

FARMACOTERAPIA DEL PACIENTE PEDIÁTRICO PATOLOGÍAS FRECUENTES EN EL PACIENTE PEDIÁTRICO

PATOLOGÍA HEMATOLÓGICA NO ONCOLÓGICA MÁS FRECUENTE EN PEDIATRÍA

Pascual Sala, Carla¹, Vinent Genestar, Joan²

1: Médico residente de Pediatría.

2: Farmacéutico especialista en Farmacia Hospitalaria. Hospital Sant Joan de Déu. Esplugues de Llobregat. Barcelona.

INTRODUCCIÓN

La patología hematológica no oncológica en pediatría incluye una gran variedad de enfermedades que pueden involucrar a los glóbulos rojos (o hematíes), los glóbulos blancos (o leucocitos), las plaquetas, la médula ósea o las proteínas que participan en la cascada de la coagulación. Muchas de estas enfermedades requieren atención médica especializada.

Esta revisión se centrará en dos grupos de enfermedades hematológicas, las anemias y los trastornos de la coagulación, que agrupan algunas de las patologías más frecuentes y que se tratan ambulatoriamente.

Las anemias no son una entidad específica sino una consecuencia de un proceso patológico subyacente de etiologías variables. Globalmente constituyen un motivo de consulta frecuente en pediatría.

Las anemias pueden clasificarse según criterios fisiopatológicos o morfológicos. La aproximación diagnóstica en un paciente con anemia debe contemplar ambos tipos de criterios de forma complementaria.

ANEMIA

Se define como una reducción de la concentración de la hemoglobina (Hb) o de la masa global de hematíes en la sangre periférica por debajo de los niveles considerados normales para una determinada edad y sexo. En la práctica, el diagnóstico se establece tras la comprobación de la disminución de los niveles de la Hb y/o el hematocrito por debajo de -2 desviaciones estándar (DE):



Tabla 1. Valores de hemoglobina y VCM según la edad (media y -2DE).²

Edad	Hemoglobina (g/dL)		Volumen corpuscular medio (fL)	
	Media	-2 DE	Media	-2 DE
Nacimiento	16,5	13,5	108	98
1-3 días	18,5	14,5	108	95
1 semana	17,5	13,5	107	88
2 semanas	16,5	12,5	105	86
1 mes	14,0	10,0	104	85
2 meses	11,5	9,0	96	77
3-6 meses	11,5	9,5	91	74
6 meses – 2 años	12,0	11,0	78	70
2-6 años	12,5	11,5	81	75
6-12 años	13,5	11,5	86	77
12-18 años:				
- niñas:	14,0	12,0	90	78
- niños:	14,5	13,0	88	78
18-49 años:				
- mujeres:	14,0	12,0	90	80
- hombres:	15,5	13,5	90	80

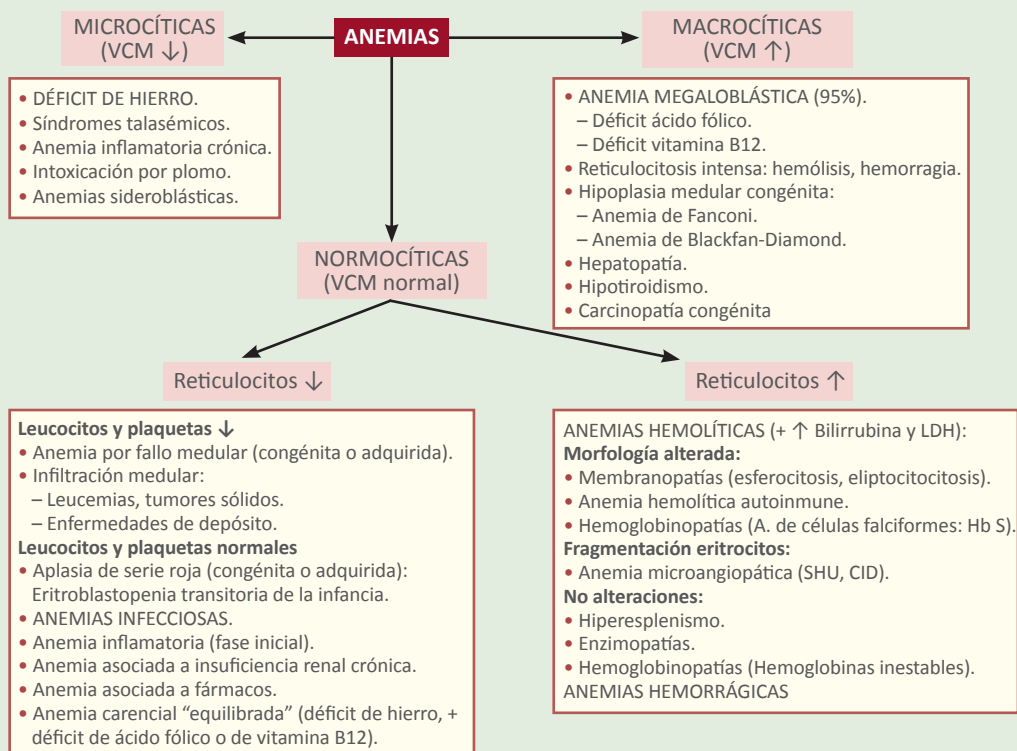
Clasificación funcional:

Tabla 2. Clasificación fisiopatológica de las anemias.²

Anemia	Pérdida sanguínea	Aguda o crónica	
	Destrucción incrementada de los hematíes (hemólisis)	Defecto corpuscular	- Defectos de la membrana eritrocitaria. P.ej. esferocitosis hereditaria. - Enzimopatías congénitas. P.ej. déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PDH) - Hemoglobinopatías y talasemias. - Hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN).
		Defecto extra corpuscular	- Inmunes: p.ej. por anticuerpos calientes, por anticuerpos fríos, secundarias a fármacos, etc. - No inmunes: mecánica (p.ej. esplenomegalia), microangiopática (p.ej. síndrome hemolítico urémico y púrpura trombótica trombocitopénica), secundaria a infecciones bacterianas y otras.
	Producción disminuida de hematíes	-Carenciales: principalmente por déficit de hierro, vitamina B12 (cobalaminas) y ácido fólico. -Aplasia medular idiopática (con o sin anomalías congénitas) o secundaria a infección (p.ej. parvovirus B19), agentes físicos o químicos, productos metabólicos, anticuerpos. -Desplazamiento por células anormales por enfermedades malignas (p.ej. leucemia), osteoporosis o mielofibrosis. -Fallo medular secundario a inflamación crónica, enfermedad hepática o renal. -Diseritropoyesis congénita, con un componente mixto hemolítico y de eritropoyesis ineficaz.	

Clasificación funcional: según el volumen corpuscular medio VCM (normal: 80-100 fL)

Fig. 1. Clasificación de las anemias según el VCM.⁶



La eritropoyesis es el proceso por el que se generan los hematíes. Se inicia en la médula ósea a partir de una célula madre que va madurando con el estímulo de varios factores como la eritropoyetina (EPO) y el aporte continuado de aminoácidos, ciertas vitaminas, hierro y otros oligoelementos, hasta formar el reticulocito. El reticulocito pasa a circulación sistémica donde completa el proceso de maduración transformándose en eritrocito maduro. El eritrocito maduro es una célula sin núcleo cuyo contenido proteico en hemoglobina (Hb) es de alrededor del 90%. La hemoglobina tiene como función el transporte eficiente del oxígeno dentro del organismo. La eritropoyesis dura unos 5-7 días, y los eritrocitos maduros tienen una vida media de unos 120 días.

Las manifestaciones clínicas de la anemia dependen de la severidad, la velocidad en que se instaura, la edad y el esta-

do cardiovascular basal. Generalmente son síntomas poco específicos cuya gravedad no siempre se correlaciona con el grado de anemia. En la anemia aguda se observan síntomas cardiorrespiratorios por déficit de oxígeno en los tejidos y/o hipovolemia por sangrado activo, por ejemplo, palpitaciones, taquicardia, hipotensión arterial, disnea y angina. La anemia crónica, en cambio, se manifiesta con fatiga, debilidad, disnea asociada al ejercicio, ortopnea, vértigo y dolor de cabeza. La identificación temprana de los signos clínicos y alteraciones de laboratorio característicos de cada uno de los tipos de anemia permitirán establecer un diagnóstico y el tratamiento adecuado de forma precoz.

El diagnóstico de la anemia se realizará inicialmente según la clínica y los hallazgos de laboratorio. Posteriormente se puede ampliar el estudio con técnicas más específicas.

Fig 2. Algoritmo de orientación diagnóstica según el VCM.³

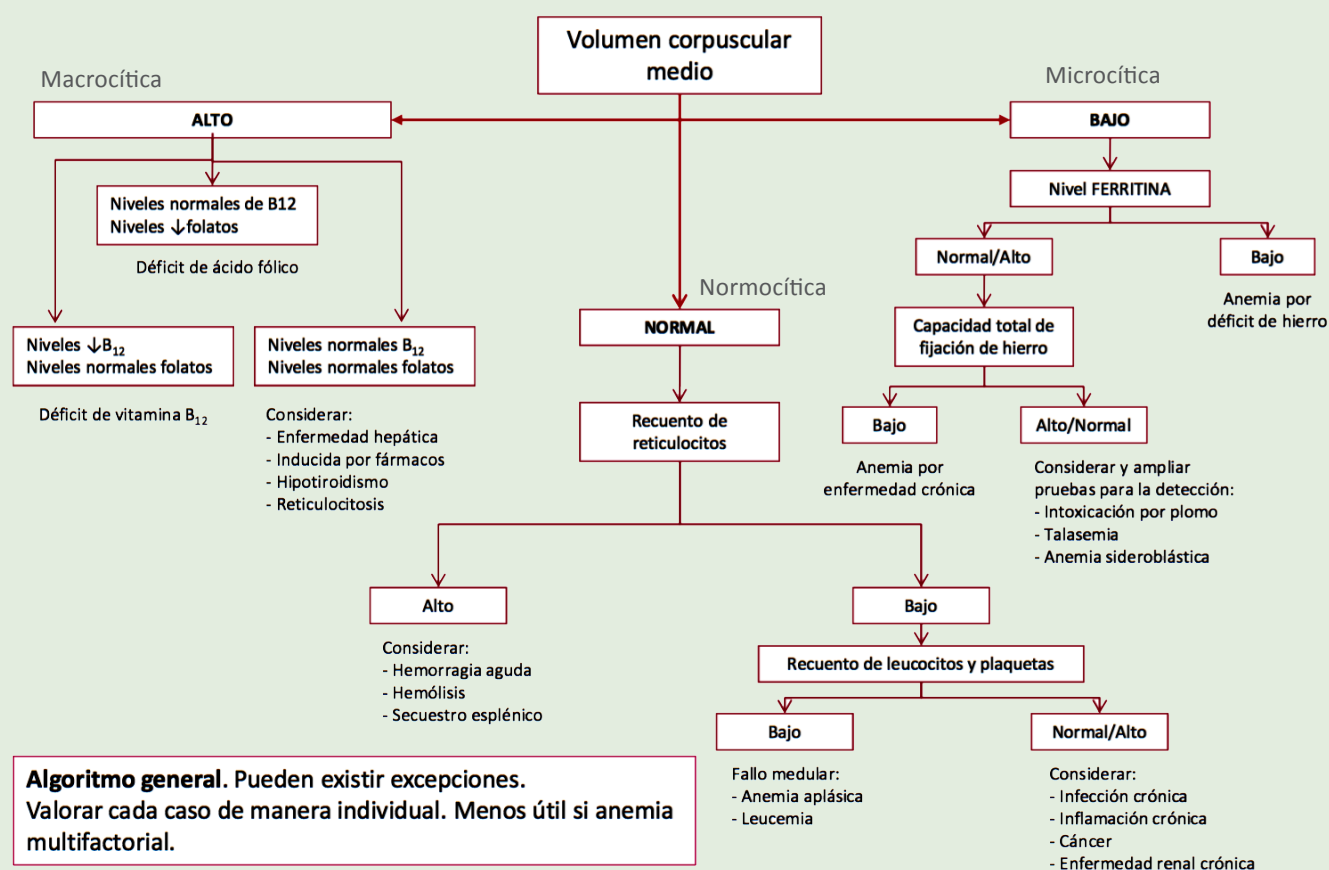


Figura 80-5. Dipiro JT et al. Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach, 8ed.

A continuación se describen brevemente los tipos de anemia más importantes en la infancia.

Anemia ferropénica

La anemia ferropénica es con diferencia la forma más frecuente de anemia en la infancia, con una prevalencia entre los lac-

tantes entre 2-4,3%.

El hierro es un nutriente esencial en los humanos. El 65% del contenido corporal de hierro se encuentra fijado a los grupos Hem de la hemoglobina, donde se une de forma reversible a la molécula de oxígeno permitiendo el transporte desde los

pulmones a los tejidos a través de la sangre. Alrededor de un 20% se encuentra en los depósitos de reserva en forma de ferritina y el resto, unido a proteínas como la mioglobina en las fibras musculares.

Los niveles de hierro varían según la edad. En el periodo de vida fetal se produce un acúmulo de hierro, sobretodo en el tercer trimestre, para que el recién nacido tenga unos niveles suficientes para los siguientes meses. Esto explica que los recién nacidos prematuros y aquellos con retraso de crecimiento intrauterino pueden presentar reservas bajas al nacer.

Durante la lactancia se requiere un aporte de 35-45 mg por cada kg de peso ganado, por lo que los niños en este periodo de crecimiento rápido son las más susceptibles a presentar anemia ferropénica.

La ferropenia es un síndrome que puede deberse a múltiples causas, siendo la más frecuente en pediatría la carencia nutricional, por aporte insuficiente en la dieta o bien por una menor biodisponibilidad. La lactancia materna exclusiva superior a 6 meses o el inicio precoz (< 12 meses de edad) de leche entera de vaca puede llevar a estados carenciales de hierro en los lactantes. En los niños y adolescentes, alimentos ricos en fibra o la ingesta excesiva de lácteos puede reducir la absorción de hierro. Fármacos que incrementan el pH gástrico como los inhibidores de la bomba de protones y los anti-histamínicos H2 también reducen la absorción del hierro. Otras causas pueden ser las infecciones recurrentes, alteraciones en la absorción intestinal o las pérdidas hemáticas (digestivas, epistaxis o menstruación).

Las alteraciones analíticas y las pruebas que se apliquen para el diagnóstico de la ferropenia dependen del estadio en que nos encontremos:

1º. Depleción de los depósitos corporales sin afectar a los niveles séricos de hierro. Valores de ferritina sérica por debajo de 10 - 15 ng/mL se consideran indicativos de ferropenia. Cabe tener en cuenta que la ferritina es un reactante de fase aguda, por lo que procesos inflamatorios o infecciosos podrían enmascarar una ferropenia; en estos casos el límite de detección sería de 30 ng/mL.

2º. Depleción del hierro circulante al haberse agotado los depósitos corporales de hierro. En esta fase, las pruebas específicas para el diagnóstico son la sideremia (<60 µg/100ml), el índice de saturación de la transferrina (< 12-15 %) y la capacidad total de fijación de hierro (>400 µg/100ml). La Hb en sangre suele mantenerse aún en niveles normales gracias al recambio y reciclaje diario de los hematíes.

3º. Depleción de hierro eritrocitario o anemia ferropénica, cuando se reducen los niveles séricos de Hb tras un largo periodo de balance de hierro negativo. La ferropenia grave conduce a una hemoglobinización defectuosa y una eritropoyesis anormal con la aparición de microcitosis, hipocromía y descenso de los niveles de Hb. Un marcador muy precoz de la afectación de la eritropoyesis es la disminución de la concentración de Hb reticuloeritrocitaria < 25pg.

Para la prevención de la anemia ferropénica es importante identificar los factores de riesgo y conocer las actuaciones a llevar en cada caso (tabla 3).

Tabla 3. Factores de riesgo y actuaciones en la anemia ferropénica.¹⁰

	Factores de riesgo	Actuaciones
Periodo neonatal	- Prematuros - Bajo peso para la edad gestacional - Gestaciones múltiples - Ferropenia materna severa - Hemorragia utero-placentaria - Hemorragia neonatal - Extracciones múltiples	- Profilaxis oral con hierro (control analítico tras terminar el tratamiento) • Prematuros < 1550 gr: 2 mg/kg/día del 2º al 6º mes. • Prematuros de >1500 gr + hemorragia perinatal: 2-4 mg/kg/día del 1º al 6º mes. • Resto del grupo: 2-4 mg/kg/día a partir del 4º mes (durante 3 meses)
1-12 meses	- Lactancia materna exclusiva a partir de los 6 meses - Alimentación con fórmula no suplementada a partir de los 6 meses - Introducción de la leche de vaca antes de los 12 meses	- Profilaxis con hierro oral a partir de los 5-6 meses, durante al menos 3 meses con control analítico al finalizar el tratamiento. - Recomendaciones dietéticas.
A partir de los 12 meses	- Alimentación incorrecta - Síndrome Pica - Infecciones frecuentes - Hemorragias frecuentes - Cardiopatías congénitas cianógenas - Uso prolongado de AINEs o corticoides vía oral	- Realizar control analítico y actuar en función de los resultados.

La profilaxis con alguna formulación a base de sales de hierro puede ser apropiada en casos de dieta pobre, malabsorción, menorragia, pacientes con hemodiálisis y en neonatos con bajo peso al nacer como los prematuros. Los lactantes requieren una ingesta diaria de hierro de 400-700 ng para mantener las reservas corporales. El hierro de la leche materna presenta una mejor absorción que la leche de fórmula o de vaca. La mayoría de leches de fórmula están suplementadas con hierro para prevenir estados carenciales.

El tratamiento de la anemia ferropénica va dirigido a la corrección de sus causas. La primera acción es prescribir una dieta rica en hierro. El hierro se absorbe mejor en medio ácido, por lo que se puede favorecer mediante la administración con zumo de naranja o vitamina C. Reducir el consumo de té, café y cacao y otros alimentos que pueden contener ftalatos y taninos que reducen la absorción de hierro. Limitar o evitar los antiácidos que aumentan el pH gástrico y disminuyen la absorción.

El tratamiento con alguna formulación de hierro está justificada sólo en presencia de un estado carencial de hierro. Antes de iniciar el tratamiento es importante descartar otras causas de anemia ya que de lo contrario podríamos causar una sobrecarga de hierro que podría ser perjudicial.

Las sales de hierro se administrarán preferentemente por vía oral excepto en casos graves o en los que no este disponible esta vía. Las sales ferrosas como sulfato, gluconato, succinato o fumarato se absorben mejor y son más baratas que las férricas, sin embargo, tienen peor sabor y deben tomarse en ayunas (a ser posible junto con vitamina C). Las sales férricas se pueden administrar con alimentos y suelen tener mejor palatabilidad. Debemos tener en cuenta que los compuestos con proteínsuccinilato férrico contienen caseína y los compuestos con ferri-

manitol contienen ovoalbúmina, por lo tanto estarían contraindicados en pacientes con alergia a proteínas de la leche de vaca y huevo respectivamente.

Existen multitud de formulaciones orales con pocas diferencias de biodisponibilidad en la absorción del hierro (tabla 5). Tampoco hay diferencias importantes en la velocidad de regeneración de la hemoglobina siempre que se utilicen las mismas cantidades de hierro elemental, además, en la mayoría de pacientes la velocidad de respuesta no es crítica. Por ello, la selección de la formulación depende fundamentalmente de la palatabilidad, tolerabilidad o incidencia de efectos secundarios y el coste.

La dosis habitual es de 3-6 mg/kg/día (máximo 200 mg) de hierro elemental, administrado en 2-3 tomas. Se debe tener en cuenta el aporte de hierro en la alimentación con fórmula pues muchas vienen enriquecidas con hierro. Se recomienda administrarlo preferentemente en ayunas, una hora antes de las comidas, para optimizar su absorción. Tras 1-2 semanas de tratamiento suele apreciarse ya una respuesta reticulocitaria con una discreta mejoría clínica, y a las 2-3 semanas se recomienda realizar un control analítico para comprobar la respuesta. Generalmente la anemia se resuelve con 2-3 meses de tratamiento, aunque este suele prolongarse hasta 2-5 meses más con el fin de conseguir aumentar los depósitos.

Los efectos secundarios más frecuentes son molestias gástricas, náuseas, vómitos, diarrea o estreñimiento, heces oscuras y pigmentación de los dientes. Se recomienda el cepillado dental y el lavado de la boca tras la ingesta de hierro para reducir el teñido que se produce. Estos efectos son dosis dependientes e independientes del tipo de sal de hierro.

Tabla 4. Preparados farmacéuticos de hierro.¹²

Preparados farmacéuticos para el tratamiento de la deficiencia de hierro							
<i>Compuesto</i>	<i>Preparado comercial</i>	<i>Presentación</i>	<i>Contenido por unidad</i>	<i>Hierro elemental</i>	<i>Precio (euros)</i>	<i>Precio por mg (c)</i>	<i>No administrar en...</i>
Fe ²⁺	Lactato ferroso	Cromatonbic Ferro®	Viales de 30 mL 30 viales	157 mg	30 mg	4,71	0,5
	Glicina sulfato ferroso	Ferbisol®	Cápsulas (50)	567,66 mg	100 mg	13,57	0,2
		Ferrosanol®	Cápsulas (50)	567,66 mg	100 mg	13,57	0,2
		Glutaferro®	Gotas (25 mL)	170 mg/mL	30 mg	3,12	0,4
		Fer-In-Sol®	Gotas (30 mL)		25 mg	7,40	0,9
	Gluconato ferroso	Losferron®	Comprimidos efervescentes (30)	695 mg	80 mg	14,33	0,6
Fe ³⁺	Sulfato ferroso	Tardyferon®	Grageas (30)	256,3 mg	80 mg	2,87	0,1
		Ferogradumet®	Comprimidos (30)	325 mg	105 mg	2,89	0,1
	Ferrocilinato	Podertonic niños®	Sobres 20 unidades	500 mg	56 mg	5,23	0,5
			Ampollas 10 mL (30)	100 mg	20 mg	6,65	1,1
	Ferrimanitol ovoalbúmina	Ferroprotina®	Sobres grandes 30 unidades	300 mg	40 mg	14,36	1,2
			Sobres 30 unidades	300 mg	40 mg	14,36	1,2
	Proteínsuccinilato férrico	Ferplex®	Viales 15 mL 30 unidades	800 mg	40 mg	15,66	1,3
		Lactoferrina®	Viales 15 mL 30 unidades	800 mg	40 mg	14,52	1,2
		Ferrocur®	Viales 15 mL 20 unidades	800 mg	40 mg	12,63	1,6
			Viales 10 mL 5 unidades	360 mg/mL	50 mg/mL	567,75	23
Fe ³⁺ i.v.	Hidróxido férrico sacarosa	Venofer®	Ampollas 5 mL 5 unidades	20 mg/mL	20 mg/mL	90,29	18

El uso de hierro por vía parenteral está indicado en aquellos casos de malabsorción o anemia grave con intolerancia al hierro oral o incumplimiento reiterado del tratamiento. Muchos niños con insuficiencia renal crónica en tratamiento con hemodiálisis necesitan hierro endovenoso de forma regular. El hierro por vía parenteral no se asocia a una recuperación más rápida de la hemoglobina comparado con el hierro oral. La dosis de hierro endovenoso se calcula según el peso corporal del niño y el déficit total de hierro. Existen tres formas de hierro parenteral: el hierro (III)-dextrano, el hierro (III)-hidróxido sacarosa y el hierro (III)-carboximalto-sa. La primera de ellas se asocia a una importante incidencia de efectos secundarios incluyendo reacciones anafilácticas.

Las transfusiones de sangre están indicadas en aquellos pacientes con anemia ferropénica grave ($Hb < 5-6 \text{ g/dl}$) y afectación del estado hemodinámico. Se realizan en el ámbito hospitalario.

Anemia megaloblástica

Las anemias megaloblásticas son raras en niños. Cursan con un volumen corpuscular incrementado. Pueden ser secundarias a un déficit de vitamina B12 o folato y es esencial establecer en cada caso que deficiencia está presente y su causa.

La vitamina B12 se utiliza en el tratamiento de la megaloblastosis causada por la anestesia prolongada con óxido nítrico, que inactiva la vitamina, y en algunas enfermedades raras como la homocistinuria y la deficiencia congénita de transcobalamina II. La vitamina B12 se debería administrar profilácticamente después de una resección total del íleo.

Excepto en el déficit de vitamina B12 por aporte insuficiente en la dieta, el resto de causas se deben a una malabsorción. Por ello, la administración oral de vitamina B12 no tiene beneficio alguno en muchos casos.

La hidroxycobalamina ha reemplazado por completo a la cianocobalamina como forma de vitamina B12 de elección para el tratamiento de los estados carenciales. Se mantiene en el cuerpo más tiempo que la cianocobalamina por lo que el tratamiento de mantenimiento puede darse en intervalos de hasta 3 meses. El tratamiento se inicia generalmente con inyecciones intramusculares frecuentes con el objetivo de llenar los depósitos corporales de vitamina B12. Posteriormente se instaura un tratamiento de mantenimiento que puede ser de por vida.

El ácido fólico tiene pocas indicaciones como tratamiento a

largo plazo porque en la mayoría de casos la deficiencia de folatos es autolimitada o sólo requerirá un tratamiento corto. No debería utilizarse para el tratamiento de una anemia megaloblástica de etiología no filiada, a no ser que se administre concomitantemente con vitamina B12, de lo contrario podría precipitar neuropatía.

En la anemia megaloblástica por déficit de ácido fólico, por aporte insuficiente en la dieta, embarazo o por el uso de fármacos antiepilépticos, la suplementación de ácido fólico durante 4 meses suele ser suficiente para llenar los depósitos corporales y remitir la anemia. Dosis más altas de las habituales pueden ser necesarias en estados de malabsorción. En el embarazo, el ácido fólico debe mantenerse hasta el parto para la prevención de los defectos del tubo neural.

El ácido fólico se excreta activamente en la leche materna y presenta una buena absorción. También se encuentra en leche de vaca y en fórmula artificial pero es sensible al calor y se puede perder parte del contenido al precalentarla.

El ácido folínico también es efectivo en el tratamiento de anemia megaloblástica asociada a un déficit de folatos pero normalmente sólo se utiliza asociada a metotrexate en forma de folinato cálcico.

Anemia de células falciformes o drepanocítica

La anemia de células falciformes se debe a una anomalía estructural de la cadena β de la Hb cuyo resultado es una hemoglobina falciforme (HbSS) en los hematíes que hace que adquieran una forma de hoz y sean menos flexibles. Es una enfermedad autosómica recesiva que afecta a afroamericanos de la península arábiga, India y países de la ribera mediterránea. Una persona se considera portadora cuando es heterocigota para la mutación que codifica la cadena β , conocido como rasgo falciforme, que es una condición benigna y asintomática.

Los hematíes de estos pacientes presentan una mayor fragilidad de su membrana y se destruyen a nivel intravascular fácilmente dando lugar a una anemia hemolítica. Estos pacientes presentan un aumento de eritropoyesis, por lo que tendrán requerimientos incrementados de folatos. Además de producirse una hemólisis crónica, pueden presentarse manifestaciones atribuibles a la isquemia que origina la oclusión de vasos sanguíneos, crisis aplásicas o secuestro esplénico agudo (ver tabla 5). Estos fenómenos venooclusivos se presentan en forma de crisis drepanocíticas que pueden requerir hospitalización, administración de fluidoterapia

pia intravenosa y analgesia con morfínicos para un correcto control del dolor. Las complicaciones crónicas de estas crisis incluyen ulceración de la piel, fallo renal y predisposición a infecciones. La vacunación del neumococo, el *Haemophilus*

influenzae B, la gripe y la profilaxis con penicilina ayudan a reducir el riesgo de infecciones por gérmenes encapsulados debidas a la afectación esplénica.

Tabla 5. Resumen de las complicaciones de la drepanocitosis.⁴

TIPO	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	SIGNOS Y SÍNTOMAS
Episodios venooclusivos dolorosos (infartos isquémicos)	Dolor agudo sin cambios en Hb. Muy frecuente. Los episodios de repetición causan daños óseos, articulares, orgánicos. +/- síntomas inflamatorios. Factores precipitantes: infección, Tº extremas, deshidratación y estrés.	Dolor palpitante y profundo, eritema, inflamación. Fiebre y leucocitosis. La dactilitis es habitual en niños. +/. Ictericia y aumento de transaminasas.
Crisis aplásica	Descenso agudo de la Hb + descenso del nº de reticulocitos (<1%) y supresión transitoria de la síntesis de los mismos, asociado a infección viral o bacteriana.	Cefalea, fatiga, disnea, palidez, taquicardia. +/- fiebre, síntomas de infección respiratoria o gastrointestinal.
Secuestro esplénico agudo	Exacerbación aguda de la anemia por secuestro de grandes volúmenes de sangre en el bazo. Más común en niños con HbSS. Se asocia habitualmente a infecciones. Las recurrencias son habituales y pueden ser fatales.	Fatiga repentina, disnea, distensión y distensión abdominal, esplenomegalia, vómitos, shock. Descenso rápido de la Hb y Hct con aumento de reticulocitos.

Esta enfermedad está incluida en el cribado neonatal que se practica en España a partir de la sangre del talón. El diagnóstico de esta enfermedad se realiza mediante analítica sanguínea del paciente y de los padres; en ella se realiza una electroforesis de Hb.

La hidroxycarbamida o hidroxiurea, es un fármaco que aumenta el porcentaje de HbF al promover la eritropoyesis más inmadura. Se utiliza para el tratamiento de la anemia de células falciformes al reducir la frecuencia de crisis y la necesidad de transfusiones de hemáties. El efecto no es inmediato, y su uso requiere un control hematológico, de la función hepática y renal. Existe una formulación comercial de 100 mg y 1000 mg comprimidos ranurados con indicación pediátrica a partir de 2 años. También puede formularse como una suspensión oral de 40 mg/mL.

Déficit de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa (G6PD)

La deficiencia de G6PD es muy prevalente en individuos de distintas partes de África, Asia, Oceanía, y del sur de Europa. Es más frecuente en niños que en niñas.

Los individuos con G6PD son susceptibles de presentar una anemia hemolítica aguda cuando toman algunos fármacos o cuando toman habas, por ello se conoce también por favismo.

La deficiencia de G6PD es genéticamente heterogénea, por lo que un mismo fármaco que resulta seguro para un individuo puede no serlo en otro. Es importante tener en cuenta que el riesgo y la severidad de la hemólisis es casi siempre dosis dependiente.

La industria farmacéutica no necesariamente testa los fármacos en individuos con déficit de G6PD para saber si son seguros en esta población de pacientes. Alguno de los fármacos descritos que pueden causar hemólisis en la mayoría de individuos con déficit de G6PD son: sulfonamidas (incluyendo el sulfametoxazol y la sulfadiazina), dapsona y otras sulfonas, nitrofurantoína, quinolonas, primaquina y rasburicasa. Hay otros fármacos que pueden causar hemólisis en ciertos pacientes, como la aspirina, cloroquina, quinina, quinidina y las sulfonilureas.

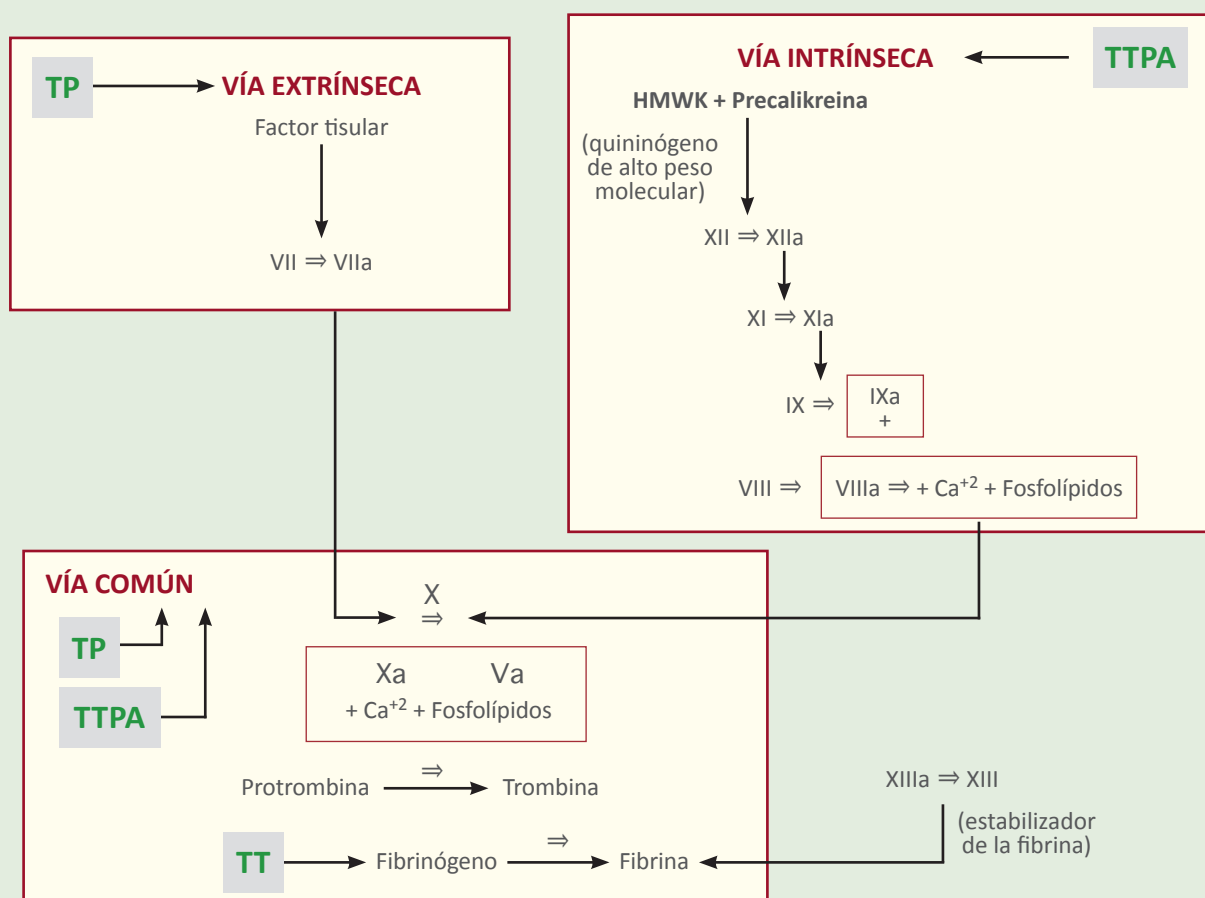
TRASTORNOS DE LA COAGULACIÓN

La coagulación es un proceso enzimático complejo en el que en última instancia el fibrinógeno soluble se convierte en fibrina insoluble, capaz de polimerizar y entrecruzarse formando un coágulo estable e insoluble. (figura 3)

Los trastornos de la coagulación se deben a la alteración de la capacidad del organismo para controlar la coagulación san-

guínea. Pueden dar lugar a diátesis hemorrágicas o estados de hipercoagulabilidad, que pueden ser congénitos o adquiridos. El diagnóstico se hace con pruebas básicas de coagulación en una analítica sanguínea, y según las alteraciones se estudian los niveles de factores específicos de la coagulación (pueden estar disminuidos o no funcionar de forma adecuada).

Fig 3. Cascada de activación de la coagulación.⁶



Defectos por déficit de la coagulación

Los principales trastornos de la coagulación incluyen la hemofilia, la enfermedad de von Willebrand (EfW), la coagulación intravascular diseminada, ciertas enfermedades hepáticas y estados carenciales de vitamina K. Algunos son por déficit hereditario de factores de la coagulación, otros por aumento del consumo o reducción en la producción. En la tabla 6 se muestra un resumen de las patologías causantes de trastornos hemorrágicos congénitos y adquiridos.

Para el diagnóstico de los trastornos hemorrágicos se utilizan una serie de parámetros analíticos (TP, TTPA, TT, recuento de plaquetas) y a partir de la cascada de coagulación, nos orientan a un trastorno u otro (ver tabla 7).

Tabla 7. Valoración según los resultados de las pruebas de coagulación.⁵

TP	TTPA	TT	Plaquetas	Orientación diagnóstica
N	N	N	N	EvW o Déficit FXIII
A	N	N	N	Déficit FVII. Dicumarínicos
N	A	N	N	Déficit de FXII, XI, VIII (Hemofilia A), IX (Hemofilia B) Anticoagulante lúpico. Heparina
A	A	N	N	Déficit de FV (F. de Leiden), X, II, Fibrinógeno. Déficit de vitamina K
N	N	A	N	Hipofibrinogenemia leve o moderada. Disfibrinogenemia.
N	A	A	N	Heparina
A	A	A	↓	CID. Fallo hepático. Cirugía extracorpórea

A: alargado; N: normal; TP: tiempo de protrombina; TTPA: tiempo de tromboplastina parcial activada;
TT: tiempo de trombina; EvW: enfermedad de von Willebrand; F: Factor; CID: coagulación intravascular diseminada

Los pacientes con déficit de la coagulación pueden presentar algunos de los siguientes síntomas: sangre en heces u orina, epistaxis o hematomas en la piel sin causa aparente, sangrado prolongado en caso de cortes o heridas y sangrados a niveles más profundos como el sistema nervioso central, las articulaciones o los músculos.

Tabla 6. Resumen trastornos hemorrágicos más importantes en pediatría.⁵

	Enfermedad	Herencia/Etiología	Déficit	Clínica	Tratamiento
Trastornos hemorrágicos congénitos (diagnóstico los primeros años de vida)	Hemofilia	HAR ligada al X (mujeres son portadoras y/o presentan síntomas leves)	Déficit F VIII (A), 85% F IX (B)	Sangrados en tejidos profundos: músculo, articulaciones y tejidos blandos	Concentrados de FVIII, FIX y rFVIII Complejos protrombóticos activados rFVIIa
	Enfermedad de Von Willebrand	Tipo 1 (%): ↓ cuantitativa de FvW. Leve. HAD Tipo 2: ↓ cualitativo FvW. HAD o HAR. Tipo 3: ausencia de FvW y ↓ de FVIII. Grave. HAR	Alteración en la adhesión y agregación plaquetaria (hemostasia primaria)	Sangrados mucocutáneos y digestivos	Desmopresina Concentrados de FVIII Antifibrinolíticos
	Otros déficits de factores de coagulación (menos frecuente)	HAR	Del factor específico	Déficit de FXI y FXIII Sangrados en SNC y cordón umbilical	Concentrados específicos del factor Plasma fresco
Trastornos hemorrágicos adquiridos	Déficit de vitamina K	Frecuente en RN y síndrome de malabsorción.	Déficit FII, FVII, FIX, FX	Alargamiento del TP Sangrados mucocutáneos	Vitamina K
	CID	Activación coagulación y fibrinólisis → depósito de fibrina y consumo de factores			

FvW: factor de Von Willebrand; HAD: herencia autosómica dominante; HAR: herencia autosómica recesiva;
CID: coagulación intravascular diseminada; RN: recién nacidos

En las tablas 8 y 9 se muestra un resumen de los tratamientos disponibles en la actualidad. La desmopresina es una hormona sintética similar a la hormona vasopresina natural. Estimula la producción de factor Von Willebrand (VW) que ayuda a controlar el sangrado. La terapia de reemplazo de los factores

de la coagulación puede ser de ayuda para tratar el sangrado o para prevenirlo, por ejemplo en el caso de intervenciones quirúrgicas. Los tratamientos con fármacos antiagregantes como los AINEs y la aspirina deben suspenderse en caso de sangrado o riesgo de sangrado.

Tabla 8. Tratamiento sustitutivo de los déficits de factores de coagulación.⁷

Factor	Vida media (horas)	Nivel hemostático	Tratamiento sustitutivo
Fibrinógeno (I)	72	100 mg/dL	Crioprecipitado Haemocomplettan-P
Protrombina (II)	70	20-30 UI/dL	PFC: 15-20 mL/Kg + 10 mL/Kg c/24-48h PCC: FII 20-30 mL/Kg c/48h
FV (Leiden)	30-40	15-25 UI/dL	PFC: 15-20 mL/Kg + 5 mL/Kg c/12h Plaquetas: si compromiso vital
FVII	3-5	10-20 UI/dL	PFC: 15-20 mL/Kg + 5 mL/Kg c/12h PPC: 50U/Kg/8h FVII: 30-40 U/Kg/6-12h rFVII: 20 mcg/kg/4-6h
FVIII	12	50-100 UI/dL	FVIII: 25-50 UI/8-12h
FIX	24	40-100 UI/dL	FIX: 40-1000 UI/12-24h
FX	20	15-20 UI/dL	PFC: 15-20 mL/Kg + 10 mL/Kg c/12h PPC: FX 30 UI/kg/48h FX (X-IX): 10-20 UI/Kg/48h
FXI	50	15-20 UI/dL	PFC: 10-20 mL/Kg, luego 5-10 mL/Kg/día Concentrado de FXI: hemoleven
FXIII	7-10 días	5-10 UI/dL	FXIII (Fibrogamin) 50-75 UI/Kg/mes profiláctico

PFC: Plasma fresco congelado; PPC: Concentrado complejo protrombínico

Tabla 9. Fármacos utilizados en hemofilia y EvW.¹²

Farmacológico	Administración	Indicaciones	Observaciones
Antifi brinolíticos			
Ácido tranexámico (Amchafi brin®)	Oral: 15-25 mg/kg/6-8 h i.v.: 10 mg/kg/8 h	Útiles como coadyuvantes en hemorragias mucosas (oral, nasal, digestiva, menorragias...)	Contraindicado en hematuria El ácido tranexámico es 5 veces más potente ⁷
Ac. ε-aminocaproico (Caproamin Fides®)	75-100 mg/kg/6 h (máx. 3-4 g); v.o., i.v.		
DDAVP			
Minurin®	0,3 µg/kg (máx. 20) s.c., i.v.: diluido en 50 ml SF a pasar 30-60 min	Hemorragias menores (orales, nasales, menorragias, etc.) o cirugías menores en EVW respondedoras o hemofilia A leve	– Aumenta FVIII y FVW – Se puede repetir/12-24 h – Taquifilaxia: no >3 días – No emplear en <2 años – Riesgo de hiponatremia: restricción hídrica en dosis repetidas y monitorizar Na
Octostim®	Intranasal: <50 kg: 150 µg (1 puff) >50 kg: 300 µg (2 puff)		

Concent. FVIII/FVW Haemate P®, Fandhi®	i.v.: Dosis inicio 20-40 U/kg Mantenim. 20-40 U/kg/12-48 h Dosis inicio 40-60 U/kg Mantenim. 20-40 U/kg/8-24 h	EVW tipo III o que no responde a DDAVP: – Hemorragia o cirugía menor – Hemorragia/cirugía mayor (incluido EVW tipo 1)	Monitorizar FVW:RCo y FVIII: Niveles >50 UI/dl durante 3-5 días Niveles >50 UI/dl durante 7-14 días No sobrepasar 200 UI de FVW o 250 UI FVIII
FVIII	i.v.: Dosis inicio 50 U/kg c/8-12 h Dosis inicio 25-50 U/kg c/12-24 h	Hemofilia A: – Hemorragia mayor o cirugía – Hemorragia menor, hemartros moderado	– Mantener niveles FVIII* >100 UI/dL durante ≥ 10 días – Mantener niveles FVIII* 50-100 UI/dl hasta control hemorragia
FIX	i.v.: 40-70 c/12-24 h Dosis inicio 40-70 U/kg c/24 h	Hemofilia B: – Hemorragia mayor o cirugía – Hemorragia menor, hemartros moderado	– Mantener niveles FIX* >80-100 UI/dl durante ≥10 días – Mantener niveles FIX* 40-70 UI/dl hasta control hemorragia
rFactor VIIa (Novoseven®)	i.v.: 90-120 µg/kg/ c/2-3 h	Hemorragia grave que no cede con otros procedimientos o en hemofilia grave con inhibidores	

*Dosis de FVIII a administrar (UI) = (incremento deseado % o UI/dl) x kg peso x 0,5. Vida media FVIII:8-10 h. Dosis de FIX a administrar (UI) = (Incremento deseado % o UI/dl) x kg peso x F. (F: UI/kg necesarias para incrementar FIX circulante en 1%: depende del preparado, pero suele ser alrededor de 1). Vida media de FIX: 18-24 h.

Defectos por exceso de coagulación

La incidencia de los eventos tromboticos es mucho menor en la población infantil en comparación a la edad adulta, entorno al 0.07 vs 10 por cada 10.000 individuos. En el 95% de los casos son adquiridas, asociadas a acceso venoso, sepsis, cirugía, traumatismos, cardiopatía congénita, neoplasias, fármacos (p.ej. asparraginas). Las principales alteraciones congénitas de la coagulación son el déficit de factor V de Leiden, el déficit de antitrombina III, el déficit de la proteína C o proteína S, mutación del gen de la protrombina, y el síndrome de los anticuerpos antifosfolípido. Hasta un 70% de los niños que presenta un cuadro de trombosis tiene alguna trombofilia congénita.

La formación de un trombo en las venas profundas da lugar a la trombosis venosa profunda, que puede causar dolor del área afectada del cuerpo, hinchazón y enrojecimiento de la zona afectada. Si se desplaza a los pulmones puede provocar un tromboembolismo pulmonar que se asocia a dolor de pecho, dificultad respiratoria o taquicardia.

Los anticoagulantes se utilizan como profilaxis de episodios tromboticos en niños con enfermedad cardíaca congénita, los que reciben hemodiálisis o aquellos con trombofilias adquiridas.

Las heparinas fraccionadas y las de bajo peso molecular pueden utilizarse para la profilaxis y tratamiento de episodios tromboticos. En los niños con alto riesgo de sangrado es mejor utilizar las heparinas no fraccionadas porque el efecto se

puede revertir rápido una vez se para la administración. Como tratamiento, las heparinas ayudan a prevenir la formación de nuevos coágulos más que a disolver los existentes. Para ello es mejor utilizar un trombolítico o la cirugía. Los niños pequeños suelen requerir dosis más altas de heparina al presentar diferencias en parámetros farmacocinéticos y menores niveles de antitrombina en sangre.

La aspirina y los anticoagulantes orales se utilizan también en la prevención del tromboembolismo venoso. Los anticoagulantes orales actúan antagonizando los efectos de la vitamina K. El efecto anticoagulante se consigue a las 48 – 72 horas del inicio de tratamiento. En nuestro país, el acenocumarol tiene indicación pediátrica para la prevención del tromboembolismo sistémico, excepto en neonatos.

El principal efecto secundario de las heparinas y los anticoagulantes es la hemorragia. En el caso de los anticoagulantes orales es importante monitorizar el INR y omitir en el caso que sea más alto del deseado. En casos graves puede utilizarse la vitamina K para revertir el efecto anticoagulante.

Los antiagregantes plaquetarios como la aspirina inhiben la formación de trombos en la circulación arterial donde los trombos suelen tener principalmente plaquetas y bajo contenido en fibrina. La aspirina tiene un uso limitado en niños por debajo de 16 años por el riesgo del síndrome de Reye, por lo que su uso debería limitarse al tratamiento del Kawasaki y como antiagregante en casos de riesgo de trombosis.

BIBLIOGRAFIA:

1. E. Monteagudo, B. Ferrer, et al. Deficiencia de Hierro en la infancia (III). Acta pediatri Esp. 2010. 68(6): 305-311
2. R. Berruero, J. Estella. Protocolo hospitalario (Hospital Sant Joan de Déu): anemia en el niño.
3. Valero Garcia S. Atención farmacoterapéutica al paciente con anemia. Basado en Dipiro JT et al. Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach.
4. de Hematología, Sociedad Española, and Oncología Pediátricas. "Guía de práctica clínica sobre enfermedad de células falciformes pediátrica." Sevilla: SEHOP (2010).
5. Toll, MT. Trastornos hemorrágicos de la coagulación. An Pediatr Contin. 2007;5(4):181-8
6. Torrent Español M, Badell Serra I. Interpretación del hemograma y de las pruebas de coagulación. En AEPap ed. Curso de Actualización Pediatría 2012. Madrid: Exlibris Ediciones; 2012. p. 203-16.
7. Dasi Carpio, M.A. Aproximación al diagnóstico y tratamiento de la diátesis hemorrágica en el niño. VII curso de trombosis y hemostasia.
8. Cervera Bravo A. Fisiopatología y trastornos de la coagulación hereditarios más frecuentes. Pediatr Integral 2012; XVI(5): 387-398
9. BNF for children 2015-16.
10. Fernandez Garcia N et al. anemias en la infancia. Anemia ferropénica. BOL PEDIATR 2006; 46: 311-317
11. Noroña Calvachi C. Trombofilias hereditarias. Rev Cient Cienc Med 2015; 18(1): 43-49
12. E. Monteagudo Montesinos, B. Ferrer Lorente. Revisión: deficiencia de hierro en la infancia. Acta Pediatr Esp. 2010; 68(5): 245-251

FORMACIÓN DICAF / CURSOS ONLINE:

Farmacoterapia del paciente con insuficiencia renal. Fármacos en insuficiencia renal utilizados comúnmente en Atención Primaria.

Acreditado por el Consell Català de Formació Continuada de les Professions Sanitàries-Comisión de Formación Continuada del Sistema Nacional de Salud.

Un programa dirigido por la Dra. Martha Milena Silva Castro.

12,2 créditos



Farmacoterapia del paciente pediátrico II. Patologías frecuentes del paciente pediátrico.

Acreditado por el Consell Català de Formació Continuada de les Professions Sanitàries-Comisión de Formación Continuada del Sistema Nacional de Salud.

Un programa dirigido por la Dra. Rosa Farré Riba y realizado por farmacéuticos y médicos del Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona.

9,9 créditos



Edita: **DICAF, SL**
C/Rabassa, 41 - 08024 BARCELONA

ISSN: 1575-3611 -- NIF: B61640439
Depósito legal: GI-557/1999

Comité de redacción de The Pharmaceutical Letter: <http://www.dicaf.es/comite.php>

Información y suscripciones:

DICAF, SL - C/Rabassa, 41 - 08024 BARCELONA

Tel. 932.113.093 - e-mail: dicaf@dicaf.es - WEB: <http://www.dicaf.es>



www.dicaf.es