

## **Anemia refractaria; Análisis de 9 casos**

Dr. Elías Jiménez\*

Dr. Miguel Martínez\*

Dr. Efraín Quesada\*

La anemia refractaria es una enfermedad poco frecuente en nuestro medio, siendo su incidencia en el Hospital Nacional de Niños de 0,33 por cada 1.000 egresos, menor que la reportada en otros sitios (1). Sin embargo la gravedad de su pronóstico justifica la preocupación del médico por su conocimiento y sobre todo, por su prevención. La lista de medicamentos, además de otros agentes físicos y químicos, capaces de actuar como tóxicos medulares provocando anemia refractaria es cada vez más impresionante (2). Además de medicamentos, el contacto con insecticidas se considera un factor importante en su etiología y seguramente lo es más en los países tropicales dependientes de la agricultura en donde se realizan fumigaciones en amplias zonas. En los casos estudiados por nosotros, 6 provenían del área rural y en 4 existían antecedentes de contacto importante con insecticida.

Dada entonces la gravedad de esta entidad, se decidió revisar los casos que se habían presentado en el Hospital Nacional de Niños en un lapso de dos años y medio, considerando que su conocimiento podría orientar mejor nuestro planteamiento futuro para su manejo y prevención.

### **MATERIAL Y METODOS**

Se revisaron los expedientes de pacientes con diagnóstico de anemia refractaria vistos en el Hospital Nacional de Niños en un período de dos años y medio, de mayo de 1964 a noviembre de 1966. El total de pacientes estudiados en dicho lapso fue de 9, siendo 4 del sexo masculino y 5 del femenino. Dado el número pequeño de casos, solamente se enumeraron las alteraciones de los enfermos estudiados, sin hacer otro tipo de análisis estadístico, poniendo especial énfasis en la revisión de los factores etiológicos, cuadro clínico que presentaron, pronósticos y eficacia del tratamiento.

---

\* Departamento de Medicina  
Hospital Nacional de Niños. San José, Costa Rica.

## RESULTADOS

De los nueve pacientes estudiados, 3 provenían del área metropolitana y el resto eran de zona rural. La edad de inicio de su padecimiento estuvo entre los 4 y los 12 años, siendo 7 de ellos mayores de 6 años (Cuadro 1).

En general, la evolución prehospitalaria fue corta ya que en 7 casos fue menor de tres meses y sólo en 2 osciló entre 3 y 6 (Cuadro 2).

CUADRO 1

*Edad de inicio de los síntomas*

Edad en años	Nº Casos
< 4	0
4 - < 6	2
6 - < 8	1
8 - < 10	2
10 - < 12	4

CUADRO 2

*Tiempo de evolución pre-hospitalaria*

Evolución (Meses)	Nº Casos
< 1	4
1 - < 3	3
3 - < 6	2
> 6	0

Al efectuar el análisis de su cuadro clínico, se encontró que en todos los casos los síntomas prehospitalarios fueron palidez progresiva y sangrado sobre todo en piel, y sólo en 2 casos se recogió el antecedente de fiebre.

Los hallazgos de la exploración física al ingreso y durante su evolución se resumen en el Cuadro 3. Es interesante señalar que el bazo sólo se palpó en un caso al ingreso pero esto no se comprobó durante su evolución.

En 4 casos, se pudo correlacionar el padecimiento con contacto prolongado con insecticida y en el resto, la causa probable no pudo determinarse.

## CUADRO 3

*Hallazgos a la exploración física*

Signos	Durante la evolución	
	Al ingreso	
Fiebre	3/9	9/9
Palidez	9/9	9/9
Sangrado anormal	9/9	9/9
Lesiones en boca	5/9	4/9
Adenomegalias	5/9	3/9
Hepatomegalia (< 2 cm)	5/9	1/9
Esplenomegalia	1/9	0/9
Verrugas	2/9	2/9

De los pacientes estudiados, 5 fallecieron, 3 se encuentran en remisión, aunque uno de ellos aun está bajo tratamiento y uno permanece en actividad a pesar de la terapéutica. La relación existente entre la terapéutica empleada y la condición actual se señala en el Cuadro 4. Además de los medicamentos mencionados en dicho cuadro, en todos ellos se usó sangre fresca o paquete globular y en 4, antibióticos.

## CUADRO 4

*Correlación entre terapéutica empleada y condición actual*

Condición Actual	Terapéutica			
	Esteroides	Esteroides + anabólicos	Anabólicos	Anabólicos + esplenectomía
Fallecidos	1	2	2	-
Actividad	-	-	-	1
Remisión	-	3	-	-

Al ingreso, todos los pacientes presentaron pancitopenia, siendo la cifra de hemoglobina de 2 a 5 g% en 7 casos y de > 5 a 8 g% en 2. Ninguno de los pacientes presentó blastos en sangre periférica y en médula ósea su porcentaje fue en todos inferior al 1%.

## CUADRO 5

*Correlación entre condición hematológica al ingreso y estado actual*

Condición al ingreso		Estado actual	
		Fallecidos	Vivos
Reticulocitos	< 2%	2	1
	> 2%	1	1
Neutrófilos absolutos (sangre periférica)	< 500	5	0
	> 500	0	4
Neutrófilos maduros en médula	< 10%	4	0
	> 10%	1	4

Tratando de correlacionar algunas de las variantes estudiadas con la condición actual de los pacientes, se encontró que todos los que fallecieron tuvieron menos de 1 mes de evolución prehospitalaria de sus síntomas (Cuadro 2) y menos de 1 año de evolución total. Asimismo, al comparar la condición hematológica al ingreso con el estado actual de los pacientes, se encontró que todos los que aun viven tuvieron más de 500 neutrófilos absolutos en sangre periférica y más de 10% de elementos maduros de serie granulocítica en médula ósea (Cuadro 5).

## COMENTARIOS

Se ha hecho énfasis en algunas publicaciones (1-3) de la importancia que tienen los hallazgos físicos al ingreso del paciente para establecer diagnóstico de anemia refractaria. La presencia de palidez progresiva y cuadro hemorrágico petequiral al ingreso, deben hacer pensar en dicha entidad; estos dos signos estuvieron presentes en todos los pacientes estudiados.

En niños, se acepta que es excepcional la presencia de esplenomegalia, la cual se puede considerar ausente en todos los casos estudiados por nosotros; la hepatomegalia por otra parte, presente en algunos, estuvo en relación con congestión por anemia severa, corroborándose este hecho por la desaparición de la misma después de transfusión en 4 de los 5 que la presentaron. Aunque en 5 pacientes se encontraron adenomegalias, éstas siempre fueron pequeñas y localizadas. La ausencia por lo tanto de hepato-esplenomegalia y de crecimientos ganglionares son factores fundamentales en el diagnóstico de anemia refractaria en niños (1-4); en adultos, ocasionalmente puede encontrarse esplenomegalia (5).

El diagnóstico de anemia refractaria se estableció en nuestros pacientes además del cuadro clínico por la presencia de pancitopenia periférica, ausencia de blastos circulantes y estudio de médula ósea.

En más de la mitad de los casos no pudo establecerse etiología y en 4 el contacto con insecticida fue importante; uno de ellos ha presentado dos recaídas en relación con nueva exposición. Aunque en la literatura se menciona con frecuencia la importancia de drogas en la etiología de esta enfermedad, sobre todo de cloranfenicol (6), este antecedente no se pudo demostrar en ninguno de los enfermos estudiados. El número de pacientes considerados como idiopáticos ha sido variable en las distintas series, así, SHAHIDI y DIAMOND (10) logran encontrar etiología en 12 de 17; en otros reportes, el porcentaje de casos idiopáticos varía de 49,2 a 78,5 % (8-9); seguramente el porcentaje varía de acuerdo con el interrogatorio que se haga.

En 1965, DORANTES et al. (3) reportan que el pronóstico está en relación con la condición hematológica del paciente al ingreso, siendo mejor en aquellos que tenían más de 500 neutrófilos por mm<sup>3</sup> en sangre periférica, más de 10 % de neutrófilos maduros en médula y más de 2% de reticulocitos. En nuestra serie, los sobrevivientes llenaron los dos primeros requisitos y además, todos los que tenían menos de 1 mes de evolución prehospitalaria fallecieron, lo cual podría tener también valor pronóstico, aunque será necesario contar con un número mayor de casos para poder afirmarlo.

El manejo de los pacientes se hizo bajo las normas establecidas (1-3-7-10-11-12) usando sangre fresca, paquete globular, antibióticos sólo en caso de infección comprobada y la asociación de anabólicos con corticosteroides, estos últimos siempre y cuando no hubiera evidencia de cuadro infeccioso. La acción de los esteroides aún no está bien definida; recientemente, REISNER (8) revisa el tema y utilizando cultivo de tejidos de médula ósea humana, encuentra que la testosterona actúa directamente estimulando la eritropoyesis e inhibiendo la formación de fibroblastos, mientras que la prednisolona inhibe completamente la formación de fibroblastos, además de actuar sobre la diferenciación de los elementos sanguíneos.

Aunque en uno de los sobrevivientes se efectuó esplenectomía, el resultado no fue bueno, ya que su enfermedad aún se encuentra en actividad; creemos que este procedimiento debe limitarse al máximo y efectuarlo sólo cuando exista médula relativamente satisfactoria, aceptable cifra de neutrófilos, componente hemolítico asociado y de preferencia respuesta parcial a esteroides (13).

La supervivencia de los casos estudiados, cercana a la mitad, es semejante a la obtenida en otros sitios (1-7-10); años atrás, en niños, el pronóstico era fatal en prácticamente todos (10).

## RESUMEN

Se revisaron 9 casos de anemia refractaria vistos en el Hospital Nacional de Niños, de Mayo de 1964 a Noviembre de 1966. Su incidencia fue de 0,33 por cada 1.000 egresos. En 4 de ellos, el agente etiológico probable fue contacto con insecticida, desconociéndose en los restantes 5. Además, se analizó el cuadro clínico, el tratamiento y la valoración del pronóstico. De los 9, fallecieron 5, se encuentran 3 en remisión y 1 en actividad, este último bajo tratamiento.

## SUMMARY

Nine cases of refractory anemia have been revised at the Hospital Nacional

de Niños from May 1964 up to November 1966. The incidence was of 0,33 per every 1.000 patients discharged.

The etiologic agent in 4 of these cases was probably the use of insecticides, and not established in the others. The clinical picture, treatment, and out look have been analyzed.

Out of the nine cases 5 died, 3 are improved and 1 patient is still under treatment.

### BIBLIOGRAFIA

1. CANCHOLA, J., S. DORANTES & R. SOTO  
1960. Anemia refractaria.  
*Bol. Med. Hosp. Infant. (Méx.)* 17:179.
2. CLEMENY, D. H.  
1962. Aplastic anemia.  
*Pediat. Clin. N. Amer.* 9:703.
3. DORANTES, S., J. VÁZQUEZ, R. SOTO, A. TORO, J. ARIAS, A. BELLO, N. ARIAS  
C. ALVAREZ & E. AJURIA  
1965. El pronóstico de la anemia refractaria.  
*Bol. Med. Hosp. Infant. (Méx.)* 22:491.
4. GARC, K. J.  
1962. Pancitopenia del tipo de la anemia refractaria.  
Tesis Recepcional. *Hospital de Enfermedades de la Nutrición. México.*
5. HUGULEY, C. M., A. J. ERSLEV & D. E. BERGSAGEL.  
1961. Council on drugs.  
*Drug-Related Blood Dyscrasias JAMA* 177:23.
6. LOEB, V., C. V. MOORE & R. DUBACH.  
1953. The physiologic evaluation and mangement of chronic bone marrow failure.  
*Am. Jour. Med.* 15:499.
7. MOHLER, D. N. & B. S. LEAVELL.  
1958. Aplastic anemia: an analysis of 50 cases.  
*Ann. Int. Med.* 49:326.
8. REISNER, E. H.  
1966. Tissue culture of bone marrow. II Effect of steroid hormones on hematopoiesis in vitro.  
*Blood* 27:460.
9. SÁNCHEZ MEDAL L., J. PIZZUTO, E. TORRE-LÓPEZ & R. DERBEZ  
1964. Effect of Oxymethalone in refractory anemia.  
*Arch. Int. Med.* 113:721.
10. SHAHIDI, N. T. & L. K. DIAMOND  
1959. Tetosterone induced remissions in aplastic anemia.  
*Am. J. Dis. Child.* 98:293.

11. SHAHIDI, N. T. & L. K. DIAMOND  
1961. Testosterone induced remissions in aplastic anemia of both acquired and congenital type.  
*New Eng. J. Med.* 264:955.
12. SMITH, C. H.  
1966. Blood diseases on infancy and childhood.  
*The C. V. Mosby Co. St. Louis* 800 p.p.
13. WOLFF, J. A.  
1957. Anemia caused by infection and toxins, idiopathic aplastic anemia and anemia caused by renal disease.  
*Pediat. Clin, N. Amer* 4:469.