

ANEMIA REFRACTARIA EN PEDIATRIA EVOLUCION

DR. RAFAEL SOTO ALLANDE*

LA ANEMIA REFRACTARIA es un cuadro anémico que no muestra tendencia a la regeneración activa, que no está ligada a infección, proceso proliferativo maligno, endocrinopatía aparente, insuficiencia renal crónica o deficiencia de factor nutricional conocido, acompañada o no de neutropenia y/o plaquetopenia.¹

Clínicamente, este cuadro suele presentar fiebre, palidez sin hemorragia previa, manifestaciones purpúricas en piel y mucosas, generalmente no se encuentran vísceras crecidas ni ganglios mayores de medio centímetro, ni dolores óseos. El defecto primario en pacientes con este tipo de anemia es la incapacidad de la médula ósea para producir eritrocitos en número normal a pesar de disponer de todos los factores hematopoyéticos conocidos.

Esta incapacidad de la médula ósea no se debe a falta de eritropoyetina puesto que se ha demostrado que esta substancia existe en cantidad normal en el plasma de pacientes con anemia refractaria.²

Como agentes causales se pueden mencionar en algunos pacientes, la acción sobre tejido medular de radiaciones, productos químicos o medicamentos; pero en un elevado porcentaje de casos no se puede descubrir causa aceptable y se las clasifica como idiopáticas.

En algunos pacientes sobre todo los que han recibido numerosas transfusiones, presentan un componente hemolítico que puede ser demostrado por sobrevida corta de los eritrocitos y por aumento de excreción de urobilinógeno fecal, estos enfermos requieren transfusiones en períodos menores de diez días.

En los estudios de laboratorio se encuentra pancitopenia, es decir, anemia, leucopenia con neutropenia y trombocitopenia. En médula ósea generalmente

Este trabajo fue motivo de la tesis de Internado del Sr. Dr. Juan Pablo Benavides y fue dirigida y auspiciada por los médicos del Servicio.

* Jefe del Servicio de Hematología del Hospital Infantil.

se encuentra celularidad disminuida y en un corto número de casos se puede encontrar celularidad normal o moderadamente aumentada, el recuento diferencial revela aumento de mononucleares (linfocitos) células plasmáticas y reticuloendoteliales.

La enfermedad que plantea más dificultad para el diagnóstico diferencial con anemia refractaria, es la leucemia, y no obstante exámenes clínicos cuidadosos y estudios de sangre periférica y médula ósea que descartan esta enfermedad, debe seguirse la evolución del padecimiento teniendo presente la posibilidad de que en fecha ulterior se haga aparente un cuadro leucémico.³

La terapéutica más eficaz en la anemia refractaria secundaria, es la supresión de la causa; por tal motivo, hay que interrogar intencionalmente acerca de posibles exposiciones a medicamentos o productos químicos sospechosos, para eliminarlos.

En los pacientes con anemia refractaria idiopática el tratamiento comprende corrección del cuadro anémico con transfusiones de sangre fresca tomada en bolsa de plástico con secuestro o en frasco siliconizado, con objeto de conservar las plaquetas en buenas condiciones, cuando los enfermos no presentan manifestaciones hemorrágicas severas y se desee solamente corregir la anemia, se puede aplicar paquete globular. El valor del hematocrito no es necesario elevarlo a más de 30%, los pacientes se adaptan a cifras de hemoglobina entre 8 y 10 gramos; las infecciones son frecuentes y es deseable tratar de aislar el germen causante para utilizar el antibiótico más específico.

Desde 1953, Loeb y Moore, recomendaron el uso de corticoesteroides y A.C.T.H., hay casos en que estos productos contribuyen a la recuperación funcional de la médula ósea y además mejoran el cuadro hemorrágico por su acción sobre paredes capilares;⁴ la dosis es de 150 a 200 mg. de cortisona por metro cuadrado de superficie corporal o el equivalente de otros corticoesteroides.

En 1957 los trabajos de Moore, C. V. y en 1958 los de Mohler y colaboradores preconizaron el uso de esplenectomía en pacientes con anemia refractaria y componente hemolítico agregado o cuando el enfermo se deteriora rápidamente. Estos autores señalan buenos resultados de la esplenectomía cuando la respuesta a la terapéutica con corticoesteroides ha sido satisfactoria.^{5, 8}

En 1959 Shaidi y Diamond reportaron el éxito obtenido en un grupo de cinco niños tratados con testosterona a la dosis de 1 ó 2 mgr. por kilo de peso, por vía sublingual o 3 mgr. por kilo de peso dos veces por semana por vía intramuscular, combinada con triamcinolona a la dosis de 8 a 12 mgr. por día.⁶ El uso de testosterona fue basado en su efecto eritrogénico observado en pacientes con cáncer de mama y por la remisión espontánea observada en dos muchachos al principiar la pubertad.

En estos últimos años en el Servicio de Hematología del Hospital Infantil, la terapéutica de estos enfermos se ha enriquecido con el uso de corticosteroides,

esplenectomía y testosterona. Con el fin de obtener una idea general sobre la utilidad de estas medidas, que permitiera la planeación de la terapéutica en el futuro, se emprendió la revisión que constituye este trabajo.

MATERIAL Y MÉTODO

Se revisaron 26 expedientes de niños con diagnóstico de anemia refractaria atendidos por el Servicio de Hematología, de abril de 1958 a junio de 1961, en quienes se estableció el diagnóstico siguiendo el criterio expuesto en la introducción; los expedientes revisados se dividieron en dos grupos, el de los niños que murieron y que llamaremos primer grupo y el de los que hicieron remisión y que llamaremos segundo grupo.

En el Servicio de Hematología a los siguientes estudios para hacer el diagnóstico de anemia refractaria:

- a) Examen clínico.
- b) Biometría hemática periódica, generalmente a intervalos de una semana, que comprende: Hematocrito por duplicado,¹ cuenta de leucocitos por duplicado en pipeta certificada, estudio de la preparación teñida por el método de Wright,⁷ para establecer: fórmula diferencial en 200 elementos, anormalidades de los eritrocitos, cantidad de plaquetas por apreciación y cuenta de reticulocitos por el método seco.⁷
- c) Estudio de médula ósea, tomada con mayor frecuencia a 1 cm. atrás y abajo de espina ilíaca anterosuperior.
- d) Examen general de orina y determinación de urea, ácido úrico y creatinina en sangre.
- e) En los casos en que se sospechó componente hemolítico, se hizo estudio de sobrevida de glóbulos rojos con la técnica de aglutinación diferencial.^{13, 13 bis}
- f) Estudio de procesos infecciosos encauzados a encontrar el germen causal.
- g) Ante problemas neurológicos, oftalmológicos y de otorrinolaringología, se recurrió sistemáticamente a consulta con los servicios especializados correspondientes.

Como las medidas terapéuticas en el grupo de enfermos no se distribuyeron al azar en un grupo homogéneo sino que por el contrario, son heterogéneos en lo que respecta a edad, cuadro clínico, datos de laboratorio, etc., y como además en cada caso se impuso una terapéutica que se pensaba podía llevar necesidades específicas, se decidió dividir a los pacientes en los dos grupos mencionados; el primero que corresponde a los niños que fallecieron y el segundo que corresponde a los niños que viven hasta el momento actual y que se encuentran en remisión completa o en vías de remisión, en ambos grupos se hizo un estudio comparativo

de datos clínicos y los siguientes datos de laboratorio: Hematocrito, reticulocitos, neutrófilos en cifra absoluta, cuenta de plaquetas y estudio de médula ósea correspondientes al período en que fueron internados. Se comparó esta segunda serie con la serie primera del Dr. J. C. Canchola.¹⁴

RESULTADOS

I. Se va a revisar la primera serie y la segunda serie en relación a la mortalidad y a la causa de la muerte.

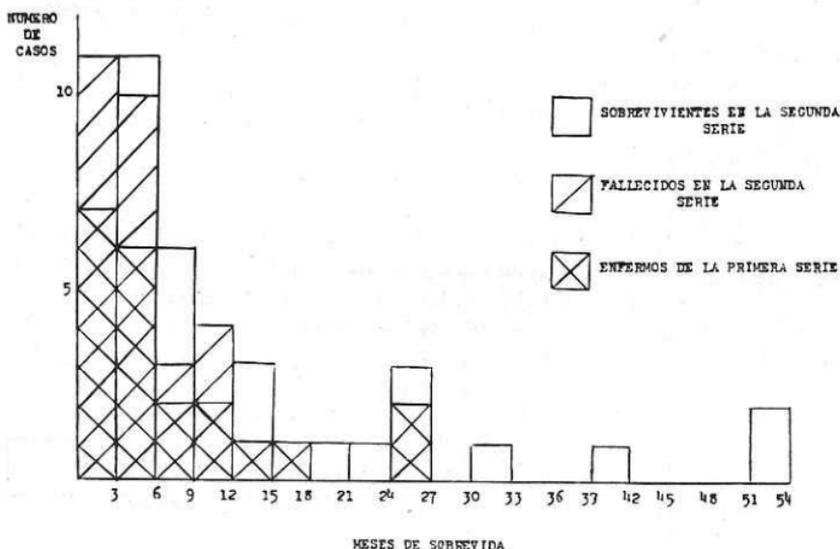


FIG. 1. Supervivencia en dos series de anemia refractaria.

La primera serie¹⁴ que fue de 30 casos, se redujo a 21 por lo siguiente: 1 caso de anemia hipoplástica congénita, 6 casos en que se ignora su evolución y 2 sobrevivientes que se incorporaron a la segunda serie.

La segunda fue de 26 casos y se redujo a 24 casos por lo siguiente: se eliminan 2 casos que se desconoce su evolución.

En la figura 1 se presenta la supervivencia de los 21 casos de la primera serie y la supervivencia de 13 supervivientes y 11 fallecidos de la segunda serie. A partir de 1958 se está logrando mayor supervivencia.

No se planeó el manejo de los casos y al revisar los variables, se tratará de explicar porqué en la segunda serie es mayor el número de sobrevivientes.

Así veremos la causa de muerte en las dos series.

En la figura 2 se indica la causa de muerte en las dos series y se aprecia lo siguiente: predominio de los casos que fallecen por hemorragia en la primera serie y por septicemia en la segunda serie. Los casos de la primera serie quedan así distribuidos:

- | | | |
|----|---|---|
| 1º | 16 casos de hemorragia: | 9 casos de hemorragia intracraneana. |
| | | 6 casos de anemia aguda. |
| | | 1 caso de hemorragia pulmonar y septicemia. |
| 2º | 4 casos de septicemia y 1 de coma hepático. | |

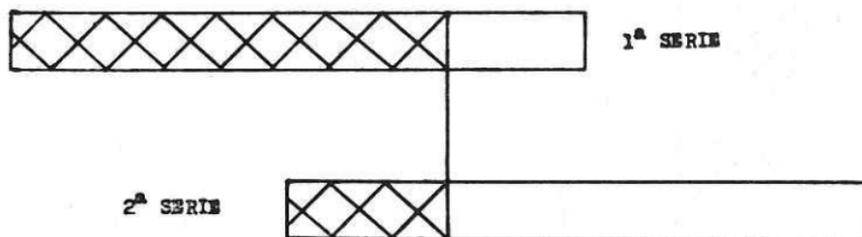
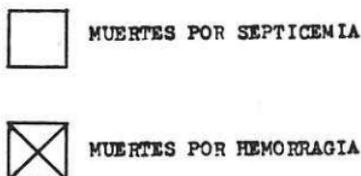


FIG. 2. Causas de muerte en la primera y la segunda serie.

Los casos de la segunda serie se distribuyen así:

- | | | |
|----|------------------------|---|
| 1º | 3 casos de hemorragia. | 2 casos de hemorragia intracraneana. |
| | | 1 caso de hemorragia por aparato digestivo. |
| 2º | 8 casos de septicemia. | |

Vemos entonces que la causa principal de muerte fue la hemorragia, en la primera serie 16 casos de 21 y en cambio en la segunda serie fueron 3 de 11. Ese progreso en el control de la hemorragia se cree se debe al uso de sangre fresca en bolsa de plástico con secuestreno. En la segunda serie predomina como causa de muerte y no la hemorragia.

II. Pasemos a examinar la segunda serie que se divide en dos grupos: el primer grupo lo forman los que fallezcan y que fueron 11 y el segundo grupo

lo forman los niños que sobreviven y fueron 13. El número total de esta serie fue de 24.

Los datos que se reportan en el estudio de esta segunda serie, se hizo en los primeros días que siguen a su ingreso al Hospital. Esos datos son de sangre

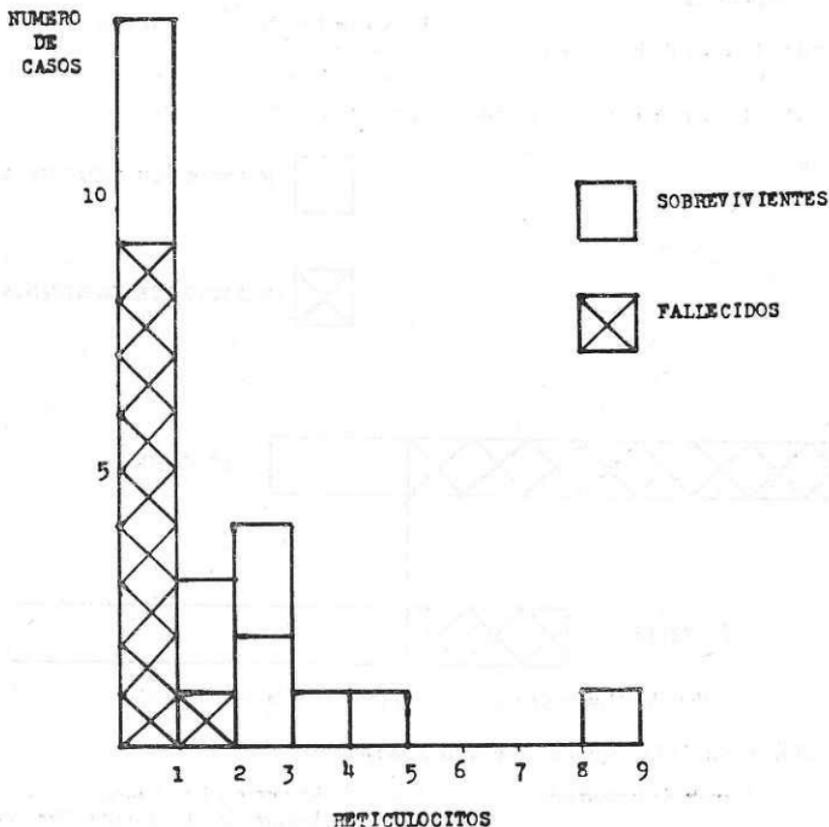


FIG. 3. Porcentaje de reticulocitos en los pacientes que fallecieron y en aquellos que sobreviven.

periférica y de médula ósea (no se hizo ésta en dos que fallecieron). Se investigó contacto con tóxicos en esta serie, de enfermos y se encontró una relación dudosa en tres enfermos del grupo de sobrevivientes y en uno del grupo que falleció; la poca precisión de la relación y el número reducido de observaciones no permiten valorar este dato.

Vemos al comparar las dos series, que en la primera, la causa principal de

muerte era la hemorragia, entonces se investiga en la segunda serie las variables que pueden producirla y se encuentra:

1. La intensidad y la duración de las hemorragias prehospitalarias no muestran diferencia entre los dos grupos.
2. *Hematocrito*. El hematocrito no se valoró ya que se trata de un padecimiento sin tendencia a la regeneración activa.

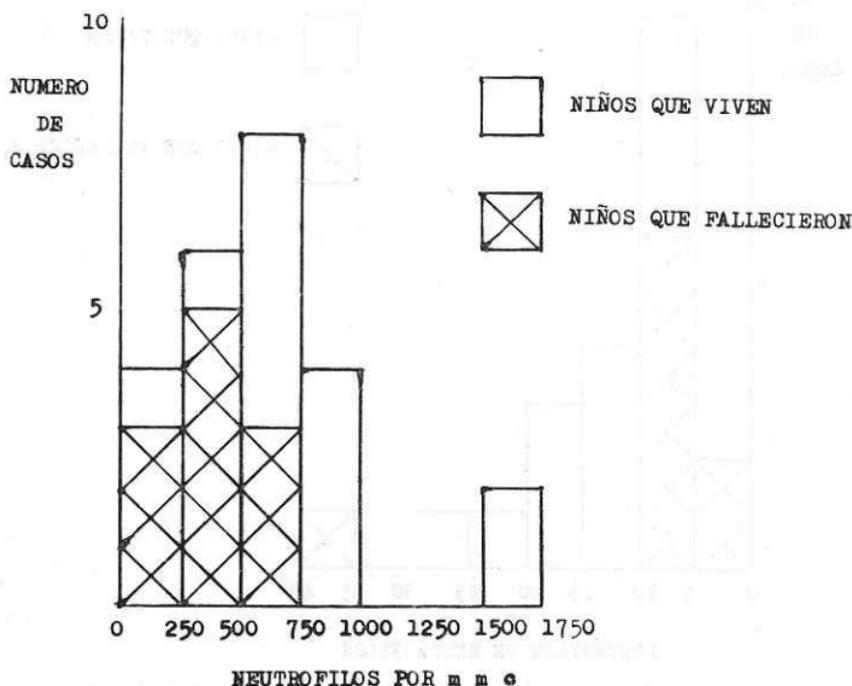


FIG. 4. Cifras de neutrófilos por milímetro cúbico.

3. *Plaquetas*. No se observa diferencia de valores de plaquetas entre los dos grupos.
4. *Reticulocitos*. En la figura 3 se puede apreciar que la cifra inicial de 2 a 3% de reticulocitos, se encuentra en la mayoría de los sobrevivientes; en cambio, el número de reticulocitos en el grupo de los fallecidos fue en la mayoría de los casos de 0% y alguno de 1%.
5. *Megacariocitos*. Ausencia casi total de megacariocitos en médula en los dos grupos.

Ahora pasamos a la otra causa de muerte que es la infección, más importante en la segunda serie, 8 defunciones de 11 fallecimientos (Figura 2). Se examinará las variables que pueden producir el fallecimiento en esta segunda serie:

1. La presencia de fiebre prehospitalaria no señala diferencia en la frecuencia de fallecimientos o de sobrevividas.

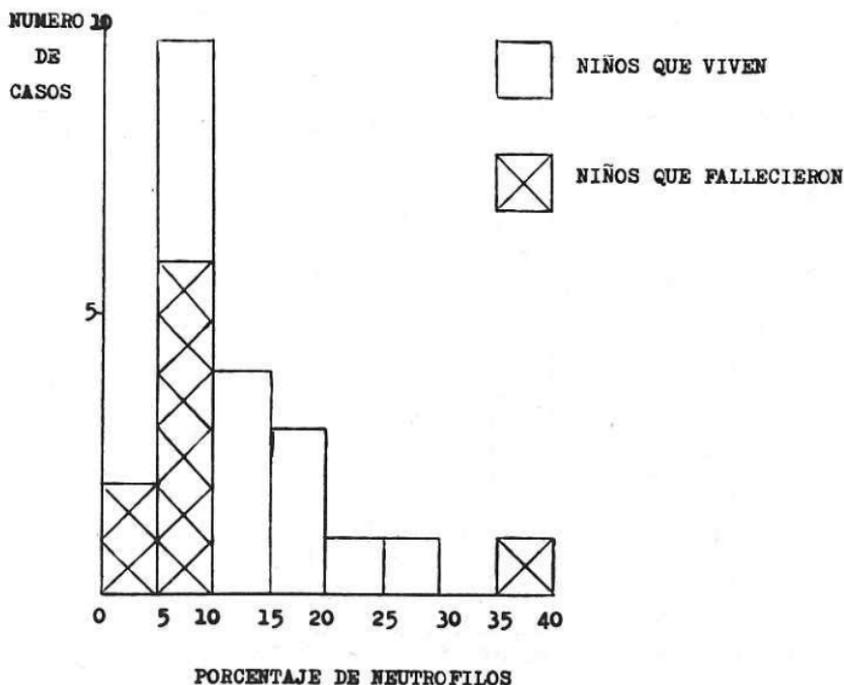


Fig. 5. Porcentaje de neutrófilos inmaduros en niños que fallecieron y en niños que viven.

2. La duración prehospitalaria de la fiebre sí señala diferencia en los dos grupos, cuatro enfermos que fallecieron, ingresaron con un mes o más de fiebre.
3. *Neutrófilos en cifras absolutas.* En la figura 4 se pueden ver las cifras de neutrófilos por milímetro cúbico a su ingreso en los dos grupos. Se puede ver que la mayor parte de los chicos que fallecen tienen menos de 500 neutrófilos, 8 de 11 y los otros 3 entre 500 y 750 neutrófilos. Por otro lado, en la mayoría de los sobrevivientes la cifra de neutrófilos están por encima de 500, 11 de 13 casos.

4. En el estudio de médula ósea comparando los dos grupos que se estudian de la segunda serie, no se aprecia diferencia en lo siguiente: celularidad, megacariocitos, relación eritroleucopoyética y relación eritrogranulocítica.
5. Neutrófilos inmaduros en médula ósea. En la figura 5 se puede ver que en el grupo de fallecidos faltan 2 casos de los 11 muertos y es porque no dio tiempo a hacer el estudio de médula ósea. En la mencionada figura 5 se puede apreciar que de 13 sobrevivientes en 9 la cifra de

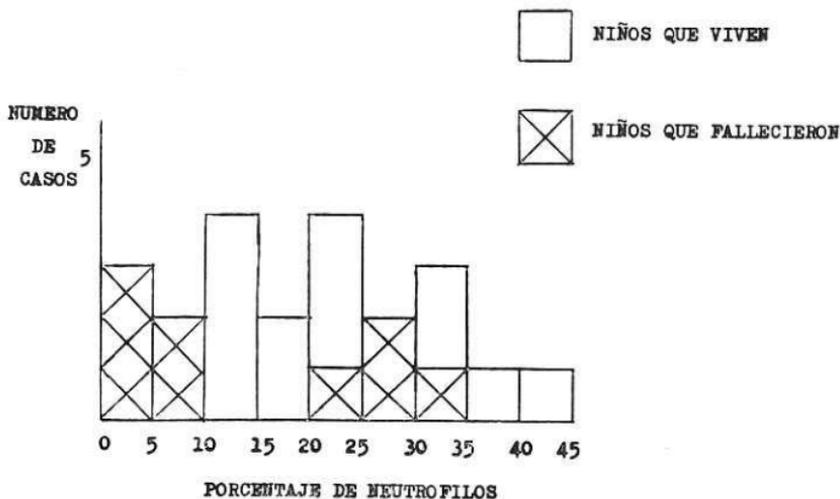


FIG. 6. Porcentaje de neutrófilos maduros en niños que fallecieron y en niños que viven.

neutrófilos inmaduros por arriba de 10% y los otros 4 entre 5 y 10% y del grupo de los que fallecen la mayor parte está abajo de 10%.

6. *Neutrófilos maduros en médula ósea.* También en la figura 6, faltan 2 casos de los 11 fallecidos y fue porque no dio tiempo a hacer el estudio medular. Además se podrá apreciar que todos los niños que sobreviven tienen una cifra mayor de 10%; en cambio, en el grupo de los que fallecen la cifra es variable.

TERAPÉUTICA

Ya se habló del control de hemorragia; por lo que respecta a las infecciones seguimos 4 orientaciones: 1ª Empleo de antibióticos de espectro medio y no de espectro amplio; 2ª Uso adecuado de antibióticos con identificación de germen

en caso de poderse lograr; 3ª Bajar rápidamente en 2 ó 3 días la dosis de esteroides y 4ª No usar antibióticos a título profiláctico.

En la Tabla 1, se puede ver el efecto de otras medidas: esplenectomía, esteroides y a últimas fechas la testosterona. Como se puede ver en la mencionada Tabla, se usan estas medidas combinadas y en un total de 20 enfermos, se usó 11 veces esplenectomía, esteroides en 19 y en 13 la testosterona. Es corto el número de casos y sin poder afirmar nada en firme; pero el uso de la esplenectomía puede dar algún resultado si existe componente hemolítico agregado, si el niño empieza a deteriorarse rápidamente o si los esteroides dieran una respuesta satisfactoria.^{5, 8} No se incluyen 4 muertos, por haber sido tratados menos de dos meses.

TABLA 1

EFECTO DE VARIAS MEDIDAS TERAPÉUTICAS EN ANEMIA REFRACTARIA

		<i>Supervivientes</i>	<i>Fallecidos</i>
Esplenectomía: 11 pacientes	— sola		2
+	esteroides	3 S.T.	
+ esteroides	+ testosterona	1 S.T.	2
		3 C.T.	
		1 S.R.	
Esteroides: 9 pacientes	— solo	1 S.T.	2
+	testosterona	2 C.T.	2
		2 S.R.	

COMENTARIO

Recordemos que la anemia refractaria del niño es de evolución dramática y sobrevida menor que en el adulto. Scott citado por K. L. Diamond¹⁵ encontró una mortalidad de 100% en pacientes menores de 17 años. Al comparar la primera y la segunda series, como ya se dijo, dos de la primera serie pasaron a la segunda y aún sobreviven, uno se descartó por tratarse de anemia hipoplástica congénita y 6 más por desconocer su evolución y quedaron 21 que murieron.

En la segunda serie de 26, se descartaron 2 por desconocerse su evolución y 13 sobreviven y 11 fallecen, es decir, una mayor sobrevida en la segunda serie. A su ingreso el estudio de intensidad y duración de hemorragias prehospitalarias, plaquetas, megacariocitos en uno y otro grupo de la segunda serie no influyen en la sobrevida. En cambio sí influye en dicha sobrevida el número de reticulocitos, que fue inicialmente de 2 a 3% en la mayoría de los sobrevivientes; además, el manejo de la hemorragia con sangre fresca en bolsa de plástico con secuestro es de ayuda ya que mejora el control de la hemorragia de la serie primera a la segunda.

Por lo que respecta a la infección en la segunda serie, pudimos ver que la presencia de fiebre no señala diferencias y sí la duración prehospitalaria, ya que estos enfermos se infectan fácilmente y mueren de septicemia y se tiene la impresión de que a menor duración prehospitalaria de fiebre, más posibilidades de sobrevida.

Por otro lado, es muy sugestiva la cifra de neutrófilos, pues arriba de 500 neutrófilos por milímetro cúbico se encuentra en la mayoría de los sobrevivientes.

En médula ósea lo importante entre los dos grupos es la cifra de neutrófilos inmaduros y maduros. Con respecto a los primeros, podemos decir que la cifra abajo de 10% se encuentra en la mayoría de los que fallecen y con respecto a los maduros o segundos sobreviven los que tienen una cifra mayor de 10%, y en cambio, en el grupo de los que fallecen la cifra es variable.

Por lo que respecta a la terapéutica en la primera serie seguimos la orientación de Loeb y Moore,⁴ de usar esteroides y A.C.T.H. desde 1953 y comprobamos que sobre todo con el A.C.T.H. se aumenta la resistencia de los capilares al disminuir las hemorragias y únicamente en un caso se tuvo éxito, que por cierto, sobrevive 4 años y medio.

Los trabajos de Moore⁵ y los de Mohler³ y col., que preconizaron el buen efecto de la esplenectomía en anemia refractaria cuando existe componente hemolítico agregado o cuando el enfermo se empieza a deteriorar rápidamente. También que el éxito de la esplenectomía es condicionada por una respuesta satisfactoria de corticoesteroides. Se ha seguido esa conducta.

El uso de esteroides y testosterona preconizados por Shahidi y L. K. Diamond^{6, 15} desde 1959. Usamos la testosterona inyectable 3 mgr./Kgr. 2 veces por semana y no la vía sublingual y usamos triamcinolona, no a la dosis de 8 a 12 mgrs.⁶ ó de 8 a 20 mgrs.,¹⁵ sino hasta 20 a 32 mgrs. diarios por m² de superficie corporal.

Shahidi y L. K. Diamond¹⁵ en 17 casos logran 9 vivos y 8 muertos y nosotros en 24 casos, se logran 13 vivos y 11 muertos; dicho en otras palabras, obtuvimos resultados semejantes. En la primera serie de 1953 a 1958 de 23 casos,¹⁴ sólo 2 niños vivos y L. K. Diamond¹⁵ de 1938 a 1958 de 40 casos, 2 vivos, uno de los cuales recae al año. En verdad hemos logrado una mayor sobrevida en los niños con anemia refractaria.

El Dr. Diamond¹⁵ atribuye la mayor sobrevida a la asociación esteroides-testosterona y no a la cifra de reticulocitos, de neutrófilos o al uso de sangre fresca en bolsa de plástico. En cambio nosotros tenemos la impresión de que la mejoría es por el mejor manejo de las hemorragias, y por las cifras iniciales favorables de reticulocitos, cifra neutrófilos por milímetro cúbico en sangre periférica y número porcentual de neutrófilos inmaduros y maduros en médula ósea. ¿No se tratará de que el uso del tratamiento esteroides-esplenectomía o esteroides testosterona mejoran las condiciones generales para una mejor respuesta

al manejo de hemorragia o de infección? ¿Ya sea actuando sobre los factores favorables ya indicados o estos factores en sí son los que en última instancia hacen favorable el pronóstico?

En verdad es difícil contestar a esas preguntas, pero basta señalar el hecho en sí de que la mortalidad debida a hemorragia en la segunda serie disminuyó al manejarse en la forma indicada.

En verdad es difícil valorar los hechos aún por el número reducido de pacientes.

CONCLUSIONES

Estas conclusiones son provisionales dado el corto número de casos estudiados.

1. En las anemias refractarias son de buen valor pronóstico las cifras iniciales de reticulocitos (2 a 3%) y la cifra de neutrófilos por milímetro cúbico (500) en sangre periférica.

2. También son de buen valor pronóstico las cifras de neutrófilos inmaduros y maduros (arriba de 10%) en médula ósea.

3. Para el control de la hemorragia ha sido, al menos esa impresión tenemos en nuestro grupo, un progreso el uso de sangre fresca en bolsa de plástico con secuestro.

4. El uso de la esplenectomía puede dar algún resultado si existe componente hemolítico agregado, si el niño empieza a deteriorarse rápidamente o si los esteroides dieron una respuesta satisfactoria.

5. No sabemos si el tratamiento esplenectomía-esteroides o esteroides-testosterona al actuar sobre los factores calificados como favorables señalados en los incisos 1, 2 y 3 mejora a estos enfermos o estos factores en sí con un correcto manejo del enfermo por lo que respecta a hemorragia y a infección, son los que en última instancia son favorables.

REFERENCIAS

1. Wintrobe, M. M.: *Clinical Hematology*. 4th. Ed. Lea & Febiger, Philadelphia.
2. Frederick Stohlman, Jr. M. D.: *Eritropoyetine*. *Pediatrics* 23:835, 1959.
3. Mohler, D., y Leabel, B. S.: *Aplastic Anemia, An Analysis of 50 cases*. *Ann. Int. Med.* 49: 326, 1958.
4. Loeb, V. J., Jr., Moore, C. V. y Dubach, R.: *The Physiologic Evaluation and Management of Chronic Bone Marrow Failure*. *Am. J. Med.* 15: 499, 1953.
5. Moore, C. V.: *The Treatment of Refractory Anemia or Bone Marrow Failure*. *J. Chron. Dis.* 6: 324, 1957.
6. Shahidi, N. T., y Diamond, L. K.: *Testosterone-induced Remission in Aplastic Anemia*. *A. M. A. Journal of Disease of Children*, Sept, 203-302, 1959.
7. Hale, H. T., y Daland, G. A.: *Methods for Study of the Morphology of Formed Elements or Peripleural Blood and Bone Marrow*. Citado en: *Am. L. A. Sillabus of*

- Laboratory Examinations in Clinical Diagnosis. 3th. Ed. Harvard University Press. Cambridge, Mass. 1952.
8. Quick, A. J.: *The Physiology and Pathology of Hemostasis*. Lea & Febiger, Philadelphia, 1951.
 9. Ivy, A. D., Shapiro, P. E., y Welnick, P. I.: *The Bleeding Tendency in Jaundice*. Surg. Gynec. & Obst. 160: 781, 1935.
 10. MacFarlane, R. G.: *Simple Method for Measuring clot Retraction*. Lancet 1: 1199, 1939.
 11. Stefanini, M., y Crosby, M. H.: *The one-stage Prothrombin Consumption Test. Clinical Value in the Identification of Thromboplastine Deficiency Diseases*. Blood 5: 964, 1950.
 12. Stefanini, M.: *The Diagnosis of Hemorrhagic Disease*. Bull. New England Med. Center, 12: 103, 1950.
 13. García Moreno, E.: *Supervivencia de los glóbulos rojos*. Tesis recepcional. Escuela de Medicina, U.N.A.M. México, 1952.
 - 13-bis. García Moreno, E., y Sánchez Medal, L.: *Supervivencia de los glóbulos rojos*. Rev. Invest. Clin. Vol. 6, 1954.
 14. Canchola, J. G., Dorantes Mesa, S., y Soto Allande, R.: *Anemia Refractaria. Aspectos Clínicos de 30 Casos*. Bol. Med. Hosp. Infantil de Méx. Vol. XVIII. No. 2, 1960.
 15. Shahidi, N. T. y Diamond, L. K.: *Testosterone-induced remission in aplastic anemia of both acquired and congenital types*. New Eng. J. of Med. Vol. 264, Pág. 953.

COMENTARIO AL TRABAJO DEL DR. SOTO ALLANDE SOBRE ANEMIA REFRACTARIA EN PEDIATRÍA*

DR. L. SÁNCHEZ MEDAL

EL TRABAJO DEL Dr. Soto pone de manifiesto un hecho universalmente apreciado: el pronóstico de la anemia refractaria ha mejorado en los últimos años debido, seguramente, a un manejo más adecuado de los enfermos y al empleo de nuevos recursos terapéuticos. Antes de 1950, se consideraba que la variedad idiopática de la anemia refractaria siempre era mortal y que, cuando el proceso era de naturaleza tóxica o iatrogénica, apenas la cuarta o quinta parte de los pacientes curaban. En la actualidad no sólo es mayor el número de pacientes de esta última variedad que sobreviven, sino que las remisiones en la forma idiopática han dejado de ser excepcionales. A pesar de este progreso, la anemia refractaria continúa siendo un padecimiento grave, cuyo manejo plantea frecuentes problemas al médico.

El inicial que éste debe resolver al enfermo o a sus familiares se refiere al pronóstico. En relación a él, el trabajo que comento confirma un hecho, lógicamente esperable, y conocido ya desde hace varias décadas, de que las probabilidades de curación son mayores en los enfermos en quienes la sangre periférica muestra reticulocitosis y cifras de neutrófilos no muy bajas, datos que traducen un grado de insuficiencia medular no muy avanzado, que en aquellos que no presentan estos indicios de actividad medular. Otro elemento pronóstico valioso lo constituye la identificación de la variedad de anemia refractaria, ya que la mortalidad en la secundaria a tóxicos o medicamentos, es menor que en la variedad idiopática, hecho que hemos podido apreciar en el Hospital de Enfermedades de la Nutrición con mayor claridad que en el trabajo que comento.

Otro problema, de solución frecuentemente difícil, lo constituye la elección del agente terapéutico. Las diferentes medidas usadas en el tratamiento de las anemias refractarias por lo común, tienen sólo una acción paliativa o sintomática y sirven solamente para prolongar la vida del enfermo mientras ocurre una

* Leído en la sesión del 2 de agosto de 1961.

remisión espontánea. Esto obliga a valorar con mayor atención los riesgos propios de cada agente terapéutico. Así, los corticoesteroides tienen varios efectos colaterales que establecen limitaciones a su uso. En el trabajo que comento se señala que la principal causa de muerte ya no es ahora la hemorragia, sino la infección. Tal dato, pienso, ejemplifica el problema: las hemorragias han disminuido en estos enfermos a causa de las transfusiones de sangre, con plaquetas íntegras y viables, y del empleo de córticoesteroides, pero seguramente que el incremento en la infección como causa de muerte no es sólo resultado de una disminución en las hemorragias, sino del aumento en la frecuencia y gravedad de las infecciones, colateral a la administración de esteroides suprarrenales. Más demostrativo de los riesgos iatrogénicos es el caso de un paciente que ingresó al Hospital de Enfermedades de la Nutrición con anemia refractaria secundaria a butazolidina, con un cuadro hemorrágico grave, situación que obligó a administrarle dosis elevadas de prednisona, únicas que mostraron ser capaces de hacer cesar el sangrado. Dos a tres semanas más tarde, se inició una hemorragia incoercible que lo condujo a la muerte, originada en una úlcera gástrica secundaria a la prednisona.

La esplenectomía no es tampoco una medida inocua, especialmente en la anemia refractaria en que el riesgo de hemorragia y de infección es elevado, riesgo que debe valorarse junto con lo impredecible del efecto de la operación. Se ha dicho que la esplenectomía está indicada: 1) cuando hay evidencia de un proceso hemolítico y 2) cuando la administración de córticoesteroides produce alguna mejoría hematológica. Estas reglas, generalmente aceptadas, por desgracia no son muy exactas; la esplenectomía ha resultado totalmente inútil en pacientes nuestros que reunían las dos características citadas: hemolisis anormal y respuesta a los córticoesteroides. En conclusión, en nuestra experiencia no hemos encontrado ningún elemento útil para predecir la efectividad o ineffectividad de la esplenectomía en un caso dado.

Algunos autores han observado que dosis altas de testosterona frecuentemente modifican el curso de la anemia refractaria. El empleo de un anabólico poco androgénico, la oximetazona, en un grupo de 10 pacientes estudiados por nosotros sólo ha resultado benéfico en uno de ellos; aparentemente la experiencia de Soto en este aspecto es menos favorable aún que la nuestra. A pesar de ello, considero que en un padecimiento tan grave y con frecuencia insensible a la terapéutica, está indicado hacer un tratamiento de prueba con testosterona a dosis altas, en los casos en quienes los otros recursos hayan sido ineficaces.