidad de producción de los glóbulos rojos incrementa, la velocidad de producción de los mismos y se envían a la sangre periférica formas inmaduras de los mismos, la CCR se encuentra incrementada de manera característica. En anemias hipoplásicas, donde hay disminución absoluta del tejido hematopoyético en la médula ósea, la CCR se encuentra disminuida. Las cifras normales van del 0.5 al 2%, aunque también se expresa en valores absolutos y lo normal es de 50,000 a 200,000 x ml. Este valor es importante porque si bien el 1% de reticulocitos en 5 millones de GR es normal, el 1% en una anemia de 2 millones de GR es de 20,000 que es un valor bajo e indica insuficiencia medular.(5,8,10)

FROTIS DE SANGRE PERIFERICA

En condiciones ideales, debe confirmarse mediante microscopio, además, otras alteraciones eritrocíticas no pueden evaluarse con citometría de flujo, como la presencia de basofilia difusa o de punteado basófilo, que revelan eritropoyesis acelerada y que habitualmente coexisten con cifras elevadas de CCR.

El frotis de sangre periférica (FSP), muestra el tamaño, la cantidad y el color del eritrocito, si hay alteraciones en su morfología que puedan orientar en el diagnóstico de las anemias como:

- Esferocitos: esferocitosis hereditaria, anemia hemolítica autoinmunitaria, enzimopatía.
- Dianocitos: talasemias, hemoglobinopatía, ferropenia, esplenectomía.
- Células falciformes: drepanocitosis.
- Esquistocitos: anemia hemolítica microangiopática, síndrome hemolítico urémico.
- Estomatocitos: estomatocitosis.
- Espiculocitos: déficit de piruvato-cinasa.
- Eritrocitos fragmentados: hemólisis mecánica.
- Cuerpos de Howell-Holly: disfunción esplénica.
- Punteado basófilo: talasemia, intoxicación por plomo.
- Cuerpo de Heinz: déficit de glucosa 6-fosfato-deshidrogenasa, Hb inestable.
- Infecciones: paludismo u otras.(10)

ANEMIAS

DEFINICION

Es un síndrome caracterizado por la disminución en las cifras de hemoglobina por debajo de los niveles considerados normales a determinada edad, sexo y altura sobre el nivel del mar. Es necesario tener en cuenta que las cifras deben estar dos desviaciones estándar por debajo de la media para la edad y el género respectivos para considerarlas como anormales; además, es preciso recordar que existen variaciones dependientes sobre la altura sobre el nivel del mar. Existen excepciones en que puede haber anemia con niveles de hemoglobina normal, como en el caso de enfermedades que cursan con cianosis de origen cardiaco y pulmonar o cuando existe hemoglobina cuya afinidad por el oxígeno es anormalmente alta (Tetralogía de fallot, Metahemoglobinemia, etc).

En relación a la altura sobre el nivel del mar es importante recordar que conforme nos alejamos del nivel del mar, el aire contiene menos oxígeno; debido a que la hipoxia es el estímulo más potente para la hematopoyesis el nivel de hemoglobina se incrementa en la medida que el individuo se ubica en diferentes altitudes con relación al nivel del mar. La edad influye también en las variaciones normales de las cifras de hemoglobina, ya que normalmente éstas son más altas (entre 16 y 20 g/dl) en el recién nacido, disminuyen hasta valores de 11 a 13 g/dl en el lactante y posteriormente se mantienen entre 12 y 14 g/dl en la edad escolar. Finalmente, la influencia del sexo en las cifras de hemoglobina se hace evidente al llegar a la pubertad. En esta edad la secreción de testosterona induce incremento de la masa eritrocitaria y por consiguiente las cifras normales de hemoglobina son más elevadas en el varón que en la mujer. (6,7)

En el cuadro 1 se indican los valores normales de hemoglobina a diferentes edades señalando los valores mínimos que corresponden a menos dos desviaciones estándar del promedio en nuestro medio cerca del nivel del mar. (Hermosillo 282mts s/nivel del mar). (4,7,10)

Cuadro 1

VALORES NORMALES DE HB EN NUESTRO MEDIO		
EDAD	HB máx. gr/dl	HB mín. gr/dl p 2%
Sangre de cordón	16.5	13.5
1 a 3 días de vida	18.5	14.5
7 días de vida	17.5	13.5
15 días de vida	16.5	12.5
1 mes de edad	14	10
2 meses de edad	11.5	9
3-6 meses de edad	11.5	9.5
6-24 meses de edad	12	10.5
24 meses a 6 años de edad	12.5	11.5
6-12 años varón	13.5	11.5
mujer	13.5	11.5
Adolescentes varón	14.5	13
mujer	14	12

HEMATOLOGY OF INFANCY AND CHILDHOOD

NATHAN AND OSKI 1997

CLASIFICACION DE LAS ANEMIAS

ANEMIAS AGUDAS Y CRÓNICAS

En la forma aguda los valores de hemoglobina y eritrocitos descienden en forma brusca por debajo de los niveles considerados normales para una determinada edad, sexo y altura sobre el nivel del mar. La anemia aguda se presenta en dos situaciones bien definidas: por pérdidas sanguíneas o por aumento en la destrucción de los eritrocitos (hemólisis).

La anemia crónica es aquella que se instala en forma lenta y progresiva y es la forma de presentación de diversas enfermedades que inducen insuficiencia en la producción de eritrocitos por la médula ósea o limitación en la síntesis de la hemoglobina de carácter hereditario o adquirido. En este grupo se incluyen anemias carenciales, las anemias secundarias a enfermedades sistémicas (nefropatías, infecciones crónicas, neoplasias, etc.) y los síndromes de insuficiencia medular. (6)

CLASIFICACIÓN PATOGENICA

En esta clasificación las anemias se dividen en dos grandes grupos: *regenerativas* y *arregenerativas*, en base a la respuesta reticulocitaria. El recuento de reticulocitos refleja el estado de actividad de la médula ósea y proporciona una guía inicial útil para el estudio y clasificación de las anemias. Los valores normales de los reticulocitos en sangre periférica varían entre 0.5 a 2%.

En las anemias *regenerativas* se presenta una respuesta reticulocitaria elevada (RC ↑2%) lo cual indica incremento de la regeneración medular como sucede en las anemias hemolíticas y en las anemias agudas por hemorragias.

Las anemias *arregenerativas* son aquellas que cursan con respuesta reticulocitaria baja (RC ↓0.8%) y traducen la existencia de una médula ósea inactiva. En este grupo se encuentran la gran mayoría de las anemias crónicas. Asimismo, los mecanismos patogénicos en este grupo de entidades son muy variados e incluyen principalmente cuatro categorías: a) alteración en la síntesis de hemoglobina; b) alteración de la eritropoyesis; c) anemias secundarias a diversas enfermedades sistémicas; d) estímulo eritropoyético ajustado a un nivel más bajo. (7,11)

Alteración en la síntesis de hemoglobina. La alteración más frecuente en este grupo es la anemia por deficiencia de hierro. Con menos frecuencia se presentan las alteraciones en la síntesis de la hemoglobina de carácter metabólico como en la anemia crónica arregenerativa que responde a la piridoxina y las que corresponden a una información genética inadecuada como sucede en la atransferrinemia.

Alteración de la eritropoyesis. La eritropoyesis depende del estímulo adecuado de la médula ósea, de la integridad anatómica y funcional de ésta y de la presencia de las

substancias químicas que intervienen en la composición de los eritrocitos. Tomando en cuenta estas consideraciones pueden incluirse en este grupo las anemias crónicas arregenerativas por deficiencia de nutrientes como la deficiencia de folatos observada en el niño con desnutrición de tercer grado. También en este grupo se encuentran las anemias secundarias a la infiltración de la médula ósea por células leucémicas (ocurre en las leucemias agudas y crónicas), las anemias aplásicas hereditarias y adquiridas, las aplásias selectivas de la serie roja hereditarias y adquiridas y las enfermedades por atesoramiento (enfermedad de Gaucher, Tay-Sacks, Nieman Pick y otras).

Anemias secundarias a diversas enfermedades sistémicas. En estos casos pueden intervenir diferentes mecanismos patogénicos entre los que se incluyen los siguientes: a) enfermedades infecciosas crónicas: tuberculosis, brucelosis, micosis crónica, etc.; b) anemias secundarias a enfermedades de la colágena: lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide juvenil, dermatomiositis y enfermedad mixta del tejido conectivo; c) anemia de la insuficiencia renal crónica, y d) anemia observada en los tumores sólidos y otras neoplasias no hematológicas.

Estímulo eritropoyético ajustado a un nivel más bajo. En este último grupo se incluyen las anemias crónicas arregenerativas secundarias a una alteración en el estímulo eritropoyético en que el nivel de hemoglobina se ajusta a un nivel metabólico más bajo como se observa en el hipotiroidismo, en la desnutrición grave y en la hipofunción de la hipófisis anterior.(4,6.)

CLASIFICACIÓN MORFOLÓGICA

La clasificación morfológica se basa en los índices eritrocitarios entre los que se incluyen el volumen corpuscular medio (VCM), la hemoglobina corpuscular media (HCM) y la concentración de hemoglobina corpuscular media (CHbCM). Se reconocen tres variedades: a) anemia microcítica hipocrómica; b) anemia macrocítica normocrómica, y c) anemia normocítica normocrómica.

Anemia microcítica hipocrómica. En este grupo se encuentran la anemia por deficiencia de hierro, las talasemias y las que acompañan a las infecciones crónicas. En estas anemias el VCM se encuentra por debajo de 80 femtolitros (fl), la HCM es menor de 24 picogramos (pg) y la CHbCM es inferior a 32 g/dl.

Anemia macrocítica normocrómica. Incluye a la anemia megaloblástica ya sea secundaria a deficiencia de ácido fólico o vitamina B₁₂. Cursan con VCM superior a 100 fl; la HCM y la CHbCM permanecen en valores normales.

Anemia normocítica normocrómica. Una causa característica es la anemia secundaria a hemorragia aguda. En estos casos, los tres índices eritrocitarios mencionados se encuentran dentro de los valores normales. (6)

CLASIFICACION SEGÚN VALORES VCM, ADE.

Actualmente la clasificación más utilizada es la que se basa en los índices volumen corpuscular medio (VCM) y el ancho de distribución eritrocitaria (ADE), que divide a las anemias en 6 grupos diferentes y además ofrece una mayor aproximación diagnóstica. (7,12)

Tabla 1. Clasificación de las anemias basado en valores de volumen corpuscular medio (VCM) homogénea o heterogénea) y los diámetros de los hematíes (ADE).

Anemias	Hb	VCM	HCM	Htc	CHCM	ADE	Ejemplo
Microcitica Heterogenea	D	D	D	D	D	A	Anemia Ferropenica.
Microcitica Homogenea	D	D	D	I	D	N	Talasemia y anemia por enfermedad crónica e infección.
Normocitica Heterogenea	N	N	N	N	N	A	Anemia nutricional (deficiencia de folatos de hierro estadios I y II) Hemoglobinopatias etc.
Normocitica Homogénea	D	N	N	D	N	N	Anemias hemolíticas compensada hemoglobinopatias no anemizantes, leucemias, esferocitosis, hemorragias, transfusión, enf crónicas.
Macrocitica Heterogénea	D	A	N	D	N	A	Anemias megaloblasticas, por déficit de ácido fólico y vit B12, anemia hemolítica autoinmune.
Macrocitica Homogénea	D	A	N	D	N	A	Anemias aplasicas y dis-eritropoyeticas, hipotiroidismo, hepatopatías, Sx Mielodisplastico.

Hb: hemoglobina, VCM: Volumen corpuscular medio, HCM: Hemoglobina corpuscular media, Htc: hematocrito, CHCM: concentración de hemoglobina corpuscular media, ADE: Amplitud de distribución eritrocitaria, D: Disminuido, N: Normal, A: Aumentado, I: Indiferente. / Medicas UIS 2005; XVII (3): 132-134, Síndrome anémico en pediatría.

A) MICROCÍTICA HETEROGENEA

ANEMIA FERROPÉNICA.

La deficiencia de hierro es el resultado final de un periodo prolongado de balance negativo de este metal. Conforme el contenido de hierro empieza a disminuir, aparece una secuencia de eventos característicos divididos en tres fases reconocidas:

Primera Fase: Deficiencia prelatente de hierro, corresponde a una disminución de los depósitos de hierro en hepatocitos y macrófagos de hígado, bazo y médula ósea; sin disminución de los valores de hierro sérico y se aumenta el valor del RDW.

Segunda Fase: Deficiencia latente de hierro cuando se aprecia un balance negativo característico por disminución de los depósitos de hierro al mínimo con limitación en la producción de Hb, aunque la cifra de Hb permanece alta en comparación con el límite inferior de lo normal. El hierro sérico disminuye a menos del 50% y el índice de saturación de la transferrina al 16%. Se observa un aumento en la protoporfirina eritrocitaria libre en los estadios medios y tardíos de esta fase.

Tercera Fase: Anemia por deficiencia de hierro, cuando los depósitos de hierro están ausentes, la Hb baja, se observa microcitosis e hipocromía con HCM y CHCM disminuidas. (12,13)

PREVALENCIA. La anemia por deficiencia de hierro es un problema de la salud pública en México. Globalmente la Organización Mundial de la Salud ha señalado que 43% de los preescolares y 37% de los niños en edad escolar padecen anemia y la principal causa de esta anemia es la deficiencia de hierro. Según la última Encuesta Nacional de Nutrición la prevalencia de la deficiencia de hierro en niños menores de cinco años de edad oscila alrededor de 55% y el grupo de preescolares de 12 a 23 meses de edad es el más afectado con una prevalencia de 61.8%.⁽¹⁴⁾

Esta deficiencia afecta fundamentalmente a los grupos en los que las necesidades fisiológicas se encuentran están aumentadas como son los niños, en especial los lactantes. Estos últimos poseen características que los hacen marcadamente susceptibles a dicha carencia. Al nacimiento, el niño sustituye el ingreso seguro de hierro a través de placenta por una cantidad inferior y menos estable procedente de la dieta, con la cual debe afrontar sus necesidades aumentadas debido a un incremento acelerado, pues durante el primer año de vida el niño triplica su peso y duplica su hierro corporal. Alrededor de los 4 a 6 meses de edad en los nacidos a término y de los 2 a 3 meses en los pretérmino, las reservas están exhaustas y el lactante necesita una abundante ingestión de hierro en la dieta. Por otra parte los requerimientos de este grupo se ven también incrementados por pérdidas crónicas de sangre por las heces producida por la infestación con algunos parásitos y la utilización de leche de vaca entera como principal alimento.⁽¹⁵⁾

SINTESIS DE HEMOGLOBINA. En el eritrocito se lleva a cabo la síntesis de la hemoglobina desde la etapa de normoblasto policromatófilico con el ingreso de hierro proveniente de la transferrina que se combina con la protoporfirina sintetizada en la

mitocondria a partir de succinil-CoA y glicina para formar el HEM. Esta molécula se une a una globina y el resultado es la constitución de una molécula de hemoglobina formada por cuatro globinas (α,β) y cuatro HEM.

ETIOLOGIA. Las anemias hipocrómicas se producen más frecuente por la carencia de hierro que por la insuficiencia de la síntesis del HEM o las alteraciones en la conformación de las globinas. En la deficiencia de hierro existen múltiples factores etiológicos involucrados; se encuentran niños cuyas madres se dedican al hogar con menor promedio de escolaridad, menor ingreso familiar mensual, alimentación exclusiva al seno materno, introducción de leche de vaca antes del año de edad, una dieta marginal con alguna fuente de pérdida de sangre, como es la asociada con la menstruación, otro ejemplo clásico es la de la parasitosis intestinales, los cuales producen anemia sólo en aquellos individuos con dietas marginales.^(18,19) Se mencionan En México, la dieta contiene alrededor de 6mg de hierro por 1 000kcal; sin embargo, su biodisponibilidad en la dieta varía considerablemente. En la primera porción del intestino delgado, el hierro es absorbido como hemínico o ión ferroso. En el caso del hierro hemínico, su absorción no es afectada por la composición de la dieta ni por la acidez gástrica, a diferencia de lo que sucede cuando otras formas de hierro deben transformarse a ión ferroso. Estas observaciones son importantes en la etiopatogenia de la deficiencia de hierro, ya que en gran parte de la población rural y suburbana de México, la dieta básica está constituida por granos y vegetales, en donde la fuente de hierro está prácticamente ausente de la dieta. Estos factores dietéticos favorecen el aumento de la prevalencia de la deficiencia de hierro. Las causas por deficiencia de hierro en general se dividen en:

1. *Balance negativo de hierro*, Disminución de la ingesta de hierro, Absorción deficiente ya sea por cirugía gástrica, aclorhidria etc.
2. *Pérdidas sanguíneas*, hemorragias gastrointestinales (úlceras gástricas, parasitosis etc), uterinas, urinarias.
3. *Requerimientos elevados de hierro*, Infancia, embarazo y lactancia

Infancia. Algunos aspectos etiológicos que condicionan deficiencia de hierro en esta etapa de la vida son únicos de este periodo y merecen especial consideración. La concentración de hierro corporal al nacer en promedio es de 70 mg/kg de peso corporal (límites de 65 a 90 mg/kg), de la cual 60 mg se encuentran en la hemoglobina circulante y el resto como reserva. Concentraciones similares son halladas durante el desarrollo fetal; así que existe una relación lineal entre el peso y hierro corporal. Recién nacidos con un peso alto al nacer, poseen 80% más de hierro que aquéllos con bajo peso. La pérdida de hierro materno tiene poco o ningún efecto de las reservas férricas del recién nacido. En niños y adolescentes los requerimientos de este elemento aumentan debido al crecimiento acelerado de sus tejidos, esto es aún más evidente en el primer año de edad, lapso en que es necesario cubrir las demandas impuestas por el crecimiento; en un recién nacido de peso normal se requieren de 135 a 200mg de hierro durante el primer año de edad y un prematuro necesita 350 mg en el mismo período. En niños de 1 a 11 años de edad, el lento crecimiento relativo demanda un balance positivo de hierro de alrededor de 0.2 a 0.3 mg/día. En adolescentes de 11 a 14 años de edad, el crecimiento acelerado requiere un balance mayor de este metal, del orden de 0.5 mg/día en niñas y de 0.6mg/día en niños.

La dieta en el lactante y preescolar. Las reservas de hierro en el lactante se depletan a partir de los dos a seis meses de edad como resultado de mayores demandas por el crecimiento; durante este período crítico, el niño debe absorber alrededor de 0.4 a 0.6mg de hierro de la dieta. Para conseguir este nivel de absorción, la ingestión de hierro debe ser de 1mg/kg/día en niños de peso normal al nacer y de 2 mg/kg/día en prematuros. (13,16)

PATOGENIA. Están implicados tres factores patogénicos, el primero, la síntesis de hemoglobina está disminuida, una consecuencia del aporte reducido del hierro; el segundo, un déficit generalizado en la proliferación celular y el tercero, una reducción de la supervivencia del eritrocito, esto sólo en aquellos casos de anemia intensa. Cuando la saturación de la transferrina se reduce a menos del 16%, el aporte de hierro a médula ósea es inadecuado para cubrir los requerimientos basales en la producción de hemoglobina; como resultado de este defecto la protoporfirina libre aumenta lo cual refleja el exceso de esta sustancia en relación con el hierro en la síntesis del hem; cada célula producida contiene menos hemoglobina, lo que condiciona microcitosis e hipocromía. La viabilidad de los eritrocitos está disminuida, por disminución de la elasticidad de la membrana, además que otras enzimas se encuentran con actividad disminuida secundario a la disminución de este metal.

MANIFESTACIONES CLINICAS. En la primera fase los pacientes son asintomáticos, la instalación de los síntomas es casi invariablemente de presentación insidiosa y progresión gradual; el primer signo de la anemia es la palidez mucocutánea que se acompaña de cefalea, astenia, anorexia, irritabilidad, somnolencia, apatía, mareos y en grados de evolución más avanzados puede aparecer taquicardia, polipnea, soplos funcionales y en estados graves insuficiencia cardíaca congestiva.

ESTUDIOS DE LABORATORIO. Ciertas pruebas de laboratorio son particularmente útiles para detectar y definir la anemia por deficiencia de hierro. Anemia, hipocromía y microcitosis únicamente son más pronunciadas en la deficiencia de hierro, como también lo son los diferentes grados de poiquilocitosis y anisocitosis.

- a) Índices eritrocíticos: Como la síntesis de **Hb** disminuye, los valores de cualquiera de los índices eritrocitarios puede estar disminuido. El **VCM** es el índice de mayor utilidad, en las primeras dos fases se encuentra normal y en la tercera fase disminuye a menos de 70 fl. Se considera microcitosis cuando el valor de VCM es menor de 80 fl, e hipocromía cuando el HCM es menor de 24 pg/cel. El **ADE** se encuentra elevado entre el 17 y 25%; este parámetro puede ser el único valor alterado en los comienzos de la anemia ferropénica. La concentración de hemoglobina corpuscular media (CmHb) es un parámetro de poca utilidad ya que a menudo es normal cuando los valores VCM y HCM están disminuidas.
- b) Leucocitos y plaquetas. Generalmente los leucocitos son normales en número pero la granulocitopenia mínima puede ocurrir la anemia crónica. En pacientes con anemia y parasitosis, la eosinofilia es un hallazgo frecuente. La cuenta plaquetaria aumenta dos veces su valor normal, y no existe una explicación clara de su presencia, aunque algunos autores proponen que puede ser secundaria a una hemorragia continua.
- c) Medición de hierro. Se observa una reducción de este metal y las cifras promedio pueden ser de (**He**) 28 mg/dl con límites de 10 a 60; la capacidad de fijación de transferrina está aumentada, pero puede ser normal o disminuida

dependiendo del grado de hipoalbuminemia presente.; la concentración promedio fue de 346 mg/dl, con límites 170 a 450. La saturación de transferrina disminuye alrededor de 16%. Los niveles de ferritina sérica están disminuidos alrededor de 10mg/dl, esto es cierto cuando no existe una enfermedad inflamatoria o infecciosa concomitante. Es frecuente encontrar incremento en las concentraciones de protoporfirina/zinc (PPZ) en glóbulos rojos.

- d) FSP. Se puede observar microcitosis en función de la reducción del diámetro del glóbulo rojo y la hipocromía se establece cuando se observa un área de palidez central del eritrocito. La anisocitosis es un signo temprano en la deficiencia de hierro y puede ser el valor diagnóstico diferencial con respecto a otras entidades clínicas. La poiquilocitosis particularmente se caracteriza por la presencia de eritrocitos en forma de lágrima o de elipse, y se encuentra dependiendo del grado de anemia. El porcentaje de reticulocitos corregidos tiende a ser normal o ligeramente disminuido.^(13,16,17)

TRATAMIENTO. Es necesario buscar la causa básica y corregirla. Iniciar terapia de reemplazo con sulfato ferroso oral a dosis de 3 y 6mg/kg/d de hierro elemental; debe usarse por tiempo prolongado ya que se necesita inicialmente llevar los valores de Hb a lo normal y posteriormente se requiere el doble de tiempo para saturar los depósitos, por lo tanto la duración del tratamiento es variable dependiendo de los valores iniciales de Hb, se debe tener en cuenta que con esta terapia los valores de Hb cubren aproximadamente 1gr/ semana. Se recomienda que la dosis de hierro elemental por día no sobrepase los 70 a 80 mg. En los casos de anemia severa con descompensación hemodinámica la recomendación es transfusión de GR.^(16,17,18)

El monitoreo de la respuesta al tratamiento se establece con los valores de Hb, Hcto, y recuento de reticulocitos a la semana de haber iniciado el tratamiento.

En el niño lactante es recomendable administrar suplemento de hierro en dosis de 2mg/k/día, de hierro elemental. Se recomienda iniciar con la administración a los dos o tres meses de edad en el niño que nació prematuramente, a partir de los cinco a seis meses de edad en el recién nacido a término y durante la edad preescolar de los dos a cinco años. Otro periodo de la vida en el cual puede requerirse un aporte suplementario de hierro es durante la pubertad y la adolescencia, especialmente en las niñas después del inicio de la menarquía.^(13,14)

B) MICROCITICA HOMOGENEA

TALASEMIA

DEFINICION. Se define como una anemia hemolítica producida por un defecto cuantitativo hereditario en la síntesis de cadenas de globina transmitido como un rasgo autosómico recesivo. Estos trastornos se presentan por una producción insuficiente de las cadenas peptídicas normales alfa y beta de la Hb con la consecuente formación de tetrámeros de una misma cadena, conformando las talasemias alfa y beta. Se conocen

más de 200 mutaciones distintas capaces de producir fenotipos de talasemias, muchas de estas son exclusivas de ciertas regiones geográficas.

CLASIFICACION. Las talasemias se distinguen con el nombre de la o las cadenas de globina, cuya síntesis está reducida. De acuerdo con esto, hay talasemia alfa (α), beta (β), delta (δ), δ/β y talasemia gamma/delta/beta ($\gamma/\delta/\beta$). Los términos de la talasemia “mayor”, “menor”, “intermedia”, y talasemia “mínima”, utilizados para indicar la gravedad de las manifestaciones clínicas, no necesariamente indican heterocigotos u homocigotos.

FRECUENCIA. Se afirma que las talasemias son, posiblemente las más frecuentes alteraciones hereditarias de un solo gen en la población mundial. Lo son particularmente en la Cuenca del Mediterráneo, en África, en Medio Oriente, la India; en México se ha identificado casos esporádicos de talasemia α , β , δ/β y persistencia hereditaria de hemoglobina fetal. (18,19)

TALASEMIA ALFA. El genotipo normal haploide de los genes de la cadena alfa de la hemoglobina se designa alfa/alfa. En la talasemia alfa, cuando está involucrada la deleción de genes son posibles dos haplotipos: una deleción (-/alfa) o dos deleciones (-/-). Normalmente se heredan cuatro genes alfa en cantidad equivalente a las cadenas beta, dando lugar a una relación de cadenas alfa/beta 1:1. La mayoría de las talasemias alfa resulta de una disminución en el número de cadenas alfa producidas, debido a la deleción de uno, dos, tres o de los cuatro genes alfa. Tabla 2. La gravedad clínica de las formas de la talasemia alfa dependen de su genotipo.

TALASEMIA BETA. Por su elevado polimorfismo genético, la expresión clínica de la enfermedad puede variar desde un trastorno prácticamente asintomático (rasgo talasémico), hasta formas clínicas muy graves, con anemia acentuada, sobrecarga de hierro y muerte antes de la edad adulta como ocurre en la talasemia mayor o anemia de Cooley. Entre ambos extremos se ubican las talasemias intermedias que cursan con anemias moderadas, y la talasemia menor casi siempre asintomática y que puede o no cursar con anemia leve. (12,19) Tabla 2

Tipo de talasemia	Expresión del gen de la globina *	Características hematológicas	Expresión clínica
Alfa-talasemias			
Portador sin síntomas Alfa	$_,\alpha / \alpha,\alpha$	Microsítosis leve o normal.	Normal
Rasgo alfa	$_,\alpha / _,\alpha$ ó $_,_ / \alpha,\alpha$	Microsítosis, hipocromia, anemia ligera.	Suele ser normal
Enfermedad de la Hb H intermedia	$_,\alpha / _,_$	Microsítosis, anemia moderadamente intensa.	Talasemia
Hidropesía fetal alfa	$_,_ / _,_$	Anisocitosis, poiquilocitosis, anemia intensa.	Mortinatos o recién nacidos muertos
Beta-talasemias			
β° homocigota	$\beta^\circ / \beta^\circ$	Anemia intensa; Normoblastemica.	Anemia de Cooley
β^+ homocigota	β^+ / β^+	Anisocitosis, poiquilocitosis, anemia moderadamente intensa.	Talasemia intermedia
β° heterocigota	β / β°	Microcitosis, hipocromia, anemia leve a moderada.	Puede haber Esplenomegalia e ictericia.
β^+ heterocigota	β / β^+	Microcitosis, hipocromia, anemia leve.	Normal
β portador silente	β / β^+	Normal	Normal
$\delta\beta$ heterocigota	$\delta\beta / (\delta\beta)^\circ$	Microsítosis, hipocromia anemia ligera	Suele ser normal
$\gamma \delta\beta$ heterocigoto	$\gamma \delta\beta / (\gamma \delta\beta)^\circ$	Microsítosis anemia hemolítica.	Enf hemolítica con esplenomegalia

Tabla 2. Manifestaciones clínicas y hematológicas de las principales formas de talasemia. B^o y B⁺ genes de la talasemia Beta. Adaptado de Honing GR, Adams JG III: Human Genetics. Vienne, Springer-Verlag, 1986.

MANIFESTACIONES CLINICAS. Se presenta como una anemia hemolítica severa y progresiva que inicia su sintomatología después de los seis meses de edad. La beta talasemia mayor o anemia de Cooley (beta talasemia homocigótica) se presenta en los primeros meses de vida con anemia grave que requiere transfusiones frecuentes. A los tres años presenta grandes visceromegalias, con predominio marcado de esplenomegalia lo cual puede llevar a un síndrome de hiperfunción esplénica secundario. Esta última provoca citopenias (anemia, neutropenia y trombocitopenia) por el hiperesplenismo. Los huesos se vuelven delgados y puede haber fracturas patológicas, se presentan alteraciones en el cráneo con deformación de la cara lo cual provoca facies características de los pacientes que se deben a hiperactividad de la médula ósea. Se observa retraso en el crecimiento y en la pubertad. Las talasemias menores

corresponden heterocigotas en las cuales las manifestaciones clínicas son mínimas o están ausentes.

LABORATORIO. El estudio de la sangre revela alteraciones morfológicas muy acentuadas en la serie roja, con eritrocitos de forma y tamaño muy diversos, pero predominando la microcitosis con hipocromía. En el extendido de sangre periférica se observan codocitos (dianocitos) células en “tiro de blanco”, normoblastos y punteado basófilo, lo cual es un hallazgo importante para el Dx diferencial de la anemia ferropénica. *Tabla 3.* La HCM y la CHCM se encuentran disminuidas, los reticulocitos se encuentran altos y el índice de producción de reticulocitos mayor de 3%; bilirrubina aumentada a expensas de indirecta; hierro sérico y ferritina aumentado. La electroforesis de Hb cuantitativa muestra HbA2 aumentada mayor de 3% y Hb fetal aumentada (60 a 98%). (12,20)

TRATAMIENTO. Es necesario realizar transfusiones seriadas de GR cada cuatro a cinco semanas para mantener cifras mayores a 8gr. Cuando el paciente debe someterse a un programa de transfusiones de esta forma, se debe hacer quelación con desferoxamina para evitar la hemocromatosis. Este fármaco se utiliza a dosis de 25 a 50mg/k/d, e idealmente debe aplicarse por infusión subcutánea de 12 a 16 horas, para lo cual es necesario bombas especiales. En caso de esplenomegalias gigantes, con síndrome de hiperfunción esplénica, se hace necesario recurrir a la esplenectomía. Una alternativa de tratamiento definitivo puede ser el trasplante de medula ósea. (12,21)

Tabla 3. Pruebas de laboratorio requeridas para distinguir las diferencias de hierro de la talasemia beta heterocigótica (Talasemia menor).

	<i>Eritrocitos (x10 (12)L)</i>	<i>Anchura de distribución</i>	<i>Ferritina sérica</i>	<i>Hierro sérico</i>	<i>Sat de Transf..</i>	<i>PPZ</i>
Talasemia	>5.5	Baja	Normal o ↑	Normal	Normal	Normal
Def. de Fe	< 5.5	Alta	Baja	Bajo	Baja	Alta

Sat. de Transf.. = Saturación de transferrina; PPZ = Protoporfirina cinc de los eritrocitos. (22)

ANEMIA NORMOCITICA HETEROGENEA

A este grupo pertenecen las anemias nutricionales en la fase inicial, tanto por deficiencia de ácido fólico y vitamina B-12, como por déficit de Hierro estadios I y II.

HEMOGLOBINOPATIA SS (ANEMIA DE CELULAS FALCIFORMES o DREPANOCITOSIS)

Es una anemia hemolítica producida por una anomalía estructural de la hemoglobina dada por la sustitución del aminoácido valina por ácido glutámico en la posición 6 de la cadena β . La denominación de anemia de células falciformes se reserva para las formas homocigóticas de la enfermedad (SS). Existen varios síndromes de falciformidad como son el rasgo falciforme (Hb/AS) estos suelen ser heterocigotos y se designan como portadores o que tienen el rasgo drepanocítico; los heterocigotos (SS) sufren anemia drepanocítica; hemoglobinopatía SC (Hb/SC) y la doble heterocigocidad en el paciente que presenta simultáneamente el rasgo falciforme y el rasgo alfa talasémico (HbS/alfao). Es una enfermedad hereditaria, transmitida de modo autosómico dominante, en el caso de heterocigoto (rasgo) y recesiva en el caso de homocigótico (enfermedad). (12,22)

DISTRIBUCION GEOGRAFICA. Es probable que este padecimiento se haya originado en África, donde algunas zonas hay prevalencia de portadores que oscila entre 30 y 40%. En México, Lisker y colaboradores demostraron que en ciertas zonas de las costas del Golfo del pacífico la HbS es frecuente, y que existen algunas poblaciones con alta prevalencia de portadores.

FISIOPATOLOGIA. Fisiológicamente la Hb S se forma por la unión del grupo Hem con dos cadenas de alfa-globina normales y dos cadenas de alfa-globina anormales: esta Hb S transporta bien el oxígeno, pero una vez las células lo liberan en los tejidos, empiezan a formar agregados firmes dentro de los glóbulos rojos, los cuales hacen que la célula vaya perdiendo su elasticidad normal; al comienzo la Hb S conserva su capacidad de solubilizarse cuando los GR se reoxigenan, pero se produce daño de la célula; con los ciclos repetitivos de desoxigenación, los GR sufren un daño permanente y se produce polimerización irreversible de la Hb formándose unas fibras rígidas que hacen que el GR pierda su capacidad de deformabilidad y pasan a ser células en forma de media luna, los cuales tienen propensión a quedar atrapadas en la microcirculación, donde ocasionan infartos y zonas isquémicas responsables de la sintomatología dolorosa. Además de la rigidez, los eritrocitos que contienen Hb S se adhieren más al endotelio capilar y estos factores son los responsables de la obstrucción del flujo sanguíneo. Los pacientes con células falciformes están más propensos a infecciones piógenas debido a hipofunción esplénica, defecto en el sistema de opsonización del complemento que aumenta la posibilidad de infección, como el hueso (infección por estafilococo o salmonella sp) y el pulmón (neumococo y micoplasma). (12,21)

MANIFESTACIONES CLINICAS. La mayoría de los pacientes inician la sintomatología después de los 6 meses de edad, debido al efecto protector de la Hb fetal. Puede complicarse con diferentes crisis como son las crisis anémicas clásicas como de secuestro esplénico, en menores de 5 años; aplásias de la serie roja cuando se asocia a infecciones; crisis hiperhemolíticas, poco frecuentes, cursan además con ictericia, cursan con reticulocitos altos y son secundarias a infecciones o uso de fármacos

oxidantes. Otras crisis son las vasculooclusivas que cursan con dolor, fiebre, deshidratación o acidosis; puede haber dolor abdominal (10%) y síndrome mano-pie del lactante (dactilitis) por infarto simétrico de metacarpianos y metatarsianos. En la anemia drepanocítica se afectan múltiples órganos por lo tanto pueden observarse cardiomegalias, riesgo de infecciones como neumonía y osteomielitis, hematuria, hepatomegalia, colestasis intrahepática, accidentes cerebrovasculares y retraso pondoestatural. (12,22)

LABORATORIO. El cuadro hemático muestra anemia, la HCM, y CHCM son normales, la RDW aumentado y en el extendido periférico se pueden observar las células falciformes y signos de hemólisis con policromasia, GR fragmentados, poiquilocitosis, normoblastos y codocitos. En casos de crisis hemolíticas los reticulocitos están aumentados. En pacientes con asplenia funcional se ven cuerpos de Howell Jolly. En los heterocigotos los GR pueden ser normales, pero en ocasiones suelen observarse en forma “hoja de navidad”. El test de falciformación o “siclaje” es positivo. El diagnóstico definitivo se hace con electroforesis de Hb : SS (>90% de Hb S), AS (40% de Hb S). (12-22)

TRATAMIENTO. Se recomienda que el paciente empiece a recibir en forma profiláctica penicilina oral (125mg c/12hr en menores de 3 años y 250mg c/12hr en los mayores de 3 años). Otro aspecto importante en la profilaxis de estos pacientes es lo relacionado con las vacunas; además del esquema normal para todo niño el paciente con anemia de células falciformes debe recibir vacuna antineumocócica (Prevenar vacuna heptavalente, en menores de 2 años y/o Neumovac en mayores de dos años), antimeningocócica en mayores de 2 años y es posible la antigripal en mayores de 6 meses. Medidas de soporte con oxígeno en caso de crisis de hipoxia hidratación adecuada, ácido fólico 1mg/d, analgésicos para el dolor y antibióticos en caso de infección. Las transfusiones sanguíneas de GRE están indicadas en las crisis anémicas con descompensación hemodinámica y en todos los accidentes cerebrovasculares, en ocasiones ingresan a un programa de hipertansfusión crónica con el objetivo de mantener Hb mayor de 10/dl y Hb S menor al 30%. Un tratamiento de gran aplicación en la actualidad es utilización de la hidroxiúrea con la cual se estimula la producción de la HB fetal y por tanto disminuye la falciformación. Otro método definitivo, es el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos. (12,21)

ANEMIA NORMOCITICA HOMOGENEA

A este grupo pertenecen las anemias hemolíticas compensadas (rasgo falciforme, hemoglobinopatía, esferocitosis), anemias por hemorragia aguda, anemias por quimioterapia.

ESFEROCITOSIS HEREDITARIA.

Es un padecimiento autosómico dominante (en la mayoría de los casos) caracterizado por trastorno de la membrana del GR, con aumento en la fragilidad de esta, ocasionada por deficiencia en las proteínas estructurales que llevan a la formación de hemólisis de intensidad variable, microsferocitosis en el extendido de sangre periférica, incremento en la fragilidad osmótica de los GR y una respuesta clínica favorable a la esplenectomía.

EPIDEMIOLOGIA. Es un padecimiento autosómico dominante, representa la forma más común de las anemias hemolíticas hereditarias en la población de ascendencia europea. En las zonas central y noroeste de la República mexicana se reconoce como la anemia hemolítica hereditaria más frecuente, en forma diferente a lo encontrado en el sureste de este país en donde su frecuencia es baja.

PATOGENESIS. Existen dos condiciones principales involucradas en este padecimiento: 1) Un defecto de membrana que ocasiona reducción de la capacidad de deformabilidad y disminución de la relación área/volumen de la membrana del eritrocito. Los eritrocitos muestran un grado de deficiencia o disfunción de espectrina (alfa o beta), condición que desestabiliza la bicapa lipídica de la membrana. El grado de anormalidad de la espectrina correlaciona directamente con la hemólisis, con el incremento de la fragilidad osmótica y con la respuesta a la esplenectomía. En muchos casos de EH, la deficiencia de espectrina puede ser secundario a la deficiencia o disfunción de ankirina; lo que ocasiona disminución del ensamblaje de la espectrina a la membrana del GR, otra causa detectada en un 10% de los casos el defecto se encuentra en la unión de la espectrina β a la proteína 4.1 y a la actina. En algunos otros se ha detectado deficiencia de la proteína 4.2, y en un subgrupo de sujetos con “esferocitosis acantocítica” se ha descrito un defecto en la unión de espectrina a proteína 4.1; en otros se encontró deficiencia de la banda 3. 2) El segundo factor es una actividad esplénica normal que selectivamente afecta a los esferocitos. Debido a que éstos son osmóticamente más frágiles, más esféricos y contienen menor concentración de Na^+ y K^+ . El defecto de unión de la espectrina a la bicapa lipídica permite el desprendimiento de pequeños pedazos de ésta, en forma de microvesículas de citoesqueleto libre en los vasos sanguíneos. En la medida que un mayor número de vesículas se desprenden, el GR disminuye de tamaño, se hace menos bicóncavo y más redondo, adoptando la forma de microesferocito, que resulta más rígido y menos deformable. (12,22)

MANIFESTACIONES CLINICAS. Varían según la clasificación, ya sea esferocitosis benigna, grave, neonatal, o portador asintomático. En la forma benigna es asintomático o puede tener hemólisis mínima y esplenomegalia sin anemia. La forma neonatal se puede confundir con anemia hemolítica por isoimmunización ABO. En la forma grave se presenta anemia severa, esplenomegalia, ictericia y los pacientes son dependientes de transfusiones. En esta última se presentan múltiples complicaciones como: crisis hemolíticas con aumento de la ictericia, esplenomegalia y reticulocitosis, generalmente acompañadas por infecciones virales. Las crisis aplásicas cursan con anemia grave desencadenada por infecciones virales (parvovirus y otros), los cuales inhiben la reticulocitosis. Otras complicaciones, además de las crisis, puede ser la aparición de cálculos biliares después de la primera década de la vida, hemocromatosis, retardo del crecimiento y úlceras en las piernas. En los estados de portador asintomático generalmente la prueba de fragilidad osmótica con glóbulos incubados 24 horas es positiva y los valores de hematocrito, reticulocitos, haptoglobinas plasmáticas y bilirrubinas están en los límites normales. (12,21)

LABORATORIO. El cuadro hemático con anemia presenta en promedio de 6 a 10g de Hb, recuento de reticulocitos elevados en 10% promedio y con índice de producción de reticulocitos mayor a 3%. Las bilirrubinas se encuentran elevadas a expensas de la indirecta en 50 a 60% de los casos. En el FSP se pueden observar microesferocitos, signos de hemólisis (policromasia, poiquilocitosis, esquistocitos, anisocitosis, RDW aumentado mayor del 25%)

El diagnóstico se confirma con la prueba de fragilidad osmótica desviada a la izquierda o hacia la isotonicidad. Se recomienda realizar la curva de fragilidad osmótica sin y con incubación de los GR a 37°C en 24hr, procedimiento con el cual se aumenta la sensibilidad de la prueba.

TRATAMIENTO. Las formas moderadas y los portadores asintomáticos no requieren tratamiento. Se ha sugerido un aporte suplementario de ácido fólico (1mg/día) en los pacientes con forma moderada. En pacientes con enfermedad moderada y severa es necesario realizar esplenectomía, con lo cual se mejoran las cifras de Hb y se evita la producción de cálculos biliares. Lo ideal es realizarlo en mayores de 6 años, en pacientes previamente inmunizados para gérmenes encapsulados, pero debe hacerse antes, cuando en la enfermedad grave hay crisis aplásicas recurrentes o dependencia de transfusiones. Se debe hacer transfusiones de concentrado eritrocitario cuando clínicamente está indicado y dependiendo de las crisis de hemólisis. (12,21)

ANEMIA MACROCÍTICA HETEROGENEA

ANEMIAS MEGALOBLÁSTICAS

En este grupo se encuentran las anemias nutricionales por déficit de ácido fólico y vitamina B 12. Estos dos padecimientos son caracterizados por anormalidades morfológicas en los elementos formes de la sangre y la medula ósea; estas últimas son causadas por un impedimento en la síntesis de ácidos nucleicos debido a la deficiencia de los elementos ya mencionados.

INCIDENCIA. Son padecimientos poco frecuentes en los países de Hispanoamérica, especialmente la anemia perniciosa que prácticamente no se observa en la población mestiza de México. En la edad pediátrica la más frecuente es la deficiencia de ácido fólico.

DEFICIENCIA DE ÁCIDO FÓLICO

Entre las principales causas se encuentra una disminución de la ingesta, defecto en la absorción, aumento en las demandas o presencia de antagonistas. La disminución de la ingesta puede ser debida a alimentación exclusiva a leche de cabra que contiene muy baja cantidad de folatos, falta de consumo de vegetales verdes y lactantes que reciben leche materna cuyas madres presentan una severa deficiencia de ácido fólico. La interferencia en la absorción se puede dar en los casos de enfermedades intestinales crónicas. El incremento en las demandas se da en casos de neonatos prematuros, anemia hemolítica crónica y enfermedades malignas. Los fármacos antagonistas que interfieren con el metabolismo del ácido fólico, son principalmente el metrotexate, el trimetropin y la difenilhidantoína sódica.

ETIOPATOGENIA. La vitamina B12 y el folato participan en un gran número de reacciones bioquímicas. Su papel esencial radica en la síntesis del ADN y ello explica por qué la deficiencia de una de ellas produce trastornos en la división o maduración celular de los tejidos que presentan constantemente renovación como son el tejido hemático y los epitelios. Los requerimientos normales de ácido fólico en niños son de

25 a 50 mcg/d. La leche humana es una fuente muy pobre de ácido fólico, por lo cual el niño prematuro que nace con depósitos bajos de esta vitamina requiere suplementación diaria con el medicamento o leche fortificada de ácido fólico, hasta que reciba una dieta que le ofrezca un aporte adecuado. (24,25)

MANIFESTACIONES CLINICAS. Todos los enfermos presentan anemia que se desarrolla lentamente de manera que al principio pasa inadvertida, lo que retrasa el diagnóstico, y cuando se hace éste, la anemia es intensa. Estas citopenias son de escasa gravedad y casi nunca producen síntomas. Generalmente hacen parte de un síndrome carencial o de un cuadro mixto junto con otras deficiencias, siendo la asociación más frecuente el déficit de hierro, por lo cual no se presenta con una sintomatología específica. Los hallazgos clínicos varían, dependiendo del tipo de deficiencia. Cuando la anemia se debe a deficiencia de vitamina B12, aparecen anormalidades neurológicas del tipo de la degeneración combinada subaguda, que se caracterizan por disminución o pérdida de la sensibilidad vibratoria y del sentido de posiciones, así como del control de esfínteres vesical, rectal. En cambio en la anemia por deficiencia de ácido fólico, no existen las manifestaciones neurológicas dado que el folato sólo afecta las síntesis del ácido ribonucleico y por tanto, no interviene en la producción de mielina. (12,24,25)

LABORATORIO. El cuadro hemático muestra las características propias de este grupo de anemias; el recuento de reticulocitos normal o bajo, el recuento de plaquetas puede estar disminuido; uno de los cambios iniciales en sangre periférica es el hallazgo de macropolicitos (hipersegmentación de los neutrófilos) y posteriormente la presencia de macrocitosis; el aspirado de médula ósea muestra eritropoyesis megaloblástica con macroovalocitos, metamielocitos y bandas gigantes. El diagnóstico específico se hace midiendo los niveles de folatos séricos (valor normal: 5 a 20 ng/ml).

TRATAMIENTO. La dosis de ácido fólico se administran diariamente hasta normalizar los valores hematológicos, se debe administrar ácido fólico por vía oral; la dosis fisiológicas es de 0,1 a 0,3 mg/kg/d observándose una adecuada respuesta, sin embargo en forma práctica se utiliza 1 mg/d. El monitoreo del tratamiento se hace con recuento de reticulocitos, los cuales empiezan a aumentar desde las 48hr. La Hb aumenta luego de una semana. La duración del tratamiento es de 3 a 4 semanas aproximadamente. Si el déficit de ácido fólico hace parte de un síndrome pluricarencial, debe hacerse tratamiento adecuado de todas carencias nutricionales involucradas de lo contrario no mejorará la anemia del paciente. (24,25)

ANEMIA HEMOLITICA AUTOINMUNE

Este tipo de anemia se caracteriza por la presencia de anticuerpos contra uno de sus propios antígenos de membrana del GR, de clase IgG e IgM. Lo característico de este grupo de enfermedades es la positividad de la prueba de Coombs, que permite detectar la inmunoglobulina o los factores del complemento que recubren la superficie del hematíe. El proceso hemolítico más importante en la práctica pediátrica es la enfermedad hemolítica del recién nacido (eritroblastosis fetal), debida a que los anticuerpos maternos atraviesan la placenta y se dirigen contra los hematíes del feto, es

decir, una anemia hemolítica isoimmune. Hay otras anemias hemolíticas autoinmunitarias que son idiopáticas o están relacionadas con ciertas infecciones (virus de Epstein- Barr, rara vez el VIH, citomegalovirus y Micoplasma), con enfermedades inmunitarias (lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide), enfermedades por inmunodeficiencia (agammaglobulinemia y disgammaglobulinemia) y neoplasias (Linfomas, leucemias y enfermedad de Hodgkin).

MANIFESTACIONES CLINICAS. La patología causada por ambas causas de anticuerpos tienen en común que la forma benigna es aguda, transitoria y ocurre en lactantes y niños pequeños precedida de infección respiratoria y rara vez se asocian enfermedades sistémicas, tiene buena respuesta a esteroides, baja mortalidad y recuperación total en aproximadamente tres meses . La forma grave es de curso crónico, se asocia frecuentemente a enfermedades sistémicas, la respuesta a esteroide es variable y la mortalidad es del 10%.

La anemia hemolítica autoinmune producida por anticuerpos (Ac) IgG calientes, es idiopática en el 50% de los casos, ocasionalmente puede asociarse a infecciones como Tuberculosis, citomegalovirus, colitis ulcerosa, fenómenos hemolíticos por fármacos y púrpura trombocitopénica autoinmune (esta última asociación conforma el Síndrome de Fisher Evans).

La anemia producida por Ac IgM fríos o criohemaglutininas, se asocia a hemólisis desencadenada por el frío, fenómeno de Raynaud, enfermedades concomitantes, como infecciones neumónicas por micoplasma, mononucleosis infecciosa, citomegalovirus, parotiditis, trastornos linfoproliferativos y enfermedades de la colágena como el lupus eritematoso sistémico.

LABORATORIO. El cuadro hemático evidencia anemia, HCM Y CHCM normales; en el extendido de sangre periférica se observan signos de hemólisis y presencia de esferocitos más frecuente en IgG que en IgM; test de COOMBS positivo y crioaglutininas altas (IgM).

TRATAMIENTO. Para este caso producido por Ac IgG se utiliza prednisona a dosis 1 a 2 mg/Kg (40 a 60mg/m²) por 3 a 4 semanas la mayoría de las veces con buena respuesta. En casos resistentes y recurrentes se han utilizado dosis altas de gammaglobulina endovenosa, observándose remisión rápida de la enfermedad en algunos casos, pero en otros ha habido falla en el tratamiento. Si no se obtiene respuesta se hará esplenectomía. En el caso de anemia hemolítica por IgM, no hay respuesta a corticoides a dosis convencionales, por lo tanto se recomiendan dosis altas (megadosis de metilprednisolona: 30mg/K/d por 3 d); también se ha utilizado la plasmaféresis. En estos casos no está indicada la esplenectomía, puesto que los Anticuerpos se depuran fundamentalmente en el hígado.^(12,25)

ANEMIAS MACROCITICAS HOMOGENEAS

ANEMIA APLASICA

Se clasifica según la severidad en anemia aplásica severa y anemia hipoplásica. La anemia aplásica severa se caracteriza, de acuerdo a los criterios diagnósticos internacionales, por un recuento de reticulocitos menor del 1%, recuento de plaquetas menor de 20 000 por ml y recuento de granulocitos menor de 500 por ml, estos hallazgos deben ser complementados en todos los casos con aspirado de médula ósea, en donde se encuentra hipocelularidad y aumento del componente graso. En el mielograma generalmente el porcentaje de linfocitos es mayor de 85%. La anemia hipoplásica no llena los requisitos anteriores y es reversible con recuperación total. Las anemias aplásicas severas se clasifican en congénitas y adquiridas.

ANEMIA APLASICA CONGENITA.

La forma congénita o anemia de Fanconi es heredada de manera autosómica recesiva y se encuentra consanguinidad en el 10 a 20% de las familias.

Manifestaciones clínicas. Se desarrolla entre los 4 a 12 años de edad o puede verse desde el nacimiento. En el 50 al 75% de los casos se asocia a múltiples anomalías congénitas esqueléticas y de otros órganos, con malformaciones mayores y menores. Se puede sospechar antes de hacerse manifiestas las alteraciones hematológicas, cuando se encuentran las anomalías congénitas, historia familiar positiva, elevación de la hemoglobina fetal a cambios citogenéticos característicos.

Laboratorio. Además de los hallazgos característicos para este grupo, descritos inicialmente, el cuadro hemático puede mostrar además, disminución simultánea de los leucocitos y plaquetas, o inicialmente compromiso de una o dos líneas celulares. El aspirado de médula ósea y la biopsia muestran hipocelularidad, reemplazo por grasa y algunos focos de hematopoyesis en diferentes partes con predominio de precursores eritroides, diseritropoyesis y cuadros megaloblasticos: en casos severos hay linfocitosis medular importante. El cariotipo de estos pacientes se encuentra característicamente una fragilidad cromosómica.

Tratamiento. Las medidas de soporte incluyen transfusiones de GRE y plaquetas según necesidad, los eritroides como la prednisona, los andrógenos anabólicos, pero definitivamente lo que puede llevar a la curación del paciente es el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos.

ANEMIA APLASICA ADQUIRIDA

Fisiopatológicamente la teoría más aceptada es que el daño se presenta en la célula pluripotencial o en su descendencia inmediata en el nivel de progenitores, lo cual genera pancitopenia por falta de sustrato. Ejemplos del primer caso son las radiaciones, agentes alquilantes o aplasia inducida por el cloranfenicol; del segundo caso antimetabolitos como 5-fluoracilo o aplasia inducida por respuesta inmune o asociada a virus.

Manifestaciones clínicas. Inicialmente se presenta como un síndrome hemorrágico caracterizado por petequias, equimosis y epistaxis, neutropenia con infecciones

interecurrentes y finalmente las manifestaciones de anemia. No se encuentran visceromegalias, lo cual es un parámetro importante en el diagnóstico diferencial de leucemias agudas.

Laboratorio. El cuadro hemático muestra pancitopenia, HCM y CHCM normales. Aspirado de medula ósea con hipocelularidad y sustitución por áreas de grasa.

TRATAMIENTO. Se deben dar medidas de soporte como transfusiones GRE y plaquetas; mantener buena higiene general, evitar contacto con personas que tengan enfermedades infectocontagiosas. Evitar inyecciones intramusculares y administrar antibióticos en caso de neutropenia febril.

Glucocorticoides: megadosis de metilprednisolona 30mg/k/d en solución dextrosa al 5% en una hora por tres días consecutivos, en caso de trombocitopenia severa con riesgo alto de sangrado.

Inmunoterapia: globulina antilinfocítica y antitímocítica junto con ciclosporina, con lo cual puede obtenerse reversión del cuadro de aplasia en un importante número de pacientes.

Transplante de progenitores hematopoyéticos: es el único tratamiento curativo de la enfermedad. Otros: andrógenos, eritropoyetina, factores estimulantes de colonias de granulocitos, plasmaféresis.^(12,25)

A) JUSTIFICACION

Existen antecedentes en nuestro medio de ingresos hospitalarios de niños con anemia por diferentes causas, los cuales en algunas ocasiones no son diagnosticados correctamente y a tiempo, lo cual puede reflejarse en su estado de salud, repercutiendo en su crecimiento y desarrollo. Debido a lo anterior consideramos importante realizar un estudio en nuestro hospital (HIES), para detectar la incidencia y prevalencia de los diferentes tipos de anemias que se presentan en nuestra población, así como también conocer los factores condicionantes más comunes y detectar aquellas posibles fallas en el abordaje clínico, manejo y seguimiento que se les da a estos pacientes. Ya que en el paciente pediátrico y principalmente en los lactantes, las deficiencias nutricionales y la hipoxia por anemia pueden dejar secuelas neurológicas, leves a severas, siendo lo más frecuente el retraso en el aprendizaje. Por ello estamos obligados a conocer las causas de estos padecimientos para poder brindar el manejo ideal y oportuno.

B) OBJETIVOS

- Conocer las causas más frecuentes de anemia en la población pediátrica del Hospital Infantil del Estado de Sonora.
- Clasificar los diferentes tipos de anemia por grupos de edad.
- Identificar los principales factores de riesgo en las anemias por deficiencia de hierro.
- Evaluar el seguimiento que se les da a los pacientes con diagnóstico de anemia.

C) POBLACION DE ESTUDIO

Se estudiaron todos los pacientes menores de 18 años, de ambos sexos, que egresaron del Hospital Infantil del Estado de Sonora (HIES) en el período comprendido del 1 de Enero del 2002 al 31 de Mayo del 2005, que en los diagnósticos de egreso se incluía el de anemia.

D) CRITERIOS DE INCLUSION

1. Paciente con diagnóstico de anemia de acuerdo a la cifra de Hb para la edad, sexo y altura sobre el nivel del mar del lugar de residencia. Menor de 18 años y de ambos sexos.

E) CRITERIOS DE EXCLUSION :

1. Pacientes con diagnóstico de anemia pero cifra de Hb normal de acuerdo a la edad, sexo, y altura sobre el nivel del mar. Incluyendo anemia del lactante.
2. Defunciones que no llevaron seguimiento.
3. Pacientes que mostraban una Hb baja y en menos de 24 horas, sin haberse transfundido con resultado de Hb normal (errores de laboratorio).

F) MATERIAL Y METODOS

En nuestro estudio incluimos a todos los pacientes de edad menor a 18 años, de ambos sexos, que egresaron del Hospital Infantil del Estado de Sonora (HIES) en el período comprendido de Enero del 2001 al 31 de Mayo del 2005, que entre los diagnósticos de egreso se incluían el de anemia. Se revisaron en total 538 expedientes, de los cuales se anotaron en hoja de recolección los siguientes datos: edad, sexo, peso, talla, factores de riesgo para anemia ferropénica, antecedentes familiares de anemia, tratamientos administrados (dosis y tiempo), seguimiento médico que se llevo en consulta, niveles de hemoglobina e índices eritrocitarios del momento del diagnóstico y subsecuentes, cuenta de reticulocitos corregidos, creatinina, bilirrubinas total e indirecta, DHL, electroforesis de hemoglobina, fragilidad osmótica eritrocitaria, coombs directo, perfil de hierro completo, ferritina sérica, inducción de drepanocitos, frotis de sangre periférica, resultado de aspirado de medula ósea y otros estudios complementarios como ultrasonido esplénico.

Se consigno además en la hoja de recolección de datos todos aquellos factores ya mencionados en el punto anterior, que no se encontraban presentes en el expediente por no haberse interrogado o explorado. Y con respecto al peso y la talla se consigno solamente si estas se encontraban por arriba o por debajo del percentil 3.

Los antecedentes que se indagaron para saber si los niños tenían factores de riesgo para desarrollar anemia ferropénica fueron: la edad y escolaridad materna, estado nutricio, peso al nacer, alimentación exclusiva con seno materno, ablactación tardía, prolongado y asistencia a guardería

G) TIPO DE ESTUDIO

Nuestro estudio es retrospectivo, observacional y descriptivo.

H) ASPECTOS ETICOS

Se trato de un estudio retrospectivo que no implico la realización de ninguna maniobra o riesgo inherente para el paciente, por lo cual no se requiere una carta de consentimiento informado firmada por los padres.

I) DEFINICIONES OPERACIONALES

Anemia.- Todo síndrome que curse con la disminución de Hemoglobina por debajo de dos desviaciones estándar de lo normal para la edad, sexo y altura sobre el nivel del mar.

Anemia hereditaria.- Aquella en la cual se encuentra antecedente de padecer del mismo trastorno en los familiares.

Regenerativa.- Anemia en la cual se encuentra buena producción en la médula ósea de glóbulos rojos con o sin normoblastosis, caracterizado por una cuenta de reticulocitos corregida mayor del 2%.

Regenerativa.- Las anemias con respuesta reticulocitaria baja y traducen la existencia de una médula ósea inactiva, la cuenta corregida de reticulocitos es menor a 0.8%.

Microcitos.-Son eritrocitos pequeños con volumen globular medio (VGM) menor de 80 fL.

Macroцитos.- Son eritrocitos de gran tamaño con incremento en el volumen globular medio (VGM) superior a 100 fL.

Anemia hemolítica.- Tipo de anemia caracterizada por la presencia de reticulocitosis, incremento de las bilirrubinas y esplenomegalia a la exploración física.

Talasemia.- Tipo de anemia hemolítica hereditaria, en la que existe disminución en la síntesis de una de las cadenas de globina, el diagnóstico se establece con electrofóresis de hemoglobina donde puede existir un aumento de la Hb A2 y/o Hb F, también existe precipitación de hemoglobina con la tinción azul brillante de cresilo y en frotis de sangre periférica se observan codocitos (células en tiro al blanco).

Drepanocitosis.- Anemia caracterizada por la presencia de células falciformes en el frotis de sangre periférica, y el diagnóstico definitivo se hace encontrándose Hb S en la electrofóresis de Hb.

Esferocitosis.- Anemia hemolítica hereditaria en la que los eritrocitos son considerados microcitos que cuentan con una membrana celular reducida lo que incrementa la permeabilidad hacia el sodio, son casi exclusivos de anemia microsferocítica hereditaria y anemias hemolíticas inmunológicas. Estos son removidos rápidamente de la circulación por los macrófagos esplénicos, debido a su falta de elasticidad ya no están habilitados para traspasar los capilares esplénicos. El diagnóstico definitivo se realiza por la prueba de fragilidad osmótica eritrocitaria.

Anisocitosis.- Es la variación en el tamaño de los eritrocitos donde aparecen macrocitos y/o microcitos a lado de células de tamaño normales, se presenta como respuesta en anemias de tipo regenerativo.

Poiquilocitosis.- Son células anormales en su forma comúnmente encontradas en anemias debidas a la pérdida crónica de sangre o a enfermedades caracterizadas por fragmentación eritrocítica, células que son retiradas prematuramente de la circulación agudizando el estado anémico. Los acantocitos son un tipo de poiquilocitos.

Estomatocitos.- Son eritrocitos con una forma oval hacia el centro (como labios) que se observan en la estomatocitosis hereditaria del Alaska y en enfermedades hepáticas.

Células en diana.- Son células con forma de tiro al blanco que se presentan en anemias de tipo regenerativo junto con policromasia, aunque cuando se presentan y no existe policromasia se pueden relacionar con enfermedad renal, hepática o esplénica.

Cuerpos de Howell-Jolly.- Son remanentes nucleares observados frecuentemente como consecuencia de un estado anémico en procesos regenerativos, no obstante si son numerosos pueden indicar hipoesplenismo..

Cuerpos de Heinz.- Son estructuras localizadas en la membrana eritrocítica, producto de la desnaturalización de hemoglobina causada por la acción oxidante de ciertas drogas o químicos, estos cuerpos desorganizan la membrana eritrocítica y se asocian con hemólisis intravascular.

J) RESULTADOS

Se revisaron en total 538 expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de egreso de anemia, en un período comprendido del 1 de Enero del 2002 al 31 Mayo del 2005. De los cuales se incluyeron en el estudio 380 expedientes y se excluyeron a 158 expedientes. Las causas de exclusión fueron 77 por error diagnóstico, ya que el valor de hemoglobina para edad y sexo se encontraba dentro de los parámetros normales, 61 casos por anemia fisiológica del lactante, 11 casos por no contar con resultados de laboratorio y 9 casos por defunción. (gráfica 1 y 2)

De los 380 casos que se estudiaron 230 (60%) fueron varones y 150 (40%) mujeres. (gráfica 3) Se clasificaron por grupos de edad siendo un total de menores de 30 meses de 246 (64.78%), preescolares 83 (21.84%), escolares 44 (11.57%) y solamente 9 (1.84%) adolescentes. (gráfica 4)

De acuerdo a la clasificación fisiopatológica se encontró que de los 380 casos diagnosticados con anemia, 308 (81%) correspondieron a anemia arregenerativa y 37 (10%) a regenerativa. En 35 (9%) casos no fue posible clasificarse debido a que no se pudo definir con los datos del expediente la etiología de la misma. (gráfica 5)

Dentro de las primeras causas de anemia encontradas en nuestro estudio, la anemia por deficiencia de hierro ocupó el primer lugar con 137 casos (36%), seguida casi a la par por la anemia secundaria a infecciones con 131 casos (35%), y en tercer lugar la anemia aplásica causada por hipoxia perinatal, medicamentos o de origen idiopático con 26 casos (7%). El resto de causas encontradas fueron anemias hemolíticas en 18 casos (4.5%), secundaria leucemia en 11 casos (3%), secundaria a hemorragia 8 casos (2%), y otras causas en 14 pacientes (3.5%) donde se incluyeron 5 casos por enfermedad crónica, 2 de anemia refractaria, 2 de anemia por coagulación intravascular diseminada, dos casos de anemias constitucionales, un caso de anemia secundaria a linfoma y en 35 casos (9%) el origen no fue posible de determinar. (Tabla 1)

Causas de anemia en los diferentes grupos de edad:

En el grupo de los 246 menores de 30 meses el primer lugar fue ocupado por anemia secundaria a deficiencia de hierro con 104 casos (41%), seguida por orden decreciente de anemia secundaria a infección con 101 casos (40%), anemia secundaria a asfixia neonatal con ocho casos (3%), anemia hemolítica hereditaria con cinco casos (2%), anemia aplásica con dos casos (1%), y otras causas en cuatro pacientes (2%) como son la anemia secundaria a leucemia (1 caso), anemias constitucionales (2 casos). En este grupo de edad 22 causas (9%) de anemia no fueron posibles de determinar con los datos del expediente clínico. Y de los cinco casos de menores de 30 meses con anemia hemolítica hereditaria cuatro correspondieron a esferocitosis hereditaria y uno a talasemia B. (Tabla 2)

En el grupo de los 83 preescolares la principal causa de anemia fue la deficiencia de hierro con 26 casos (32%), seguida de la anemia secundaria a infección con 24 casos (29%), anemia aplásica con siete casos (8%), anemia hemolítica hereditaria con cinco casos (6%), anemia secundaria a infiltración leucémica con cuatro casos (5%), y en siete pacientes (8%) las causas fueron diversas como son dos casos de anemia refractaria, tres de anemias secundarias a patologías inflamatorias crónicas y dos casos

de anemia secundaria a sangrado. En este grupo 10 casos de anemia (32%) no pudieron clasificarse por etiología por los pocos datos encontrados en el expediente. Y en cinco casos de preescolares con anemia hemolítica hereditaria cuatro casos correspondieron a microesferocitosis hereditaria y uno a drepanocitosis talasémica. (Tabla 3)

En el grupo 44 pacientes escolares con anemia la etiología fue: anemia aplásica en nueve casos (21%), en tres pacientes por uso de anticomiciales y tres de origen idiopático; anemia hemolítica hereditaria en ocho casos (18%), cuatro de estos por esferocitosis hereditaria, dos por drepanocitosis y un caso de talasemia B menor; anemia ferropénica en siete casos (16%), anemia secundaria a proceso infeccioso en cinco casos (11%), anemia secundaria a sangrado en cuatro casos (9%), y en cuatro casos (9%) la anemia fue secundaria a otras patologías. En dos de los casos (5%) de anemia de este grupo la etiología de la misma no pudo determinarse con los datos proporcionados en el expediente. (Tabla 4)

En el grupo de los nueve adolescentes se encontró que dos casos (29%) correspondían a anemia secundaria a etiología oncológica (leucemia y linfoma), un caso (14%) a anemia secundaria a insuficiencia renal crónica, un caso (14%) a anemia secundaria a infección, y solo en un paciente (14%) no se pudo determinar la causa. (tabla 5)

Factores que predisponen a anemia por deficiencia de hierro:

Estudiando los 137 casos de anemia en los que se documentó deficiencia de hierro encontramos, que 86 de las madres fueron mayores de edad, 30 adolescentes y en 21 casos este dato no se consigno en el expediente. En cuanto al estado civil materno, 52 (38%) de las madres vivían en unión libre, 25 (18%) casadas, 19 (14%) solteras, 5 (4%) divorciadas y 36 (26%) no se encontraron especificadas. En la escolaridad materna tenemos que 42 (30%) casos contaban con primaria completa, 26 (19%) secundaria, 17 (13%) eran analfabetas, 8 (6%) contaban con bachillerato, 2 (2%) con licenciatura y 42 (30%) casos no se especificó. De acuerdo al peso al nacer se encontró 55 (40%) casos contaban con más de 3 Kg., 33 (24%) entre los 2.5 y 3kg, 12 (9%) menor a 2.5kg y en 37 (27%) casos no se especificó esta variable. En la alimentación del preescolar (n: 130), encontramos que la alimentación exclusiva con seno materno se presentó en 51 (39%) de los casos, 23 (17%) pacientes fueron alimentados con fórmulas maternizadas y en 58 (44%) pacientes no se especificó este dato. (tabla 6)

Infecciones que condicionan anemia:

En las anemias asociadas a infecciones encontramos que la principal infección asociada a anemia son las neumonías con 85 casos (65%), seguidas gastroenteritis con 25 casos (19%), 6 casos (5%) de infecciones de vías respiratorias altas, 5 casos (4%) de sepsis, 3 casos (2%) de anemia secundaria a infección por virus de la inmunodeficiencia humana y 7 (5%) relacionadas con infecciones en otros sitios. causas. (tabla 7)

Tipos de anemia hereditaria documentados en la serie:

Con respecto a la etiología de las 18 anemias hemolíticas hereditarias se encontró que la más frecuente en nuestra población es la microesferocitosis hereditaria con 12 casos (66%), seguida de la anemia drepanocítica con 2 casos (11%), de la talasemia B también con 2 casos (11%), un paciente (6%) con drepanocitosis talasémica y un paciente (6%) con hemoglobina inestable. (tabla 8)

Seguimiento de los pacientes:

Se valoró también el seguimiento de los 380 casos diagnosticados con anemia, encontrando que 178 casos (47%) abandonaron el seguimiento, y solo 202 (53%) continuó seguimiento en consulta externa, y de los 147 pacientes en los que se diagnóstico deficiencia de hierro, solo a 61 pacientes (44%) se les dio tratamiento con hierro al momento del egreso. (tabla 9)

K) CONCLUSIONES

La anemia es la patología orgánica más frecuente en la población mundial en general, y son los niños los principalmente afectados, y en estos la principal causa de anemia es por deficiencia de hierro. La Organización Mundial de Salud reporta una prevalencia de deficiencia de hierro, del 43% en preescolares y 37% en escolares. Y así mismo la Encuesta Nacional de Salud revela una prevalencia del 55% en menores de 5 años y una prevalencia del 61.8% en niños de 5 a 12 años. Por tanto, es importante recordar los beneficios de administrar hierro profiláctico, a partir de los seis meses en recién nacidos de término y a partir de los cuatro meses de edad en los recién nacidos pretérmino.

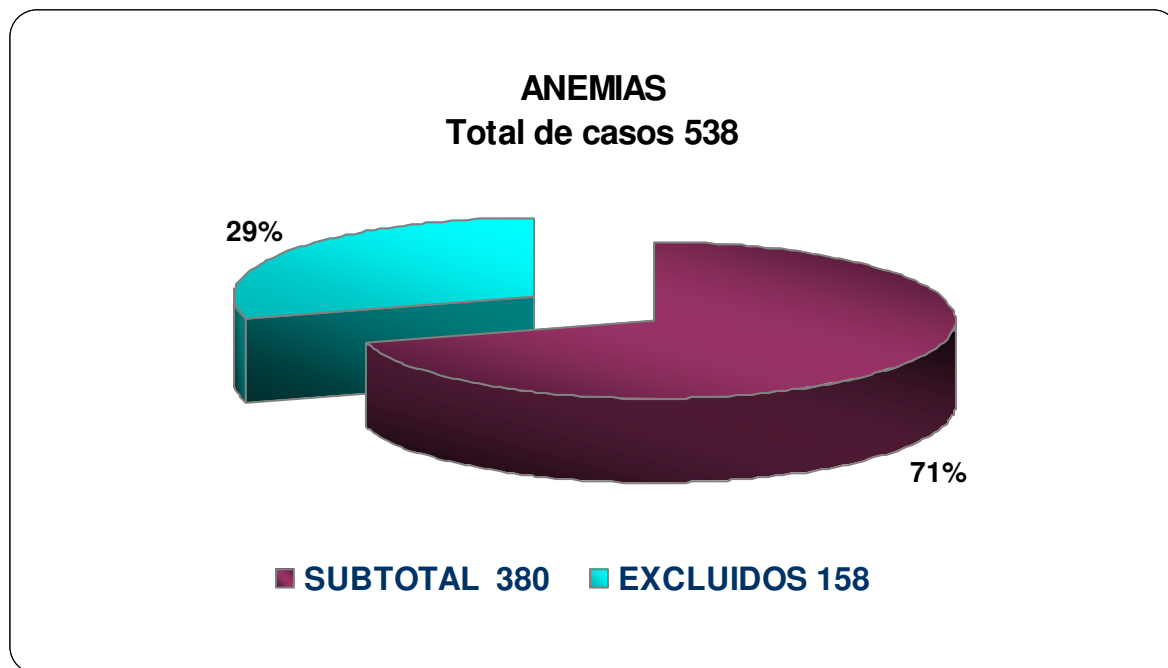
El diagnosticar y dar tratamiento de manera oportuna a todos los niños con diagnóstico de anemia, independientemente de su causa, es de suma importancia, ya que de esto depende que el niño sufra o no, de alguna secuela neurológica, siendo la más frecuente el retraso en el aprendizaje. En nuestro estudio encontramos que la anemia se presenta con más frecuencia en el varón que en la mujer, con una relación 1.5:1, y esto es similar a lo reportado en otras series, sin embargo hasta este momento no sabemos cual es la razón. El grupo etáreo más afectado en nuestra serie fue el de menores de 30 meses, seguido del grupo de preescolares, esto era de esperarse, ya que es bien sabido que la deficiencia de hierro en estos grupos de edad es frecuente. Un hallazgo relevante en nuestra serie fue que la segunda causa de anemia en estos dos grupos de edad, fue la anemia secundaria a procesos infecciosos, con un porcentaje muy parecido al de la anemia por deficiencia de hierro, en estudios subsecuentes deberá de analizarse si esto ocurrió por ser el Hospital Infantil del Estado de Sonora es un centro de tercer nivel o realmente es lo que sucede en la población infantil en general.

En nuestro estudio estudiamos varios factores de riesgo para anemia ferropénica, pero los que realmente mostraron relevancias fueron: la escolaridad de la madre (43% fueron analfabetas o solo terminaron la primaria), y la alimentación con seno materno exclusivo en la lactancia.

Es muy importante recalcar que en nuestra población el abandono de los pacientes diagnosticados con algún tipo de anemia, asciende al 47%, y siendo esta una cifra significativa, nos obliga a crear estrategias en conjunto con el servicio de trabajo social de esta institución o con los médicos de primer nivel (centros de salud), para tratar de rescatar a todos los pacientes que no acuden a sus citas subsecuentes. También queda claro en este estudio, que todo el personal Médico debe de comprometerse a no solo diagnosticar la anemia por deficiencia de hierro, si no a conocer la mejor opción terapéutica e indicarla personalmente, ya que en los 147 casos de nuestra serie con este diagnóstico, solo 61 (44%) se le egresaron con un manejo adecuado.

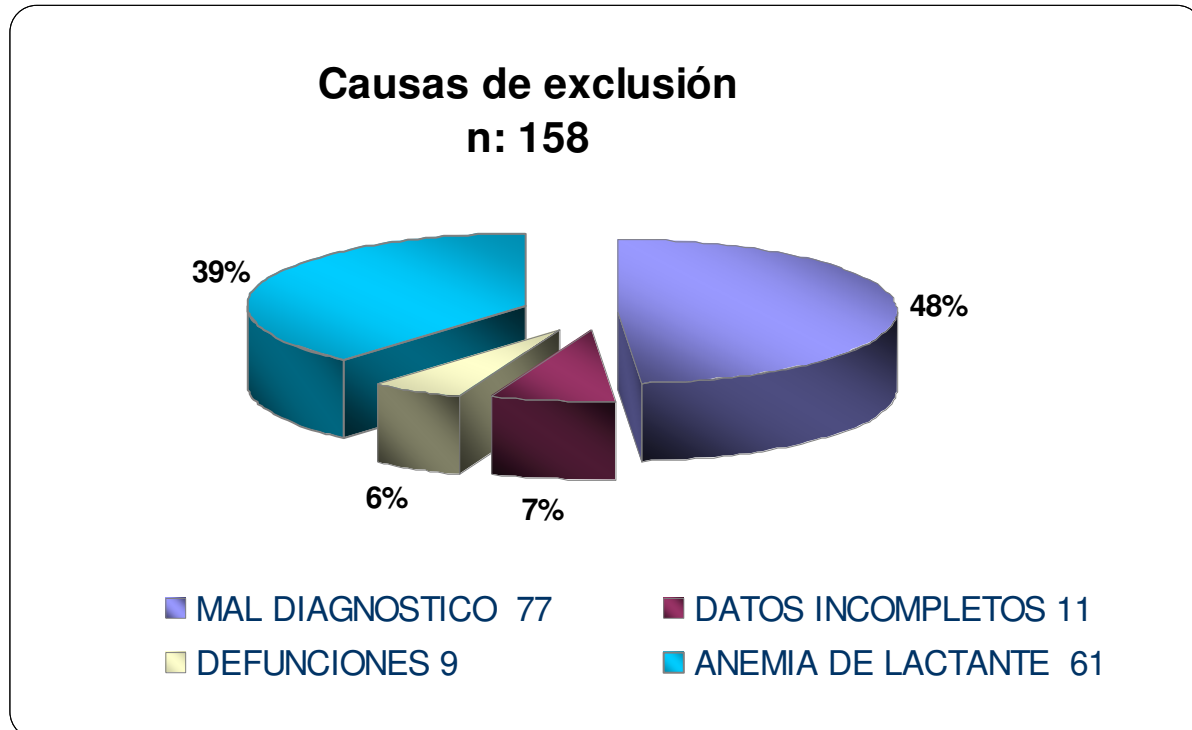
L) GRÁFICAS Y TABLAS

Gráfica 1.



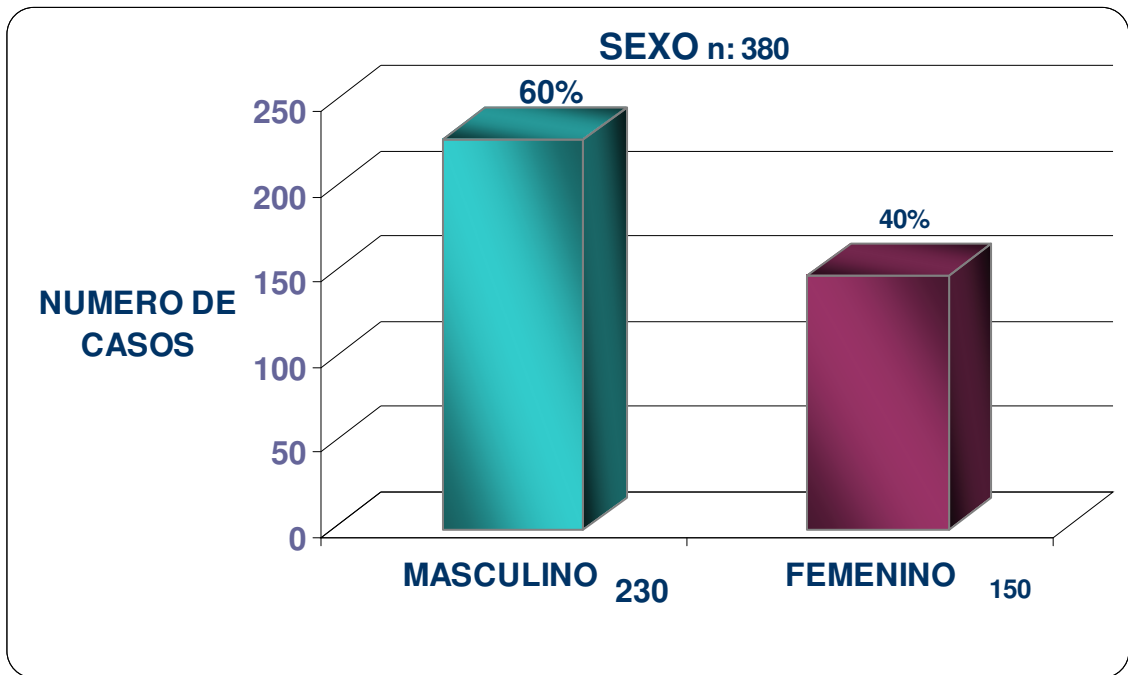
HIES 2002-2005. Fuente archivo clínico.

Gráfica 2



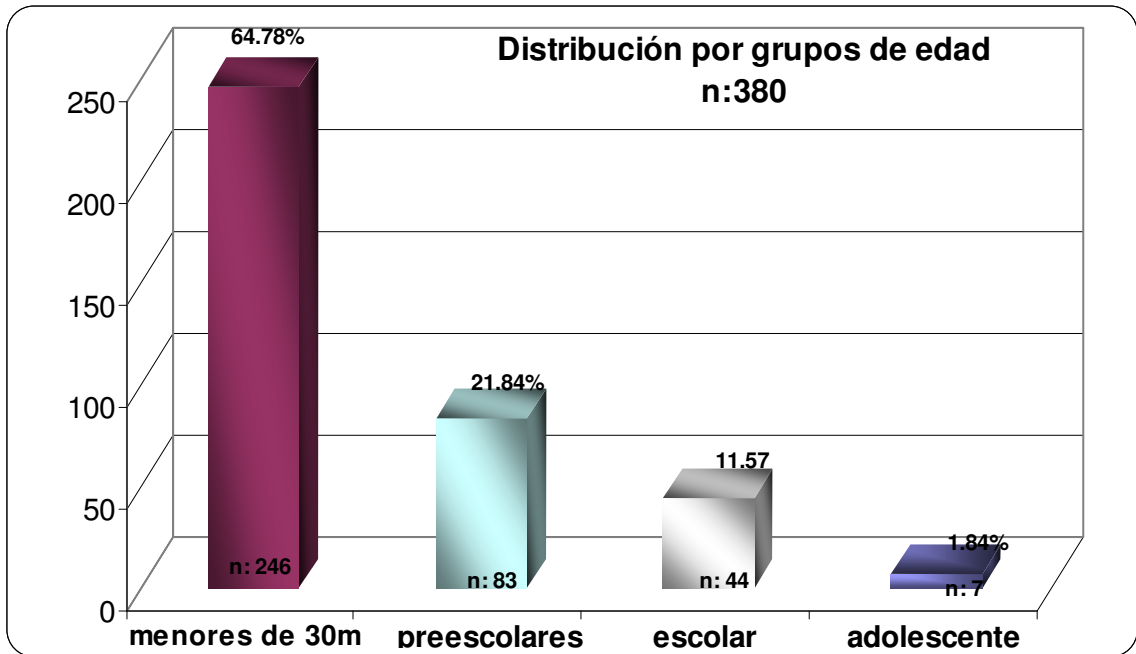
HIES 2002-2005. Fuente archivo clínico.

Gráfica 3.



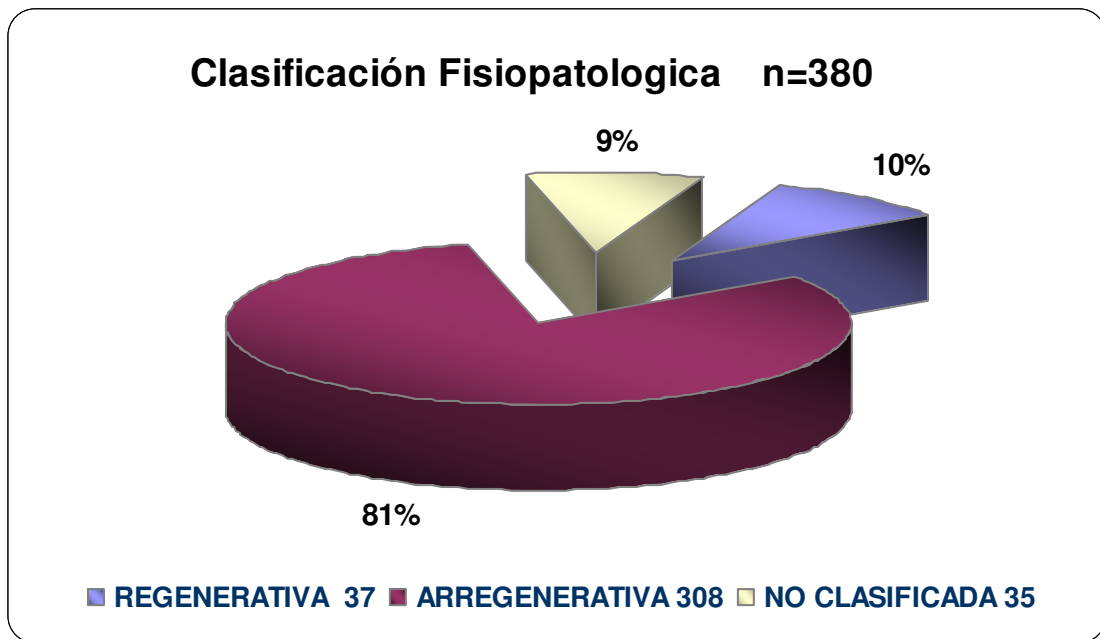
HIES 2002-2005. Fuente archivo clínico.

Gráfica 4.



HIES 2002-2005. Fuente archivo clínico.

Gráfica 5.



HIES 2002-2005. Fuente archivo clínico.

Tabla 1

CAUSAS TOTAL ANEMIAS	CASOS	PORCENTAJE (%)
Carencial por déficit He	137	36 %
Infección	131	35 %
Aplásica	26	7 %
Hemolítica	18	4.5%
Leucemia	11	3 %
Hemorragia	8	2 %
Otros	14	3.5 %
Sin clasificar	35	9 %

HIES 2002-2005. Fuente archivo clínico.

Tabla 2.

Causas por grupo de edad : Menor de 30 meses n: 246		
CAUSAS	No DE CASOS	PORCENTAJE (%)
Carencial por déficit He+	104	42 %
Infección	101	41 %
Asfixia neonatal	8	3 %
Hemolítica	5	2 %
Aplasia	2	1 %
Otras	4	2 %
Sin clasificar	22	9 %

HIES 2002-2005. Fuente archivo clínico.

Tabla 3.

Causas por grupo de edad : Preescolar n: 83		
CAUSAS	CASOS	PORCENTAJE (%)
Carencial por déficit He+	26	32 %
Infección	24	29 %
Aplásica	7	8 %
Hemolítica	5	6 %
Leucemia (L.L.A.)	4	5 %
Otras	7	8 %
Sin clasificar	10	12 %

HIES 2002-2005. Fuente archivo clínico.

Tabla4.

Causas por grupo de edad : Escolar n: 44		
CAUSAS	No CASOS	PORCENTAJE (%)
Aplásica	9	21 %
Hemolítica	8	18 %
Carencial por déficit He+	7	16 %
Leucemia (L.L.A.)	5	11 %
Infección	5	11 %
Otras	4	9 %
Sin clasificar	2	5%

HIES 2002-2005. Fuente archivo clínico.

Tabla 5.

Causas por grupo de edad : Adolescentes n: 7		
CAUSAS	No CASOS	PORCENTAJE (%)
Oncológica	2	29 %
Hemorragia	2	29 %
Insuficiencia renal crónica	1	14 %
Infección	1	14 %
Sin clasificar	1	14 %

HIES 2002-2005. Fuente archivo clínico.

Tabla 6.

FACTORES ASOCIADOS A ANEMIA POR DEFICIENCIA DE HIERRO
--

Edad Materna.	Edo. Civil Materno.	Escolaridad Materna.	Peso al nacer.	Alimentación preescolar. n:130
Adolescentes (22%)	<i>Unión Libre (38%)</i>	<i>Primaria(30%)</i>	≥3,000kg (40%)	<i>S.M. (39%)</i>
No Adolescentes (63%)	Casada (18%)	<i>Secundaria (19%)</i>	2,500-3,000kg (24%)	<i>L.M. (17%)</i>
No especificado (15%)	Soltera (14%)	Analfabeta (13%)	≤2,500kg (9%)	<i>N.E. (44%)</i>
	Divorciada (4%)	Bachillerato (6%)	No especificado (27%)	
	No especificado (26%)	Licenciatura (2%)		
		No especificada (30%)		

HIES 2002-2005. Fuente archivo clínico.

Tabla 7.

ANEMIA ASOCIADA A INFECCIONES

CAUSAS	No CASOS	PORCENTAJE (%)
Neumonías	85	65 %
Gastroenteritis Agudas	25	19 %
I.V.R.A.	6	5 %
Sepsis	5	4 %
V.I.H.	3	2 %
Otras	7	5 %

I.V.R.A. Infección de vías respiratorias altas, V.I.H. por Virus de Inmunodeficiencia Humana.

HIES 2002-2005. Fuente archivo clínico.

Tabla 8

ANEMIAS HEMOLITICAS HEREDITARIAS		
CAUSA	No CASOS	PORCENTAJE (%)
Esferocitosis	12	66 %
Drepanocitosis	2	11 %
Talasemia	2	11 %
Drepanocitosis talasémica	1	6 %
Hemoglobina inestable	1	6 %

HIES 2002-2005. Fuente archivo clínico.

Tabla 9

SEGUIMIENTO DE LOS CASOS		
	No CASOS	PORCENTAJE (%)
Tratamiento al egreso en Anemia Carencial n: 137	61	44 %
Abandono total de casos n: 380	178	47 %
Continuo seguimiento por consulta externa N: 380	202	53%

HIES 2002-2005. Fuente archivo clínico.

BIBLIOGRAFIA.

1. Wintrobe, Hematología Clínica, origen y desarrollo de la sangre y los tejidos hematopoyéticos cap 3, Ed Intermédica; 1994 (4): 48-48.
2. G.J. Ruiz Argüelles, fundamentos de Hepatología, Hematopoyesis, cap1, ed Panamericana ,1998(2):18-30.
3. Wintrobe, Hematología Clínica, Eritrocitos maduros, cap 5, Ed Intermédica; 1994 (4): 80-105.
4. Nathan and osky, Hematology of infancy and Childhood 5th ed. W.B. Saunders Co. Philadelphia 1997; 3775 -84.
5. G.J Ruiz Argüelles, Fundamentos de Hematología, 2a ed Panamericana cap 2 Interpretación de la citometría hemática. Índices y parámetros eritrocitarios.1998 (2):31-40.
6. Herminia Benítez, Academia Médica de Pediatría PAC P-1, Artic de revisión Diagnóstico de Anemia, Ed 1ra, 1996:8-11.
7. Beltrman Kliegman, Tratado de Pediatría Nelson, Anemias, edit Mc Grawll, 2001(16); 1593-1626.
8. Almaguer Caona Carlos, Interpretación Clínica de la biometría hemática, Artic. Rev. Medicina Universitaria 2003; 5 (18): 35-40.
9. G.J. Ruiz Argüelles, Fundamentos de Hematología, 2a ed Panamericana cap 2 Interpretación de la citometría hemática. Índices y parámetros eritrocitarios.1998:31-40.
10. QB Llanes-Morales, QBP García Alegría, Evaluación de parámetros de laboratorio y rendimiento escolar en niños de primaria. Bol Clín Hosp. Infat Edo Son 1999; 16: 3-7.
11. Paola Guerrero Mayares, José Halabe Cherem, Diagnóstico de las anemias, Med Int Méx. marzo – abril 2004 (20); 124-9.
12. E Ruedas Arenas, A. Méndez Bravo. Síndrome Anémico en Pediatría, Médicas UIS, 2004 (17); 129-38.
13. G.J. Ruiz Argüelles, Fundamentos de Hematología, 2a ed Panamericana cap 3 Anemia deficiencia de hierro. 1998,45-51.
14. Miguel Trejo Ochoa, Reserva de hierro en niños derechohabientes de la Clínica-Hospital, ISSSTE, Colima, México. Bol Med Hosp. Infant Méx, 2003 (60) 597-606.
15. Gautier du Défaix Gumez, Factores de riesgo de la anemia por deficiencia de hierro en lactantes de un área de salud. Rev. Cubana de Pediatría, Instituto de Hematología e Inmunología.1999; 175-81.
16. Herminia Benítez, Academia Médica de Pediatría PAC P-1, Artic de revisión Anemia por deficiencia de hierro, Ed 1ra, 1996:12-16.
17. Samuel J, Vázquez Garibay E, Prevención de la deficiencia de hierro y la anemia por esta durante los primeros cinco años de vida, Boletín Médico Hospital Infantil de México, mayo 2001 (58); 341- 50.
18. Osky FA, Brugnara C, Nathan DG A. Diagnostic Approach to the Anemia Patient In: Nathan DG and Oski SH (eds).1998
19. Guillermo Ruiz Reyes, Hemoglobinas anormales y talasemias en la república mexicana, Rev. Invest Clin 1998; 50: 163-70.
20. Guillermo Ruiz Reyes, Los síndromes talasémicos no son infrecuentes en la población mexicana y se subdiagnostican y confunden con deficiencias de hierro, Medicina Universitaria 1999; 1(2):67-73.

21. Berhman Kliegman Jonson, Tratado de pediatría Nelson, 16ed, Mc Graw Hill, capítulo Anemias, 2001: 1618-27.
22. García Peralta, Nordet Carrera, Aportes al estudio de la drepanocitosis, Análisis clínico y hematológico en los primeros 5 años de la vida, Rev. Cub hematol Inmunol Hemoter 1999; 15(2):96-104.
23. Joaquín Carrillo-Farga, Hematología para el químico y el patólogo clínico VII, Laborat acta, Vol. 9 No.4, 1997: 86-97.
24. Forrellat Barrios, Gautier du Defaix, Papel del ácido fólico en la etiología de las anemias megaloblásticas, Rev. Cúb. Hematol Inmunol Hemoter 1997; 13(2):77-89.
25. G.J Ruiz Argüelles, Fundamentos de Hematología, 2a ed Panamericana cap 4. Anemias hemolíticas. 1998(2):52-61.