

Anemia diseritropoyética congénita, hemosiderosis secundaria

Caso CONAMED

María del Carmen Dubón Peniche^a, María Eugenia Romero Vilchis^b, Blanca Isabel López Nieves^c

El modelo arbitral médico en México considera entre sus objetivos resolver los conflictos, evitar la medicina defensiva y la cultura litigiosa, fortalecer la relación médico-paciente, así como mejorar la calidad de la atención.

SÍNTESIS DE LA QUEJA

Paciente con anemia diseritropoyética diagnosticada y tratada en el hospital demandado desde los 4 meses de edad. El 29 de septiembre de 2011, tenía cita para trasfusión, sin embargo, un día antes presentó inflamación de los pies y dolor de estómago, se solicitó al médico que la revisara, sin embargo, después de 3 h indicó que pasara al Servicio de Clasificación. Transcurrieron los días y la menor empeoró, su corazón no latía en forma normal. El 8 de octubre de 2011 ingresó a terapia intensiva, hasta ese momento advirtieron que el corazón estaba en mal estado.

^aDirectora de la Sala Arbitral. Dirección General de Arbitraje. CONAMED. México, DF.

^bDirectora Jurídica. Sala Arbitral. Dirección General de Arbitraje. CONAMED. México, DF.

^cPasante de la licenciatura en Enfermería. Facultad de Estudios Superiores Zaragoza. UNAM. México, DF.

RESUMEN CLÍNICO

Niña de 11 años de edad, el 29 de septiembre de 2011 fue atendida en el Servicio de Clasificación del Hospital demandado con diagnóstico de anemia diseritropoyética y hemosiderosis, se reportó edema en ambos pies y edema bpalpebral, neurológicamente íntegra con signos vitales dentro de parámetros. Se solicitaron estudios de laboratorio (BUN 11, creatinina 0.3, sodio 136, potasio 4.7, cloro 101) y valoración por nefrología.

El 6 de octubre de 2011, el Servicio de Clasificación, reportó que se encontraba en seguimiento por Hematología, y se le modificó en la última semana el tratamiento con deferoxamina. La paciente presentó dolor moderado en epigastrio, sin irradiaciones ni síntomas agregados, que cedía con los alimentos; en la exploración física no se reportaron alteraciones, los signos vitales estaban dentro de parámetros normales, la impresión diagnóstica fue de gastritis medicamentosa y se indicó omeprazol,

medidas generales, cita para seguimiento por Consulta Externa.

A los 2 días (8 de octubre), fue llevada a Urgencias por dolor abdominal progresivo, localizado en epigastrio, tipo punzante, de intensidad severa (10/10), edema en pies, dificultad respiratoria de inicio súbito, progresivo; se efectuaron estudios de laboratorio clínico y se diagnosticó desnutrición moderada (déficit 36%), anemia diseritropoyética congénita, hemosiderosis secundaria, hiponatremia, y se indicó manejo médico, así como ingreso a Terapia Intensiva. Se efectuó valoración cardiológica, el ecocardiograma reportó: disfunción sistodiastólica del ventrículo izquierdo severa, fracción de eyección 16%, insuficiencia mitral y tricuspídea leve, presión pulmonar de 30 mmHg, imagen nodular pediculada móvil de 11 × 12 milímetros en porción trabeculada de ventrículo derecho, derrame pericárdico mínimo.

El Servicio de Hematología reportó anemia diseritropoyética congénita tipo II, hemosiderosis secundaria grado III, requerimiento de transfusión de concentrados eritrocitarios de forma mensual; hemosiderosis secundaria a las transfusiones a los 2 años de edad, iniciándose tratamiento quelante con deferoxamina subcutánea, que fue cambiado a deferasirox desde 2007; tratamiento administrado de forma irregular en los últimos 6 meses; esplenectomía laparoscópica en 2007 y última determinación de ferritina 7,312 ng/dl (31 de mayo de 2011), fecha de última transfusión 29 de septiembre de 2011. Falla medular congénita tipo autosómico dominante con eritropoyesis ineficaz y apoptosis intramedular de serie roja, hemosiderosis grave con repercusión en órgano blanco (cardíaco), falla cardíaca congestiva grave. Por motivos económicos de la familia, el apego al tratamiento quelante no ha sido establecido de forma eficaz. Se indicó quelante (deferasirox) con dosis habitual hasta recuperar función hepática y renal, manejo hemodinámico intensivo, determinación de ferritina sérica. Por datos de hipoperfusión cerebral se decidió intubación orotraqueal y soporte mecánico ventilatorio, y se reportó saturación 97%.

La nota de valoración por Cardiología reportó trastorno de base con mal apego al tratamiento, hemosiderosis secundaria mal controlada que con-

dicionó insuficiencia cardíaca grave, se indicó manejo mediante soluciones parenterales, diuréticos, inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, anticoagulante, inotrópicos, balance hídrico estricto, y se estimó que el estado de salud era grave con riesgo de choque cardiogénico y muerte, lo cual fue informado a los familiares.

La evolución fue tórpida, cursó con hipotensión persistente sin respuesta al tratamiento. El 10 de octubre de 2011 presentó paro cardíaco sin respuesta a maniobras de reanimación. El certificado de defunción estableció como causas de la muerte: choque cardiogénico, insuficiencia cardíaca, hemosiderosis, anemia diseritropoyética. Otros estados patológicos que contribuyeron a la muerte: insuficiencia hepática e insuficiencia renal 24 h.

ANÁLISIS DEL CASO

Para su estudio, se estiman necesarias las siguientes precisiones:

En términos de la literatura especializada, las anemias diseritropoyéticas congénitas son desórdenes hereditarios de la eritropoyesis poco frecuentes, los cuales se acompañan de hemólisis (por defecto cualitativo de los glóbulos rojos), se caracterizan por eritropoyesis ineficaz y alteraciones morfológicas de los precursores eritroides.

El grado de anemia suele ser de leve a moderado; sin embargo, algunos pacientes desarrollan anemia grave. El mecanismo principal de disminución de hemoglobina es la eritropoyesis ineficaz, pero puede existir contribución por hemólisis (principalmente en el tipo II).

Las anemias diseritropoyéticas se clasifican en 3 grandes grupos; los síntomas compartidos incluyen anemia (intensidad variable), ictericia intermitente, hepatoesplenomegalia y sobrecarga progresiva de hierro (con mayor manifestación en los tipos I y II). La anemia diseritropoyética tipo I generalmente se asocia a dismorfias que afectan de manera particular los dedos.

Para el diagnóstico de anemia diseritropoyética congénita, la literatura especializada refiere los criterios siguientes: 1) evidencia de anemia o ictericia hereditaria o congénita, 2) evidencia de eritropoyesis ineficaz, 3) morfología típica de eritroblastos

Las anemias diseritropoyéticas congénitas son desórdenes hereditarios de la eritropoyesis poco frecuentes que se acompañan de hemólisis (por defecto cualitativo de los glóbulos rojos), se caracterizan por eritropoyesis ineficaz y alteraciones morfológicas de los precursores eritroides.

El mecanismo principal de disminución de hemoglobina es la eritropoyesis ineficaz, pero puede existir contribución por hemólisis (principalmente en el tipo II).

en la médula ósea, y 4) exclusión de otras anemias hereditarias (talasemias, anemia sideroblástica) o adquiridas (anemia megaloblástica, síndrome mielodisplásico).

La anemia diseritropoyética congénita tipo II, es la de mayor frecuencia, se caracteriza por eritroblastos binucleados (diploeritroblastos) y restos de retículo endoplásmico. El diagnóstico debe sospecharse con la prueba de Ham positiva (hemólisis en medio ácido); los valores de hemoglobina son por lo general aceptables, pero pueden disminuir en el curso de infecciones; los reticulocitos pueden estar en parámetros normales, o encontrarse disminuidos, y la morfología eritrocitaria muestra anisopoiquilocitosis con punteado basófilo; la concentración de bilirrubina y la actividad de la deshidrogenasa láctica sérica están elevadas y la haptoglobina disminuida.

Para la anemia diseritropoyética tipo II, la alternativa terapéutica de elección es la esplenectomía, de esta manera la mayoría de los pacientes logran incremento de la hemoglobina y disminuyen la dependencia a transfusiones sanguíneas. Sin embargo, debido a que el bazo presenta funciones relevantes para la inmunidad, para decidir esta cirugía debe valorarse el riesgo-beneficio. Si la enfermedad es muy grave, debe considerarse el trasplante de médula ósea.

El tratamiento de la anemia con derivados del hierro está contraindicado; se deben emplear quelantes de hierro cuando la ferritina sérica está en valores cercanos a 1,000 ug/l, pues la esplenectomía no reduce la posibilidad de sobrecarga de hierro; solamente se deben indicar transfusiones de glóbulos rojos, cuando la anemia sea grave o exista marcada disminución de la hemoglobina. Se debe realizar control periódico (anual) del metabolismo del hierro (nivel de ferritina sérica).

Dentro de las complicaciones de las anemias diseritropoyéticas se encuentra la hemocromatosis, que se caracteriza por sobrecarga de hierro en el organismo, la cual se relaciona con múltiples transfusiones durante periodos prolongados, que ocasionan complicaciones severas pues el exceso de hierro se acumula en determinados órganos y los daña, ya que el organismo no tiene un mecanismo fisiológico para expulsar el exceso de hierro acumulado. El hierro libre, altera macromoléculas biológicas, proteínas, DNA y afecta las estructuras intracelulares que promueven la peroxidación de las membranas lipídicas, lo que genera disfunción mitocondrial, afectación lisosomal y muerte celular.

Los órganos susceptibles de afectación por sobrecarga de hierro son: hipófisis (disminución del crecimiento), corazón (arritmias, falla cardíaca y cardiopatía), hígado (cirrosis), páncreas (diabetes mellitus), gónadas (infertilidad, hipogonadismo). La toxicidad a nivel cardíaco (especialmente insuficiencia cardíaca y arritmias) es la principal causa de muerte relacionada con sobrecarga de hierro en pacientes con anemias diseritropoyéticas.

Los depósitos de hierro en una persona (en circunstancias normales) alcanzan 3 a 4 gramos en todo el organismo, el exceso de hierro de 20 gramos o más puede ocasionar afectación de órganos y consecuentemente el deceso. Los pacientes que reciben tratamiento con quelantes, deben mantener los niveles entre 3 y 7 miligramos por kilogramo de peso. La determinación de ferritina en suero es el estudio indirecto más utilizado para estimar los depósitos de hierro, pero los valores no son tan fidedignos como marcadores de sobrecarga hepática de hierro. La biopsia hepática es el método de elección para medir el depósito de hierro, pero no

siempre está indicada. La resonancia magnética se puede utilizar para estimar los niveles de hierro en diversos órganos (hipófisis, páncreas, médula ósea), las imágenes se oscurecen proporcionalmente a la concentración de hierro. La eliminación de exceso de hierro, es esencial para preservar la debida función de los órganos en la hemosiderosis; la flebotomía (extracciones periódicas de sangre) y el tratamiento quelante son los únicos medios para eliminar su exceso.

El empleo de quelantes reduce y retarda la enfermedad hepática, la diabetes, los desórdenes endocrinos y previene la enfermedad cardíaca mediada por exceso de hierro. El tratamiento generalmente es bien tolerado; sin embargo, los efectos adversos más frecuentes son gastrointestinales (dolor abdominal, gastritis) y rash cutáneo. La adherencia al tratamiento se correlaciona directamente con disminución de la morbilidad y mortalidad.

En el presente caso, la menor recibió atención médica en el hospital demandado desde los 4 meses de edad, al diagnosticarse anemia diseritropoyética congénita tipo II.

Ahora bien, los hechos que motivaron la queja se plantearon a partir del 29 de septiembre de 2011, cuando la madre de la paciente refiere que acudió al hospital demandado pues su menor tenía cita para transfusión y un día antes se dio cuenta que sus pies estaban inflamados y le dolía el estómago, por lo cual solicitó al médico que la revisara; transcurrieron 3 horas sin que la valorara e indicó que pasara a Clasificación.

En el expediente clínico exhibido para el estudio del caso, existe Solicitud de consulta del Servicio de Clasificación del citado 29 de septiembre de 2011, la cual acredita que se efectuó interrogatorio, refiriendo antecedentes de importancia: anemia diseritropoyética congénita tipo II, hemosiderosis en tratamiento con quelante, transfusiones desde los 4 meses de edad cada mes, última transfusión ese mismo día.

En la exploración física se reportó: edema bipebral y maleolar, neurológico íntegro, signos vitales dentro de parámetros normales. Se realizaron estudios de laboratorio y se solicitó interconsulta al Servicio de Nefrología.



Clara Natoli

Relacionado con dicha atención, la literatura especializada establece que el edema se caracteriza por la presencia de líquido en el espacio intersticial del cuerpo (tejido subcutáneo), tratándose de un signo que puede atribuirse a múltiples causas.

En ese sentido, fue acreditado que el personal médico del demandado, cumplió sus obligaciones de medios de diagnóstico y tratamiento, pues ante el cuadro de edema bipebral y maleolar de la paciente, se realizó valoración integral mediante interrogatorio, exploración física y exámenes de laboratorio, éstos últimos se encontraron en parámetros normales, solicitándose valoración del Servicio de Nefrología, para continuar el estudio.

De igual forma, la literatura especializada refiere, que el edema por sí mismo no representa una urgencia médica, a menos que se encuadre en un síndrome como podría ser insuficiencia cardíaca, en la cual, además del edema se presentan otros síntomas y signos (taquicardia, ritmo de galope ingur-

gitación yugular, entre otros), que en su conjunto causan repercusión sistémica meritoria de atención urgente.

En la queja se señaló que “transcurrieron los días y la menor empeoró”, por lo que la llevaron nuevamente al Servicio de Clasificación, pues continuaba con los pies inflamados, dolor de estómago y de cabeza, además su corazón no latía en forma normal.

La nota médica del Servicio de Clasificación fechada el 6 de octubre de 2011, establece que después de la modificación en el tratamiento quelante (deferroxamina), la paciente presentó dolor abdominal en epigastrio, de intensidad moderada, sin irradiaciones, ni síntomas agregados, que cedía con la alimentación. En esta atención se reportó frecuencia cardíaca 76, frecuencia respiratoria 22, tensión arterial 105/65 mmHg, temperatura 36 °C, llenado capilar de 2 segundos, buen estado de hidratación, dolor epigástrico a la palpación. La impresión diagnóstica fue gastritis medicamentosa y el tratamiento consistió en omeprazol 40 mg cada 24 horas, así como generales y seguimiento por Consulta Externa.

Sobre el rubro, la literatura especializada refiere que los agentes quelantes son medicamentos generalmente bien tolerados; sin embargo, entre los

efectos secundarios que ocurren con mayor frecuencia se encuentran los gastrointestinales (dolor abdominal y gastritis).

Lo anterior demuestra que el personal médico del demandado, cumplió las obligaciones de medios, ante el cuadro de gastritis medicamentosa. Es importante puntualizar, que durante la citada atención, no se reportaron datos de alarma que ameritaran manejo urgente, así tampoco hospitalización, pues como lo acreditó la nota del Servicio de Clasificación, los signos vitales se encontraban dentro de parámetros normales, la paciente estaba hidratada con llenado capilar de 2 segundos, sólo presentaba dolor epigástrico a la palpación, encontrándose el resto de la exploración sin alteraciones.

En la queja se continuó señalando, que la menor no mejoró en los días siguientes, por ello el 8 de octubre de 2011 fue llevada al hospital e ingresó a Terapia, y hasta ese momento se dieron cuenta de que su corazón estaba en mal estado.

Al respecto, la nota inicial de Urgencias de las 17:00 h del 8 de octubre de 2011, acredita el ingreso de la paciente al hospital demandado, refiriéndose persistencia del dolor abdominal (inicio súbito, progresivo, en epigastrio, punzante, de intensidad 10/10, irradiado a hipocondrio derecho) de 12 días de evolución, edema en miembros inferiores de predominio en pies y por debajo de la rodilla (inicio súbito, progresivo) de 3 días de evolución y dificultad respiratoria también de 3 días de evolución (inicio súbito, progresiva, con aumento de la frecuencia respiratoria y quejido).

De igual forma, acredita que se efectuó interrogatorio y exploración física, reportándose frecuencia cardíaca 90, frecuencia respiratoria 42, tensión arterial 81/64 mmHg, temperatura 35.5 °C, piel y tegumentos pálidos, cuello con ingurgitación yugular (3 cm), tórax con movimientos de amplexión y amplexación aumentados en frecuencia, estertores crepitantes finos en ambos hemitórax, entrada y salida de aire regular, precordio hiperdinámico, ruido de galope, abdomen globoso a expensas de ascitis, con hepatomegalia debajo del reborde costal, peristalsis hipoactiva, extremidades con edema, signo de godete (++) en



ambos pies, pulsos distales disminuidos, llenado capilar 2 a 3 segundos, neurológicamente Glasgow 15, somnolienta.

Se solicitaron estudios de laboratorio: leucocitosis 14,800 (neutrófilos 85%, bandas 3%, linfocitos 10%), enzimas hepáticas elevadas (bilirrubina directa 2.7, bilirrubina indirecta 3.32, albúmina 3.3, aspartato transferasa 209, alanino transferasa 201), hiponatremia (sodio 121), hipocloremia (cloro 79); y radiografía de tórax (con infiltrado intersticial parahiliar, silueta cardiaca ensanchada). La impresión diagnóstica fue paciente hipotrófica, desnutrición moderada (déficit 36%), anemia disritropoyética congénita, hemosiderosis secundaria, choque cardiogénico e hiponatremia. El plan de tratamiento consistió en ayuno, diurético (furosemida), aminas vasoactivas (dobutamina, adrenalina) e inhibidor de la fosfodiesterasa (milrinona).

Debido a la gravedad de su estado ingresó a Terapia Intensiva, según lo acredita la nota de las 18:30 h del 8 de octubre. Se reportó gasometría arterial con alcalosis respiratoria, hiperlactatemia, se intubó para proteger la vía aérea, pues clínicamente se encontraba con datos de falla cardiaca (hipotensión arterial, precordio hiperdinámico, ritmo de galope y pulsos débiles de las 4 extremidades).

Valoradas las referidas constancias de atención, es procedente establecer que las conductas médicas adoptadas por el personal del demandado se ajustaron a lo establecido por la literatura de la especialidad, no advirtiéndose elementos de mala práctica. Fue acreditado que ante la gravedad del padecimiento, la paciente ingresó al Servicio de Terapia Intensiva iniciándose de manera inmediata el manejo médico que ameritaba.

A las 20:00 h fue valorada por el Servicio de Hematología, quien refirió que se trataba de paciente con falla medular congénita tipo autosómico dominante, eritropoyesis ineficaz y apoptosis intramedular de serie roja, que presentaba hemosiderosis grave, con repercusión en órgano blanco (cardiaco) manifestada por falla cardiaca congestiva severa; desde el punto de vista hematológico, la afectación a órgano blanco secundaria a hemosiderosis se había establecido y el porcentaje de regresión funcional era bajo, aún con tratamiento intensivo. Por moti-

vos económicos familiares, el apego al tratamiento quelante no se estableció de forma eficaz. El plan consistió en tomar una muestra para una nueva ferritina sérica, iniciar tratamiento con quelante deferasirox a dosis habitual una vez que se recuperara la función renal y hepática, evitar transfundir concentrados eritrocitarios e interconsultar al Servicio de Cardiología.

Es necesario puntualizar, que en términos de lo que establece la literatura especializada, la hemocromatosis es una de las principales complicaciones de las anemias disritropoyéticas, caracterizada por sobrecarga de hierro en el organismo, relacionada con múltiples transfusiones durante periodos largos. La hemocromatosis ocasiona complicaciones severas, pues el exceso de hierro se acumula en determinados órganos afectándolos (hipófisis, corazón, hígado, páncreas y gónadas), pues el organismo no tiene un mecanismo fisiológico para expulsar el exceso de hierro. La eliminación de exceso de hierro es esencial para preservar la debida función de los órganos, siendo los únicos medios para realizarlo la flebotomía y el tratamiento quelante.

En el caso a estudio, la paciente presentaba hemosiderosis grave con repercusión en órgano blanco (cardiaco), manifestada por falla cardiaca congestiva severa, lo cual se debió a la historia natural de la enfermedad y no es atribuible a mal *praxis* del demandado, pues según se demostró el personal médico estableció el tratamiento apropiado conforme al cuadro clínico de la paciente.

La literatura especializada refiere que los pacientes con hemosiderosis secundaria deben llevar control periódico del metabolismo del hierro (nivel de ferritina sérica). En este orden de ideas, el hospital demandado cumplió las obligaciones de diligencia, al realizar el seguimiento y vigilancia de la paciente. Se debe considerar que el manejo se realizó de manera multidisciplinaria (genética, endocrinología, cardiología, audiología), y se efectuaron controles de hierro sérico, folatos y ferritina periódicamente con reportes fluctuantes a pesar del tratamiento quelante; sin embargo, la paciente era dependiente de transfusiones sanguíneas.

El 8 de octubre de 2011, la menor fue valorada por Cardiología, se realizó ecocardiograma y elec-



Purawida

trocardiograma, y se confirmó el diagnóstico de hemosiderosis secundaria, ante lo cual se indicó el manejo apropiado. Sobre el rubro, la literatura especializada refiere, que la toxicidad a nivel cardiaco (insuficiencia cardiaca y arritmias), es la principal causa de muerte relacionada con hemosiderosis en pacientes que han ameritado hemotransfusiones.

La Unidad de Terapia Intensiva, consideró que se encontraba en choque cardiogénico secundario a cardiomiopatía dilatada como complicación de patología de la base (enfermedad de depósito), ameritando apoyo aminérgico elevado. Se informó a los familiares el estado de salud grave, con riesgo de choque séptico, insuficiencia cardiaca congestiva, choque cardiogénico y muerte.

La nota de defunción del 10 de octubre de 2011, establece que la evolución fue desfavorable con tendencia a hipotensión, oliguria, falta de respuesta al apoyo aminérgico y ventilatorio, presentando asistolia sin respuesta a maniobras de reanimación, siendo los diagnósticos finales: choque cardiogénico, trombosis intracardiaca, insuficiencia cardiaca, hemosiderosis.

APRECIACIONES FINALES

La atención brindada por el personal médico del Hospital demandado fue en términos de la *lex artis*.

La menor con diagnóstico de anemia diseritropoyética congénita tipo II, falleció debido a las complicaciones propias de su enfermedad, dependiente de transfusiones (pobre respuesta a las mismas) con sobrecarga de hierro sistémica muy importante que involucró todos los sistemas, lo cual no puede atribuirse a mala práctica médica.

RECOMENDACIONES

- Las anemias diseritropoyéticas congénitas son un grupo de trastornos hereditarios de la hematópoyesis, caracterizados por anemia refractaria de severidad variable.
- El abordaje terapéutico en estos padecimientos implica un reto muy importante, entre los objetivos se encuentran prevenir complicaciones tempranas propias de la evolución de la enfermedad, así como mantener al máximo las capacidades funcionales, la integración escolar y social de los pacientes.
- Es necesario introducir los cuidados paliativos en este tipo de enfermedades, principalmente como parte del manejo multidisciplinario de los pacientes pediátricos.
- La medicina paliativa está cambiando su visión específica para enfermos con cáncer avanzado, hacia otra genérica, la cual incluye pacientes con enfermedades avanzadas no malignas.
- La Organización Mundial de la Salud promueve los cuidados holísticos en menores con enfermedades congénitas que limitan su sobrevivencia en la edad adulta y quienes padecen enfermedades que no responden a los cuidados curativos.
- Los cuidados paliativos juegan un papel muy importante en el manejo, permitiendo ver al paciente en un enfoque holístico y de esa forma tratar de aliviar el dolor y propiciar la mejor calidad de vida posible tanto para él como para su familia. ●

BIBLIOGRAFÍA

- Benítez A. Síndrome de falla medular. Gaceta Médica Mexicana. 2003;139(2):11-9.
- Bernácer M, Leal A. Anemias Hemolíticas. Pediatric Contion. 2004;2(1); 22-30.
- Deferasirox, en el tratamiento de la sobrecarga transfusional de hierro. www.pepoh.bham.ac.uk/public_health/horizon.
- Diagnóstico y tratamiento del síndrome de falla medular en edad pediátrica en tercer nivel de atención médica. México: Secretaría de Salud; 2008.
- Díaz C, Bastida P. Interpretación del Hemograma pediátrico. Pediatric Contin. 2004;2(5):291-6.
- Gálvez M. Estados de sobrecarga férrica adquirida. Arch Med Interna. 2010;32(2); 16-8.
- López N. Indicaciones de terapia quelante de hierro. Rev Mex Med Tran. 2009;2(1):75-8.