

Programa de Formación Continuada en Pediatría Extrahospitalaria

Sumario

Editorial	
Secretaría virtual J.C. Silva Rico	353
Anemias en la infancia y adolescencia. Clasificación y diagnóstico A. Hernández Merino	357
Anemias microcíticas. Anemia ferropénica L.C. Blesa Baviera	366
Anemias hemolíticas en la infancia H. González García	378
Fisiopatología y trastornos de la coagulación hereditarios más frecuentes A. Cervera Bravo	387
Púrpuras. Trombocitopenia inmune primaria A. Fierro Urturi	399
Regreso a las Bases Interpretación del hemograma y pruebas de coagulación M. Melo Valls, T. Murciano Carrillo	413
Brújula para Educadores El entorno familiar J.A. Marina	414
El Rincón del Residente Caso clínico MIR. Haz tu diagnóstico Lactante con dificultad respiratoria M. García San Prudencio, B. Fernández-Marcote Martínez, V. Sanz Santiago, E. Cañedo Villarroya	418
Investigar en Atención Primaria Trabajo en grupo (equipo multicéntrico) A. Bercedo Sanz	421
Noticias	423





Pediatría Integral

Órgano de expresión de la Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria

Programa de Formación Continuada en Pediatría Extrahospitalaria

Consejo editorial

Director Fundador

Dr. J. del Pozo Machuca

Directora Ejecutiva

Dra. M.I. Hidalgo Vicario

Subdirectores Ejecutivos

Dr. J. de la Flor i Brú
Dr. J.C. Silva Rico

Junta directiva de la SEPEAP

Presidente de Honor

† Dr. F. Prandi Farras

Presidente

Dr. J.L. Bonal Villanova

Vicepresidente

Dr. V. Martínez Suárez

Secretario

Dr. J.C. Silva Rico

Tesorero

Dr. L. Sánchez Santos

Vocales

Dra. M.E. Benítez Rabagliati
Dr. C. Coronel Rodríguez
Dra. M.C. Ferrández Gomáriz
Dr. J. García Pérez
Dra. A.M. Rodríguez Fernández

Jefe de Redacción

Dr. J. Pozo Román

Secretaría Técnica

C. Rodríguez Fernández

Consultoría Docente

Prof. J. Brines Solares
Sección de Educación Pediátrica de la AEP
Prof. M. Crespo Hernández
Comisión Nacional de Especialidades
Dr. F. Malmierca Sánchez
Expresidente de la SEPEAP
Prof. M. Moya Benavent
Comisión Nacional de Especialidades

Consejo de Redacción

Vocales Regionales. Pediatría Extrahospitalaria

Dr. J. García Palomeque
S. Andalucía Occidental y Extremadura
Dr. V. Bolívar Galiano
S. Andalucía Oriental
Dra. M. Á. Learte Álvarez
S. Aragón, La Rioja y Soria
Dr. J. Pellegrini Belinchón
S. Asturias, Cantabria y Castilla-León
Dra. A. Cansino Campuzano
S. Canaria, sección Las Palmas
Dr. A. Hernández Hernández
S. Canaria, sección Tenerife
Dr. J.L. Grau Olivé
S. Castilla-La Mancha
Dr. J. de la Flor Bru
S. Cataluña
Dr. M. Sanpedro Campos
S. Galicia
Dr. P. Ruiz Lázaro
S. Madrid
Dr. A. Iofrio de Arce
S. Murcia
Dr. R. Pelach Pániker
S. Navarra

Asesoría Docente

Prof. J. Álvarez Guisasola
Valladolid
Prof. J. Ardura Fernández
Valladolid
Prof. J. Argemí Renom
Sabadell
Prof. A. Blanco Quirós
Valladolid
Prof. E. Borrajo Guadarrama
Murcia
Prof. J. Brines Solares
Valencia

Prof. M. Bueno Sánchez
Zaragoza
Prof. J.J. Cardesa García
Badajoz
Prof. E. Casado de Frías
Madrid
Prof. M. Casanova Bellido
Cádiz
Prof. M. Castro Gago
Santiago
Prof. M. Crespo Hernández
Oviedo
Prof. M. Cruz Hernández
Barcelona
Prof. A. Delgado Rubio
Madrid
Prof. E. Doménech Martínez
Tenerife
Prof. G. Galdó Muñoz
Granada
Prof. M. García Fuentes
Santander
Prof. J. González Hachero
Sevilla
Prof. M. Hernández Rodríguez
Madrid
Prof. R. Jiménez González
Barcelona
Prof. S. Málaga Guerrero
Oviedo
Prof. A. Martínez Valverde
Málaga
Prof. J.A. Molina Font
Granada
Prof. L. Morales Fochs
Barcelona
Prof. M. Moya Benavent
Alicante
Prof. A. Nogales Espert
Madrid
Prof. J. Peña Guitián
Santiago
Prof. J. Pérez González
Zaragoza
Prof. M. Pombo Arias
Santiago
Prof. J. Quero Jiménez
Madrid
Prof. V. Salazar Alonso-Villalobos
Salamanca
Prof. R. Tojo Sierra
Santiago
Prof. A. Valls Sánchez de Puerta
Sevilla



En portada

La función principal de los hematíes es el transporte, a través de la Hb, del oxígeno desde los pulmones a los tejidos y del CO₂ desde estos de regreso hasta los pulmones. Desde el nacimiento se producen fundamentalmente en la médula ósea y circulan durante algo más de 100 días antes de ser secuestrados y destruidos en el bazo. Las alteraciones del tamaño y forma de los hematíes pueden comprometer su vida media. Las anemias pueden ser el resultado de desbalances en estos procesos, tanto por déficit en la producción, como por un exceso de destrucción o pérdida de hematíes, o ambos.

PEDIATRÍA INTEGRAL (Programa de Formación Continuada en Pediatría Extrahospitalaria) es el órgano de Expresión de la Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria (SEPEAP).

PEDIATRÍA INTEGRAL publica artículos en castellano que cubren revisiones clínicas y experimentales en el campo de la Pediatría, incluyendo aspectos bioquímicos, fisiológicos y preventivos. Acepta contribuciones de todo el mundo bajo la condición de haber sido solicitadas por el Comité Ejecutivo de la revista y de no haber sido publicadas previamente ni enviadas a otra revista para consideración. PEDIATRÍA INTEGRAL acepta artículos de revisión (bajo la forma de estado del arte o tópicos de importancia clínica que repasan la bibliografía internacional más relevante), comunicaciones cortas (incluidas en la sección de información) y cartas al director (como fórum para comentarios y discusiones acerca de la línea editorial de la publicación).

PEDIATRÍA INTEGRAL publica 10 números al año, y cada volumen se complementa con dos suplementos del programa integrado (casos clínicos, preguntas y respuestas comentadas) y un número extraordinario con las actividades científicas del Congreso Anual de la SEPEAP.

PEDIATRÍA INTEGRAL se distribuye entre los pediatras de España directamente. SWETS es la Agencia Internacional de Suscripción elegida por la revista para su distribución mundial fuera de este área.

© Reservados todos los derechos. Absolutamente todo el contenido de PEDIATRÍA INTEGRAL (incluyendo título, cabecera, mancha, maquetación, idea, creación) está protegido por las leyes vigentes referidas a los derechos de propiedad intelectual.

Todos los artículos publicados en PEDIATRÍA INTEGRAL están protegidos por el Copyright, que cubre los derechos exclusivos de reproducción y distribución de los mismos. Los derechos de autor y copia (Copyright) pertenecen a PEDIATRÍA INTEGRAL conforme lo establecido en la Convención de Berna y la Convención Internacional del Copyright. Todos los derechos reservados. Además de lo establecido específicamente por las leyes nacionales de derechos de autor y copia,

ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, almacenada o transmitida de forma alguna sin el permiso escrito y previo de los editores titulares del Copyright. Este permiso no es requerido para copias de resúmenes o abstracts, siempre que se cite la referencia completa. El fotocopiado múltiple de los contenidos siempre es legal y es perseguido por ley.

De conformidad con lo dispuesto en el artículo 534 bis del Código Penal vigente en España, podrán ser castigados con penas de multa y privación de libertad quienes reprodujeran o plagiaran, en todo o en parte, una obra literaria, artística o científica fijada en cualquier tipo de soporte sin la preceptiva autorización.

La autorización para fotocopiar artículos para uso interno o personal será obtenida de la Dirección de PEDIATRÍA INTEGRAL. Para librerías y otros usuarios el permiso de fotocopiado será obtenido de Copyright Clearance Center (CCC) Transactional Reporting Service o sus Agentes (en España, CEDRO, número de asociado: E00464), mediante el pago por artículo. El consentimiento para fotocopiado será otorgado con la condición de quien copia pague directamente al centro la cantidad estimada por copia. Este consentimiento no será válido para otras formas de fotocopiado o reproducción como distribución general, reventa, propósitos promocionales y publicitarios o para creación de nuevos trabajos colectivos, en cuyos casos deberá ser gestionado el permiso directamente con los propietarios de PEDIATRÍA INTEGRAL (SEPEAP). ISI Tear Sheet Service está autorizada por la revista para facilitar copias de artículos sólo para uso privado.

Los contenidos de PEDIATRÍA INTEGRAL pueden ser obtenidos electrónicamente a través del Website de la SEPEAP (www.sepeap.org).

Los editores no podrán ser tenidos por responsables de los posibles errores aparecidos en la publicación ni tampoco de las consecuencias que pudieran aparecer por el uso de la información contenida en esta revista. Los autores y editores realizan un importante esfuerzo para asegurar que la selección de fármacos y sus dosis en los textos están en concordancia con la práctica y recomendaciones actuales en el tiempo de publicación.

No obstante, dadas ciertas circunstancias, como los continuos avances en la investigación, cambios en las leyes y regulaciones nacionales y el constante flujo de información relativa a la terapéutica farmacológica y reacciones de fármacos, los lectores deben comprobar por sí mismos, en la información contenida en cada fármaco, que no se hayan producido cambios en las indicaciones y dosis, o añadido precauciones y avisos importantes. Algo que es particularmente importante cuando el agente recomendado es un fármaco nuevo o de uso infrecuente.

La inclusión de anuncios en PEDIATRÍA INTEGRAL no supone de ninguna forma un respaldo o aprobación de los productos promocionales por parte de los editores de la revista o sociedades miembros, del cuerpo editorial y la demostración de la calidad o ventajas de los productos anunciados son de la exclusiva responsabilidad de los anunciantes.

El uso de nombres de descripción general, nombres comerciales, nombres registrados... en PEDIATRÍA INTEGRAL, incluso si no están específicamente identificados, no implica que esos nombres no estén protegidos por leyes o regulaciones. El uso de nombres comerciales en la revista tiene propósitos exclusivos de identificación y no implican ningún tipo de reconocimiento por parte de la publicación o sus editores.

Las recomendaciones, opiniones o conclusiones expresadas en los artículos de PEDIATRÍA INTEGRAL son realizadas exclusivamente por los autores, de forma que los editores declinan cualquier responsabilidad legal o profesional en esta materia.

Los autores de los artículos publicados en PEDIATRÍA INTEGRAL se comprometen, por escrito, al enviar los manuscritos, a que son originales y no han sido publicados con anterioridad. Por esta razón, los editores no se hacen responsables del incumplimiento de las leyes de propiedad intelectual por cualesquiera de los autores.

PEDIATRÍA INTEGRAL está impresa en papel libre de ácido. La política de los editores es utilizar siempre este papel, siguiendo los estándares ISO/DIS/9706, fabricado con pulpa libre de cloro procedente de bosques mantenidos.



Actividad Acreditada por la Comisión Autónoma de Formación Continuada de Galicia, integrada en el Sistema de Acreditación de la Formación Continuada de los Profesionales Sanitarios de carácter único para todo el Sistema Nacional de Salud.



Visítenos en www.sepeap.org, allí encontrará:

- Información actualizada
- Boletín de inscripción a la SEPEAP (gratuito para los MIR de pediatría: los años de residencia más uno)
- Normas de publicación
- Cuestionario *on-line* para la obtención de créditos
- El Rincón del residente: Casos e imágenes clínicas

Secretaría de redacción

Ediciones Ergon, S.A. Srta. Carmen Rodríguez
C/ Arboleda, 1. 28221 Majadahonda (Madrid)
carmen.rodriguez@ergon.es

© Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria

Edita: Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria (SEPEAP)
Coordinación Editorial: Ediciones Ergon, S.A.

I,S,S,N. 1135-4542

SVP: 188-R-CM

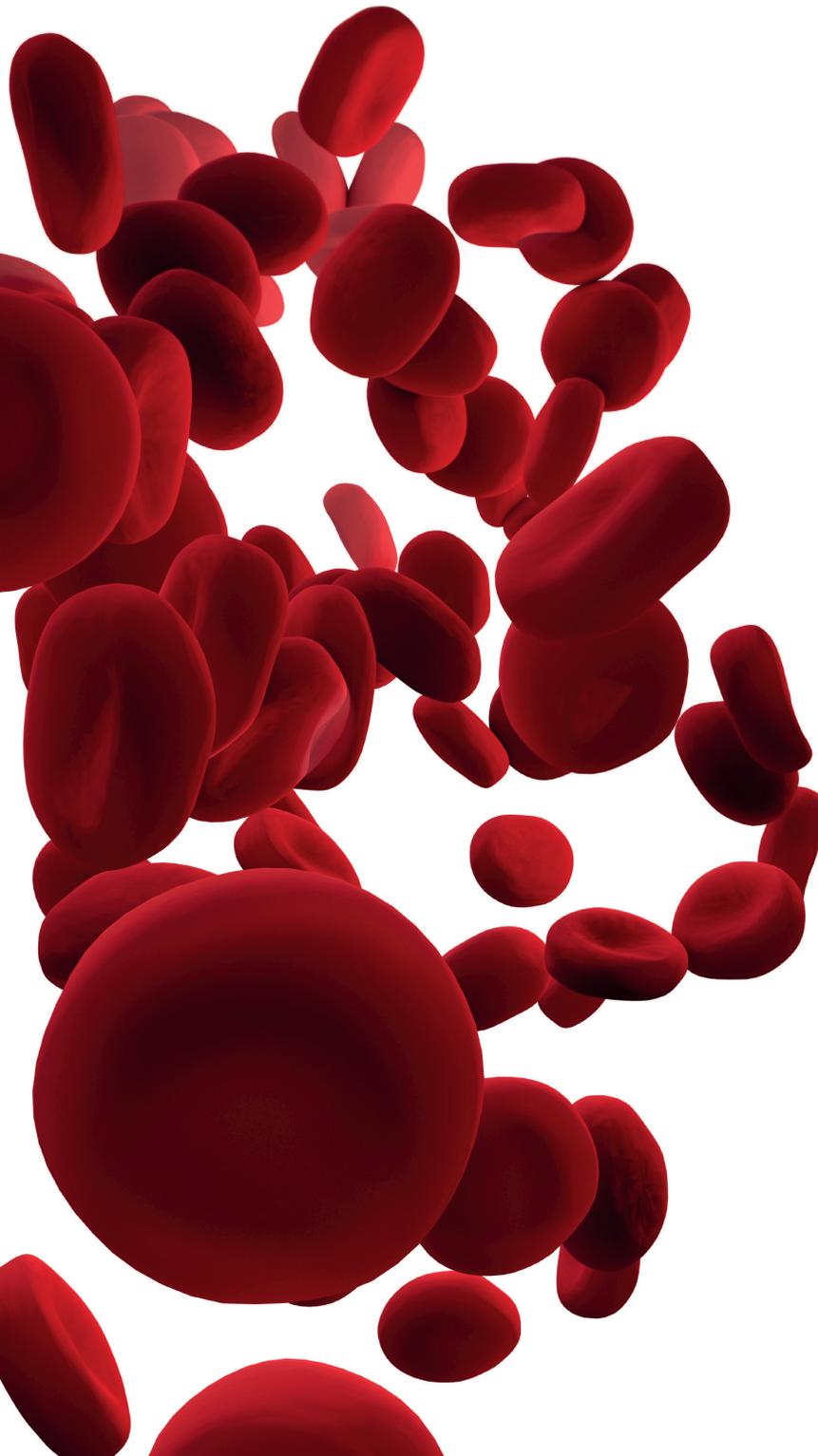
Depósito Legal M-13628-1995



Impreso en papel libre de ácido
Printed on acid free paper

Continuing Education Program in Community Pediatrics

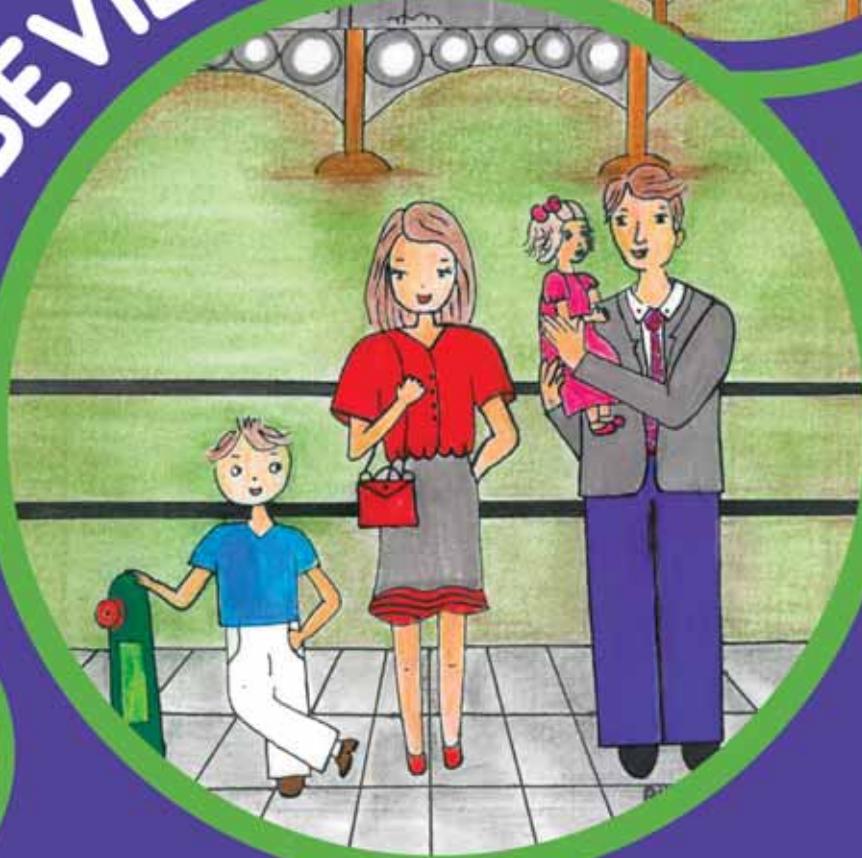
Summary



Editorial	
Virtual secretary	353
J.C. Silva Rico	
Anemias in childhood and adolescence.	
Classification and diagnosis	357
A. Hernández Merino	
Microcytic anemias. Iron deficiency anemia	366
L.C. Blesa Baviera	
Hemolytic anemias in childhood	378
H. González García	
Pathophysiology and the most frequent	
hereditary coagulation disorders	387
A. Cervera Bravo	
Purpuras. Primary immune thrombocytopenia	399
A. Fierro Urturi	
 Return to the Fundamentals	
Interpretation of hemogram and	
coagulation tests	413
M. Melo Valls, T. Murciano Carrillo	
Compass for Educators	
The family setting	414
J.A. Marina	
The Resident's Corner	
Clinical Case-Residents: make your diagnosis	
Infant with respiratory distress	
M. García San Prudencio,	
B. Fernández-Marcote Martínez,	
V. Sanz Santiago, E. Cañedo Villarroya	418
 Research in Primary Care	
Work in group (multicentric team)	421
A. Bercedo Sanz	
News	423



4 - 6 octubre 2012
SEVILLA



XXVI

Congreso Nacional de la Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria



Congreso Internacional Hispano-Luso de Pediatría Extrahospitalaria

Secretaría Técnica: GRUPO PACÍFICO Marià Cubí 4, 08006 Barcelona Tel. 932 388 777 - Fax 932 387 488 - E-mail: sepeap12@pacifico-meetings.com



sepeap
Sociedad Española de Pediatría
Extrahospitalaria y Atención Primaria



Asociación Española de Pediatría
AEP

Sección de Pediatría Ambulatoria
SPA-SPP

www.sepeap.org



Juan Carlos Silva Rico
Secretario General de la SEPEAP

“¿Por qué esta magnífica tecnología científica, que ahorra trabajo y nos hace la vida más fácil, nos aporta tan poca felicidad? La respuesta es esta, simplemente: porque aún no hemos aprendido a usarla con tino. Albert Einstein (1879-1955)”

Editorial

SECRETARÍA VIRTUAL

Desde que en octubre del año pasado los socios de la SEPEAP me confiaron las tareas de la Secretaría General, uno de mis principales objetivos ha sido adaptarla a los nuevos tiempos incorporando las nuevas tecnologías, sabiendo que “la tecnología no es en sí el fin, sino el medio entre la sociedad del conocimiento y el desarrollo universal”. En este caso, entre los socios y su sociedad.

La secretaría virtual de la SEPEAP es una herramienta diseñada para mejorar la gestión de la base de datos de los socios. Su accesibilidad, desde cualquier ordenador conectado a Internet y en todo momento, hará más fácil la comunicación de los socios y permitirá una actualización permanente de los datos, cumpliendo así con la Ley Orgánica 1/2002, de 22 de marzo, reguladora del Derecho de Asociación (Fig. 1).

Un sistema de permisos de acceso permite definir claramente diferentes perfiles de usuario, quedando garantizada la privacidad de los datos de acuerdo a la normativa legal vigente. La secretaría virtual facilita la obtención de listados con diversos filtros que, en cumplimiento del art. 5 de la Ley 15/1999, los datos recogidos se incorporan a un fichero, cuya finalidad es la gestión de la Sociedad, el envío de información a los socios y cuantas acciones se lleven a cabo de acuerdo con los objetivos estatutarios de la SEPEAP.

Tras varios meses de trabajo, se ha diseñado la nueva secretaría virtual de SEPEAP, cuya próxima puesta en funcionamiento permitirá acceder a la base de datos de socios,



Figura 1.

de forma individualizada, para verificar y hacer las actualizaciones necesarias de los datos personales relacionadas con altas y bajas, cambios de domicilio, correo electrónico, situación profesional, jubilaciones, domiciliación bancaria de los recibos, etc. Los datos pueden ser actualizados en cualquier momento, bien por el propio socio o bien por la secretaría técnica, cuando reciba una notificación de sus socios (Fig. 2).

Para acceder a la secretaría virtual, es necesario entrar en la página web de la SEPEAP, <http://www.sepeap.org/>, e identificarse en su área de acceso de socios, con un usuario y una contraseña individual, que le permiten acceder a su perfil o ficha de usuario, donde puede visualizar y modificar sus datos, que de este modo se actualizarán permanentemente (Figs. 2 y 3).

sepeap
Sociedad Española de Pediatría
Extrahospitalaria y Atención Primaria

Política de privacidad Aviso legal
© SOCIEDAD ESPAÑOLA DE PEDIATRÍA EXTRAHOSPITALARIA Y ATENCIÓN
PRIMARIA (SEPEAP)
Director de la web: Dr. Antonio Redondo — Desarrollado con Webesfera
Política de Privacidad Aviso Legal

DATOS DE SOCIO DE LA SEPEAP

DATOS PERSONALES

Número de socio
Nombre
Apellidos
Dirección Particular
Código Postal
Población
Provincia
País
Teléfono
E-mail
D.N.I.
Usuario de acceso para el área de socios
Clave de acceso para el área de socios
Fecha de Nacimiento
Fecha Título de Pediatría
Nº de Colegiado

DATOS PROFESIONALES

Especialidad
Fecha de inicio de Residencia
Nombre del Centro
Dirección
Código Postal
Población
Provincia
Teléfono
E-mail

DATOS BANCARIOS

DATOS COMPLETOS DE LA CUENTA
Código Cuenta Cliente (20 dígitos)
Ruego a Uds. que hasta nuevo aviso adeuden a mi c
cobro por la Sociedad Española de Pediatría Extrah

MODIFICAR DATOS **Desconectarse**

Figura 2.



Figura 3.

Este proyecto es un primer paso hacia una nueva forma de relación con nuestros socios, que permita, a través de un

área de acceso restringido en nuestra página web, incorporar próximamente nuevos servicios y vías de comunicación para todos los asociados, que faciliten su mayor participación en la Sociedad.

No quisiera terminar este editorial sin agradecer su colaboración a la Junta Directiva de la SEPEAP por su apoyo para afrontar este proyecto de cambio. Al Director de la página web y a su web máster José Miguel Gosálbez, que han diseñado el sistema. Y a la secretaria técnica del Grupo Pacífico y, muy en especial, a Lorena Cayuela que ha colaborado y será el referente de su seguimiento y desarrollo.

Anemias en la infancia y adolescencia. Clasificación y diagnóstico



A. Hernández Merino

Pediatra. Centro de Salud La Rivota. Servicio Madrileño de Salud. Alcorcón, Madrid

Resumen

La anemia se define como una reducción de la concentración de la hemoglobina por debajo de los niveles considerados normales. Es el resultado de una disminución de la producción o bien de una destrucción acelerada de hematíes, que caracteriza o acompaña a un buen número de entidades patológicas. Con frecuencia, las manifestaciones clínicas son inespecíficas. El diagnóstico comienza con un hemograma, el frotis de sangre periférica y los parámetros bioquímicos relativos al metabolismo del hierro. El tratamiento depende de la causa y de la patología concreta. Se revisa el acercamiento diagnóstico general del niño con anemia, dejando de lado la anemia ferropénica que se trata con detalle en otro texto. Se propone un enfoque diagnóstico basado en un algoritmo a partir de los datos hematológicos básicos. Finalmente, se aporta un breve listado de referencias bibliográficas básicas.

Abstract

Anemia is defined as a reduction in hemoglobin concentration below normal levels. It is the result of decreased production or accelerated destruction of red blood cells that characterizes or accompanies a number of pathological conditions. Often the clinical manifestations are nonspecific. Diagnosis begins with a complete blood count, peripheral blood smear and biochemical parameters related to iron metabolism. Treatment depends on the cause and specific pathology. We review the child's overall diagnostic approach to anemia, apart from iron deficiency anemia which is treated in detail in another text. We propose a diagnostic approach based on an algorithm from the basic hematologic data. Finally, it provides a short list of basic references.

Palabras clave: Anemia; Ferropenia; Prevención; Diagnóstico; Tratamiento.

Key words: Anemia; Iron deficiency; Prevention; Diagnosis; Treatment.

Pediatr Integral 2012; XVI(5): 357-365

Introducción y definición⁽¹⁻³⁾

Las anemias se definen por la reducción de la concentración de la hemoglobina y/o el hematócrito. Las manifestaciones clínicas pueden ser inespecíficas. El diagnóstico precoz y el tratamiento son cruciales para evitar o paliar las consecuencias a largo plazo sobre los principales órganos y sistemas del organismo.

La anemia se define como una reducción de la concentración de la hemoglobina o de la masa global de hematíes en la sangre periférica por debajo de los niveles considerados normales para una determinada edad, sexo y altura sobre el nivel del mar. En la práctica, el diagnóstico de anemia se establece tras la comprobación de la disminución de los niveles de la hemoglo-

bina y/o el hematócrito por debajo de -2 desviaciones estándar (DE):

- **Hemoglobina (Hb).** La concentración de este pigmento eritrocitario se expresa en gramos (g) por 100 mL (dl) de sangre completa.
- **Hematócrito (Hcto).** Es la fracción del volumen de la masa eritrocitaria respecto del volumen sanguíneo total. Se expresa como un porcentaje.

Los valores normales de la Hb y del Hcto muestran amplias variaciones fisiológicas en función de la edad, sexo (Tabla I), raza y altura sobre el nivel del mar⁽⁴⁾:

- **Edad:** las cifras de Hb son máximas (16,5-18,5 g/dl) en el recién nacido y en los primeros días de vida, pueden descender hasta 9-10 g/dl entre los 2 y 6 meses, se mantienen en cifras de 12-13,5 g/dl entre los 2 y 6 años de edad y llegan a 14-14,5 g/dl en la pubertad.
- **Sexo:** la influencia del sexo en las cifras de Hb se hace evidente al llegar a la pubertad. En esta edad, la secreción de testosterona induce un incremento de la masa eritrocitaria y, por consiguiente, las cifras normales de Hb son más elevadas en el varón que en la mujer. En los adultos se consideran normales cifras de 13-16 g/dl en mujeres y 14-17 g/dl en varones (11,15-15,15 y 13,01-17,13 g/dl, respectivamente, según C. Sandoval en UpToDate®, 2012).
- **Raza:** en los niños negros pueden observarse cifras normales con aproximadamente 0,5 g/dl menos

que en los de raza blanca o asiáticos de nivel socioeconómico similar.

- **Altura sobre el nivel del mar:** cuanto mayor es la altura sobre el nivel del mar, menor es el contenido en oxígeno del aire, ya que la hipoxia es un potente estímulo para la hematopoyesis. Los valores de la Hb se incrementan en la medida que el individuo se ubica a mayor altura sobre el nivel del mar.

Las anemias no son una entidad específica, sino una consecuencia de un proceso patológico subyacente de muy variables causas y naturaleza. Globalmente, constituyen un motivo de consulta frecuente en la consulta pediátrica.

En este capítulo, se revisan los conceptos generales de las anemias, excluyendo las anemias ferropénicas (el tipo de anemia más frecuente en nuestro medio) que se tratan con detalle en otro artículo. 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.

Eritropoyesis. Visión global⁽¹⁾

La producción y recambio fisiológicos de los hematíes es el resultado de un complejo equilibrio en el que intervienen diversos aparatos y sistemas orgánicos.

La eritropoyesis fetal comienza a las 3-4 semanas de gestación en el seno endodérmico; posteriormente, se inicia también en el hígado, que se mantiene como órgano hemopoético principal hasta 1-2 semanas después del nacimiento. Hacia el 4° mes de gestación se incorpora la médula ósea a la hematopoyesis, que será el principal lugar de producción de células hemáticas a partir del nacimiento; desde ese momento, la hemopoyesis disminuye drásticamente hasta alcanzar niveles mínimos de Hb a las 6-9 semanas de edad, recuperándose posteriormente hasta los niveles normales.

La formación de hematíes necesita el aporte continuado de aminoácidos, hierro, ciertas vitaminas y otros oligoelementos. Diversos factores reguladores (principalmente, la saturación de oxígeno de la sangre) actúan sobre las células peritubulares de los riñones dedicadas a

Tabla I. Valores hematológicos normales en niños y adolescentes en sangre periférica

Edad	Hb (g/dl)		Hcto (%)		Hematíes (millones/ μ l)		VCM (fl)		HCM (pg)		CHCM (g/dl)	
	Media	-2 DE	Media	-2 DE	Media	-2 DE	Media	-2 DE	Media	-2 DE	Media	-2 DE
Nacimiento*	16,5	13,5	51	42	4,7	3,9	108	98	34	31	33	30
1-3 días	18,5	14,5	56	45	5,3	4,0	108	95	34	31	33	29
1 semana	17,5	13,5	54	42	5,1	3,9	107	88	34	28	33	28
2 semanas	16,5	12,5	51	39	4,9	3,6	105	86	34	28	33	28
1 mes	14,0	10,0	43	31	4,2	3,0	104	85	34	28	33	29
2 meses	11,5	9,0	35	28	3,8	2,7	96	77	30	26	33	29
3-6 meses	11,5	9,5	35	29	3,8	3,1	91	74	30	25	33	30
6-24 meses	12,0	10,5	36	33	4,5	3,7	78	70	27	23	33	30
2-6 años	12,5	11,5	40	35	4,6	3,9	81	75	27	24	34	31
6-12 años	13,5	11,5	40	35	4,6	4,0	86	77	29	25	34	31
12-18 años												
Mujer	14,0	12,0	41	36	4,6	4,1	90	78	30	25	34	31
Varón	14,5	13,0	43	37	4,9	4,5	88	78	30	25	34	31

*Sangre de cordón. CHCM: concentración de la hemoglobina corpuscular media; DE: desviación estándar; Hb: hemoglobina; HCM: hemoglobina corpuscular media; Hcto: hematócrito; VCM: volumen corpuscular medio. Adaptado de: Nathan DG, Oski FA. Hematology of Infancy and Childhood. 4th ed. Philadelphia: PA WB Saunders; 1993. p. 352 y The Harriet Lane Handbook. St Louis: Mosby; 1993. p. 231.

la síntesis y liberación de eritropoyetina (EPO), y esta hormona lo hace sobre los precursores hemáticos de la médula ósea que, finalmente, dan lugar a los hematíes maduros.

La función principal de los hematíes es el transporte (a través de la Hb) del oxígeno desde los pulmones a los tejidos y del CO₂ desde estos de regreso hasta los pulmones.

Los hematíes circulan aproximadamente durante algo más de 100 días antes de ser secuestrados y destruidos en el bazo. Los componentes de la hemoglobina inician entonces un proceso de reutilización por los sistemas orgánicos. Las alteraciones del tamaño y forma de los hematíes pueden comprometer su vida media.

Las anemias pueden ser el resultado de desbalances en estos procesos, tanto por déficit en la producción, como por un exceso de destrucción o pérdida de hematíes, o ambos.

La hemoglobina⁽¹⁾

La hemoglobina es la proteína encargada del transporte de oxígeno a los tejidos.

La hemoglobina (Hb) es una proteína compleja constituida por grupos *hem* que contienen hierro y una porción proteínica, la globina. La molécula de la Hb es un tetrámero formado por dos pares de cadenas polipeptídicas, cada una de las cuales tiene unido un grupo *hem*; las cadenas polipeptídicas son químicamente diferentes. La interacción dinámica de estos elementos confiere a la Hb propiedades específicas y exclusivas para el transporte reversible del oxígeno.

Se reconocen 3 tipos de hemoglobina: la Hb fetal (Hb F) y las Hb del adulto (A y A2). En los cromosomas 11 y 16, se encuentran los genes que regulan la síntesis de la Hb. A partir de los 6-12 meses de edad, sólo quedan trazas de Hb F y la relación entre las Hb A y A2 permanecerá ya estable alrededor de 30/1 a lo largo de toda la vida.

Clasificación de las anemias

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

Las anemias se pueden catalogar en dos grandes categorías:

- Trastornos como consecuencia de una incapacidad para producir hematíes de forma y cantidad adecuadas (p. ej., depresión de la médula ósea).
- Trastornos resultantes de la destrucción incrementada (hemólisis) o pérdida de hematíes (hemorragia).

Clasificación fisiopatológica⁽⁵⁾

Desde este punto de vista, las anemias pueden clasificarse según la respuesta reticulocitaria: anemias regenerativas y arregenerativas. El recuento de reticulocitos refleja el estado de actividad de la médula ósea y proporciona una guía inicial útil para el estudio y clasificación de las anemias. Los valores normales de los reticulocitos en sangre periférica se sitúan en torno al 0,5-1% en los primeros meses de vida y el 1,5% después, y ya de forma estable, durante toda la vida.

- En las **anemias regenerativas** se observa una respuesta reticulocitaria elevada, lo cual indica incremento de la regeneración medular, como sucede en las anemias hemolíticas y en las anemias por hemorragia.
- Las **anemias no regenerativas** son aquellas que cursan con respuesta reticulocitaria baja y traducen la existencia de una médula ósea hipo/inactiva. En este grupo se encuentran la gran mayoría de las anemias crónicas. Los mecanismos patogénicos en este grupo de entidades son muy variados e incluyen, principalmente, cuatro categorías: a) alteración en la síntesis de hemoglobina; b) alteración de la eritropoyesis; c) anemias secundarias a diversas enfermedades sistémicas; y d) estímulo eritropoyético ajustado a un nivel más bajo. Son las siguientes:
 - Alteración en la síntesis de hemoglobina. La alteración más frecuente en este grupo es la anemia por deficiencia de hierro.
 - Alteración de la eritropoyesis. La eritropoyesis depende del estímulo adecuado de la médula ósea, de la integridad anatómica y funcional de ésta y de la disposición de los sustratos químicos necesarios para la síntesis

de los componentes de los hematíes. Pueden incluirse en este grupo las anemias crónicas por deficiencia de folatos, observada en el niño malnutrido, las anemias secundarias a la infiltración neoplásica de la médula ósea, las anemias aplásicas hereditarias y adquiridas, las aplasias selectivas de la serie roja hereditarias y adquiridas y las enfermedades por depósito (enfermedades de Gaucher, Tay-Sacks, Nieman-Pick y otras).

- Anemias secundarias a diversas enfermedades sistémicas. En estos casos pueden intervenir diferentes mecanismos patogénicos, entre los que se incluyen los siguientes: a) enfermedades infecciosas crónicas; b) anemias secundarias a enfermedades del colágeno: lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide juvenil, dermatomiositis y enfermedad mixta del tejido conectivo; c) anemia de la insuficiencia renal crónica; y d) anemia observada en los tumores sólidos y en otras neoplasias no hematológicas.
- Estímulo eritropoyético ajustado a un nivel más bajo. En este último grupo, se incluyen las anemias crónicas arregenerativas secundarias a una alteración en el estímulo eritropoyético en que el nivel de hemoglobina se ajusta a un nivel metabólico más bajo, como se observa en el hipotiroidismo, en la desnutrición grave y en la hipofunción de la hipófisis anterior.

Ambas categorías no se excluyen mutuamente sino que, en algunos pacientes, pueden coexistir más de un factor o mecanismo de producción de la anemia.

Clasificación morfológica⁽⁵⁾

Esta se basa en los valores de los índices eritrocitarios, entre los que se incluyen: el volumen corpuscular medio (VCM), la hemoglobina corpuscular media (HCM) y la concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM). Se reconocen tres categorías generales: anemia microcítica, macrocítica y normocítica (Tabla II):

Tabla II. Tipos de anemias según criterios morfológicos y fisiopatológicos

Morfología	Tipos de anemia		
Anemias microcíticas	– Anemias ferropénicas. Talasemias. Enfermedad crónica (infección, cáncer, inflamación, enfermedad renal)		
Anemias normocíticas	– Disminución de la producción	– Anemia aplásica adquirida/congénita.	
		– Aplasia eritroide pura: síndrome de Diamond-Blackfan, eritroblastopenia transitoria.	
		– Sustitución de la médula ósea: leucemia, tumores, enfermedades de depósito, osteopetrosis, mielofibrosis.	
	– Hemorragia		
	– Secuestro		
	– Hemólisis	– Alteraciones intrínsecas de los hematíes	– Hemoglobinopatías.
		– Alteraciones extrínsecas de los hematíes	– Enzimopatías – Trastornos de la membrana: esferocitosis hereditaria
			– Inmunitarias – Toxinas – Infecciones – Microangiopáticas: CID, síndrome hemolítico-urémico
Anemias macrocíticas	– Déficit de ácido fólico, vitamina B ₁₂ . Hipotiroidismo		

CID: coagulación intravascular diseminada.

- Anemia microcítica hipocrómica (VCM <70 fl). En este grupo se encuentran la anemia por deficiencia de hierro, las talasemias y las que acompañan a las infecciones crónicas.
- Anemia macrocítica normocrómica (VCM >100 fl). Incluye a la anemia megaloblástica, ya sea secundaria a deficiencia de ácido fólico o vitamina B₁₂.
- Anemia normocítica normocrómica. Una causa característica es la anemia secundaria a hemorragia aguda. En estos casos, los tres índices eritrocitarios mencionados se encuentran dentro de los valores normales.

Clasificación según la forma de instauración⁽⁵⁾

Anemias agudas y crónicas. En la anemia aguda, los valores de Hb y hematíes descienden en forma brusca por debajo de los niveles normales. Esta forma de anemia se presenta en dos situaciones bien definidas: hemorragia y por un aumento en la destrucción de los hematíes (hemólisis).

La anemia crónica se instala de forma lenta y progresiva y es la forma de presentación de diversas enfermedades que inducen insuficiencia en la producción de hematíes por la médula ósea o

limitación en la síntesis de la hemoglobina de carácter hereditario o adquirido. En este grupo, se incluyen anemias carenciales (ferropenia), las anemias secundarias a enfermedades sistémicas (nefropatías, infecciones crónicas, neoplasias, etc.) y los síndromes de insuficiencia medular.

Diagnóstico^(6,7)

El diagnóstico se basa en la historia clínica, la exploración física y algunos exámenes complementarios básicos (hemograma, examen del frotis de sangre periférica y parámetros bioquímicos del metabolismo del hierro).

La mayoría de los niños con anemia están asintomáticos o paucisintomáticos; por lo que, el diagnóstico de esta condición, con frecuencia, exige un alto índice de sospecha clínica.

En un niño con anemia sospechada o comprobada, el primer acercamiento debe servir para valorar (descartar) signos de gravedad (repercusión hemodinámica, sangrado activo) y seguido de una evaluación de todas las series del hemograma para descartar patologías hematológicas graves.

La anemia ferropénica es la forma de anemia más frecuente en la infancia. Un niño con anemia microcítica

e hipocroma sin datos de sospecha de otras patologías con la historia clínica, debe presumirse que padece una anemia por déficit de hierro. Un tratamiento de prueba con 3 mg/kg/día de hierro elemental durante 1 mes debe elevar la cifra de Hb en 1 g/dl aproximadamente, y la comprobación de esta respuesta es una prueba fundada de que la anemia está causada por déficit de hierro.

Historia clínica

La realización de una historia clínica detallada es el punto de partida imprescindible. Es necesario valorar los antecedentes personales y familiares, las manifestaciones clínicas y la exploración física. Las manifestaciones clínicas a menudo son inespecíficas y el diagnóstico exige un alto nivel de sospecha.

Anamnesis

Además del sexo y de la edad, otros datos pueden ayudar a enfocar el diagnóstico de una anemia:

- Intensidad y comienzo de los síntomas: con los mismos niveles de Hb, los pacientes con anemia crónica están mucho menos sintomáticos que en los casos de anemia aguda.
- Síntomas indicadores de hemólisis: color de la orina, ictericia cutánea o

en las escleras. Los episodios hemolíticos que ocurren exclusivamente en algún varón de la familia puede reflejar la presencia de un trastorno hereditario ligado al sexo (como deficiencia de glucosa-6-P-D).

- Episodios anteriores de anemia: pacientes con hemoglobinopatías pueden haber recibido tratamientos previos con hierro por diagnósticos erróneos de ferropenia.
- Síntomas indicadores de hemorragia digestiva: cambios de color de las heces y síntomas gastrointestinales.
- Enfermedades previas o concomitantes, sobre todo infecciones y las de base inflamatoria.
- Exposición a fármacos o tóxicos: fármacos (antibióticos, antiinflamatorios, antimicóticos), hierbas y productos homeopáticos, agua con nitratos, oxidantes, productos con plomo, etc.
- Dieta: debe indagarse, sobre todo, la ingesta de dietas pobres en hierro, así como la cantidad y el tipo de leche que se usa.
- Historia neonatal: edad gestacional, grupo sanguíneo (del paciente y de su madre), antecedentes de pérdidas hemáticas y anemia neonatal e hiperbilirrubinemia.
- Desarrollo psicomotor: algunos trastornos metabólicos reúnen anemia megaloblástica y retraso del desarrollo psicomotor.
- Antecedentes familiares, raza: datos como anemia, ictericia, esplenomegalia, litiasis biliar, colecistectomía, pueden orientar hacia anemias hemolíticas hereditarias. Las hemoglobinopatías y enzimopatías muestran una incidencia, particularmente alta, en algunos grupos raciales.

Manifestaciones clínicas

La sintomatología producida por la anemia es consecuencia de la hipoxia y de la tolerancia individual derivada de la capacidad de adaptación cardiovascular, que está relacionada, a su vez, con la rapidez de instauración de la anemia, su intensidad y las demandas de oxígeno del paciente.

Las manifestaciones clínicas de las anemias, en muchas ocasiones, son inespecíficas; también, con frecuencia, son discretas y de difícil reconoci-

miento, sobre todo cuando la anemia es moderada y se desarrolla de forma lenta. En todo caso, dependen de la intensidad y duración de la anemia, así como del trastorno de fondo que acompaña o causa dicha anemia. La palidez de piel y mucosas solo se hace evidente cuando la cifra de Hb baja de los 7-8 g/dl.

Anemia causada por hemorragia:

- Aguda. Los síntomas corresponden a los de la hipovolemia provocada por la hemorragia aguda; si ésta es importante, puede llegar a un shock hipovolémico con: hipotensión, taquicardia, palidez, mala perfusión periférica y afectación del nivel de conciencia.
- Crónica. Los síntomas son inespecíficos y, a veces, difíciles de reconocer: fatiga, irritabilidad y palidez.

Anemia causada por hemólisis: ésta puede ser aguda o crónica y de intensidad de leve a grave. Además de lo indicado en el apartado anterior, puede acompañarse de ictericia (por la liberación aumentada de bilirrubina con el metabolismo de la Hb), hepatoesplenomegalia (como reflejo del hiperesplenismo y el incremento de la producción extramedular de hematíes) y, en casos graves, hasta insuficiencia cardiaca congestiva.

La anemia crónica podría tener repercusiones sobre el desarrollo psicomotor y capacidad de aprendizaje según la intensidad y duración, sobre todo cuando forma parte de un cuadro de malnutrición (anemia ferropénica), aunque en general recuperable una vez salvada la carencia de nutrientes.

Exploración física

Debe prestarse atención especialmente a la piel, ojos, boca, facies, tórax, manos y abdomen. La palidez cutánea (en conjuntivas, palmas de las manos y lecho ungual) es un dato específico pero poco sensible; también la taquicardia, como manifestación de gravedad. La ictericia y la hepatoesplenomegalia, características de la hemólisis, son, igualmente, datos específicos pero con relativamente escasa sensibilidad.

En la tabla III, se expone la capacidad de una serie de signos físicos para orientar hacia una causa determinada de anemia.

Estudios complementarios

Los estudios complementarios básicos y, a menudo, suficientes, incluyen un hemograma, el examen del frotis de sangre periférica y los parámetros bioquímicos del metabolismo de hierro (sideremia, ferritina, transferrina, índice de saturación de la transferrina).

Es importante hacer un planteamiento razonado de cada paciente y efectuar un uso eficiente de las pruebas complementarias.

Las pruebas de laboratorio deben comenzar por un **hemograma completo** y el examen del frotis de sangre periférica. Con los primeros datos obtenidos, puede iniciarse el diagnóstico diferencial (Fig. 1).

Es imprescindible contar con un exhaustivo examen del **frotis de sangre periférica**. El tamaño y la morfología de los hematíes pueden ser primordiales para identificar trastornos, como drepanocitosis (células falciformes), esferocitosis (esferocitos), hemoglobinopatías (células en diana), hemólisis (cuerpos de Heinz), etc.

Entre los índices eritrocitarios, además de lo citado antes, destacar el RDW (*red cell distribution width* o ADE [amplitud de distribución eritrocitaria] en español) que es una medida de la variabilidad (anisocitosis) del tamaño de los hematíes y que, como en el VCM, los valores normales (<12-14%) varían con la edad; es útil para discriminar entre ferropenia y talasemia.

Los **reticulocitos** son los hematíes más jóvenes en circulación (con restos de ARN). Después de los primeros meses de edad, su valor normal permanece ya estable alrededor del 1,5%. Este índice es un indicador de la actividad eritropoyética de la médula ósea. Así, una anemia con reticulocitos elevados puede tratarse de hemorragia, hemólisis o la instauración reciente de un tratamiento de reposición por déficit de hierro. Por el contrario, una anemia con reticulocitos bajos indica una respuesta subóptima de la médula ósea por aplasia, infiltración, depresión de la eritropoyesis por infección o la acción de tóxicos o, finalmente, deficiencia de eritropoyetina.

La interpretación correcta de la cifra de reticulocitos necesita el ajuste de la cifra bruta (%) según la cifra real de

Tabla III. Orientación diagnóstica a partir de los signos observados en el examen físico

Órgano/sistema	Signo	Orientación diagnóstica
Piel	Hiperpigmentación	Anemia de Fanconi
	Petequias, púrpura	Anemia hemolítica autoinmune con trombopenia, síndrome hemolítico-urémico, aplasia médula ósea, infiltración de la médula ósea
	Ictericia	Anemia hemolítica, hepatitis, anemia aplásica
Cara	Prominencias óseas malar y maxilar	Anemias hemolíticas congénitas, talasemia mayor
Ojos	Microcórnea	Anemia de Fanconi
	Anomalías de los vasos conjuntivales y retinianos	Hemoglobinopatías
	Cataratas	Deficiencia de G6PD, galactosemia y anemia hemolítica
	Edema de párpados	Malnutrición y déficit de hierro, nefropatía
Boca	Glositis	Deficiencia de hierro, deficiencia de vitamina B ₁₂
Tórax	Anomalías de los músculos pectorales	Síndrome de Poland
Manos	Pulgar trifalángico	Aplasia de la serie roja
	Hipoplasia de la eminencia tenar	Anemia de Fanconi
	Anomalías en las uñas	Deficiencia de hierro
Bazo	Esplenomegalia	Anemia hemolítica, leucemia/linfoma, infección aguda

G6PD: glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa.

Índice de producción reticulocitaria (IPR)

$$\text{Reticulocitos (corregidos)} = \frac{\text{Reticulocitos real (\%)} \times \text{hematócrito real}}{\text{Hematócrito normal para la edad/sexo}}$$

$$\text{Índice de producción reticulocitaria (IPR)} = \frac{\text{Reticulocitos corregidos (\%)}}{\text{Vida media del reticulocito (días)}}$$

$$\text{Índice de producción reticulocitaria (IPR)} = \frac{\text{Reticulocitos real (\%)} \times \text{hematócrito real}}{\text{Hematócrito normal para la edad/sexo} \times \text{Vida media del reticulocito (días)}}$$

Vida media del reticulocito (según el hematócrito)

Hcto	Días
45	1
35	1,5
25	2
15	2,5

Figura 1. Fórmula para el ajuste de la cifra de reticulocitos a la masa eritrocitaria real de cada paciente.

hematíes de cada paciente, mediante la fórmula expresada en la figura 1. Los valores normales del **índice de producción reticulocitaria (IPR)** se sitúan entre 2 y 3 (un valor ≥ 3 sugiere una anemia regenerativa, y un valor < 2 una anemia no regenerativa).

La presencia de **leucopenia** y/o **plaquetopenia** es sugestiva de hipoplasia de la médula ósea por fármacos o tóxicos, deficiencia de folatos o vitamina B₁₂ e hiperesplenismo. Además, la observación de neutrofilia o linfocitos atípicos puede orientar a ciertas infecciones, y

la de blastos o formas inmaduras, hacia leucemia o linfomas.

Parámetros indicadores del **metabolismo del hierro**:

- **Sideremia.** Mide la cantidad de hierro unido a la transferrina. Las cifras normales oscilan entre 40 y 150 $\mu\text{g/dl}$.
- **Transferrina** (capacidad de unión de la transferrina al hierro). La razón entre la sideremia y la capacidad de unión del hierro a la transferrina se denomina índice de saturación de la transferrina. Los valores normales de este parámetro se sitúan en el 20-50%.
- **Ferritina.** Los niveles plasmáticos de ferritina se relacionan estrechamente con los de la ferritina tisular. Es el parámetro más útil para valorar el estado de los depósitos de hierro. Sin embargo, su utilidad se ve limitada porque la ferritina se comporta como un reactante de fase aguda, incrementándose con la inflamación y destrucción tisular. También, muestra variaciones según la edad. Las estimaciones de los valores normales son siempre controvertidos pero, en general, pueden situarse por encima de 12-16 $\mu\text{g/L}$ hasta el año de edad y, por encima de 10-12 $\mu\text{g/L}$, después de esta edad.

La infección y la inflamación pueden interferir y dificultar la valoración de las cifras de ferritina, índice de saturación de la transferrina y del hierro sérico. También, la presencia concomitante de un trastorno talasémico heterocigótico, puede inducir a confusión al valorar las cifras del VCM.

Anemias en la infancia⁽⁵⁾

Se describen a continuación brevemente los tipos de anemia más importantes en la infancia, aparte de la anemia ferropénica. Ésta es la forma más frecuente, quedando todas las demás anemias a mucha distancia de ella desde el punto de vista cuantitativo.

Anemia de las enfermedades crónicas y nefropatías

La anemia es una complicación usual de enfermedades crónicas que cursan con infección (infecciones piógenas crónicas: bronquiectasias, osteomielitis), inflamación (artritis juvenil idiopática, lupus eritematoso diseminado, colitis ulcerosa), tumores malignos y nefropatía avanzada. En estos últimos casos, se añade un déficit en la producción de eritropoyetina. También, además de la insuficiencia de la respuesta medular, se puede observar una disminución en la vida media de los hematíes por una destrucción acelerada en un sistema retículo-endotelial hiperactivo.

Esferoцитosis hereditaria

Es una causa frecuente de anemia hemolítica y es más frecuente en los individuos procedentes del norte de Europa. Se hereda de forma autosómica dominante, aunque hasta una cuarta parte de los casos se deben a mutaciones espontáneas. Es una anomalía de la membrana que ocasiona una disminución de la capacidad de deformación de los hematíes y, en consecuencia, una mayor destrucción en el bazo. Las formas clínicas son muy variables, desde una mínima hemólisis sin manifestaciones clínicas, hasta hemólisis grave. La anemia se acompaña de reticulocitosis e hiperbilirrubinemia. Los antecedentes familiares, el hallazgo de esplenomegalia y la presencia de esferocitos en sangre periférica suelen orientar definitivamente el diagnóstico.

Drepanocitosis y anemia de células falciformes

Se conocen más de 600 variantes estructurales de la Hb; la drepanocitosis es la forma más frecuente. La Hb S caracteriza a los síndrome de drepanocitosis, de los cuales la forma homocigota o anemia de células falciformes es la más importante. Es una enfermedad hemolítica crónica intensa, en la que se añaden las manifestaciones atribuibles a la isquemia que origina la oclusión de vasos sanguíneos por masas de hematíes falciformes, entre las que destaca el dolor agudo. El síndrome torácico agudo, priapismo, secuestro esplénico y la susceptibilidad aumentada a la infección por diversos agentes son característicos de esta entidad. Los individuos heterocigotos no padecen ningún trastorno, son portadores asintomáticos. En algunas regiones de nuestro país, se ha iniciado el cribado de esta entidad en la edad neonatal.

En el seguimiento de los pacientes con esta entidad, son importantes: la información y colaboración familiar, la promoción de actitudes de autocuidado en los adolescentes enfermos y las inmunizaciones correctas. Estos pacientes necesitan un control continuado toda su vida en el que ha de participar un conjunto de profesionales; el papel del pediatra de Atención Primaria puede resultar crucial en la coordinación de todos los cuidados especializados y contacto con la familia.

Talasemias

Los síndromes talasémicos son un grupo heterogéneo de anemias hipocromas hereditarias de gravedad variable. El resultado final es la disminución o ausencia de los polipéptidos de las cadenas de la Hb; ésta es, estructuralmente, normal por lo general. Los genes de la talasemia se encuentran muy extendidos: litoral mediterráneo, gran parte de África, Oriente Medio, subcontinente indio y sureste asiático. Las formas homocigotas de alfa-talasemia o beta-talasemia cursan con las manifestaciones características de una anemia hemolítica grave en los primeros meses de la vida. La beta-talasemia heterocigota (o rasgo talasémico) es muy frecuente y se caracteriza por unas cifras de Hb, VCM y CHCM algo por debajo de las cifras

normales, siendo una situación que no requiere ningún tratamiento y que no conviene confundir con la ferropenia.

Las zonas geográficas donde la drepanocitosis y las talasemias son prevalentes guardan relación con las regiones donde el paludismo por *Plasmodium falciparum* fue inicialmente endémico, ya que, confieren cierto grado de protección frente a esta infección, lo que ha constituido una vía de selección natural con una mayor supervivencia de estos individuos.

Déficit de glucosa-6-fosfatodeshidrogenasa (G6PD)

Este es el trastorno más importante y frecuente de la vía de las pentosas-fosfato y es responsable de dos síndromes: una anemia hemolítica episódica inducida por infecciones o ciertos fármacos y una anemia hemolítica crónica espontánea. Es un trastorno ligado al cromosoma X. En las mujeres heterocigotas, constituye también un factor de protección frente al paludismo; las manifestaciones hematológicas son más frecuentes en los varones.

Entre los fármacos capaces de desencadenar una anemia hemolítica en estos individuos se hallan: sulfamidas, cotrimoxazol, ácido nalidíxico, nitrofurantoína, varios antipalúdicos y ácido acetilsalicílico. La ingestión de algunos alimentos (habas) y algunas infecciones son capaces de desencadenar también una crisis hemolítica. Las manifestaciones clínicas son variables, dependiendo del agente provocador, la cantidad ingerida y la gravedad del trastorno enzimático.

Anemias hemolíticas inmunes

Las inmunoglobulinas o algunos componentes del complemento en ciertas condiciones se adhieren a la membrana del hematíe provocando su destrucción prematura. Un ejemplo frecuente en la práctica es la enfermedad hemolítica del recién nacido, en el que la transferencia pasiva de anticuerpos maternos frente a los hematíes fetales provoca la hemólisis. En este caso, se trata de una anemia hemolítica isoimmune. Otras entidades tienen una carácter autoinmune y pueden ser idiopáticas o secundarias a infecciones (virus de Epstein-Barr, *Mycoplasma* spp., etc.),

Tabla IV. Algoritmo

Anemia			
Hb, IPR, VCM, CHCM			
Respuesta inadecuada: IPR < 2			Respuesta adecuada: IPR ≥ 3
Microcítica, hipocrómica	Normocítica, normocrómica	Macroscítica	Trastornos hemolíticos
<ul style="list-style-type: none"> • Déficit de hierro: <ul style="list-style-type: none"> – Pérdida sanguínea crónica – Dieta inadecuada – Intolerancia a PLV – Menstruación • Talasemia: <ul style="list-style-type: none"> – Beta: mayor, menor – Alfa: menor • Enfermedad inflamatoria crónica • Déficit de cobre • Anemia sideroblástica • Intoxicación por aluminio, plomo (z) • Otras 	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad inflamatoria crónica: <ul style="list-style-type: none"> – Infección – Enfermedad vascular del colágeno – Enfermedad intestinal inflamatoria • Pérdida de sangre reciente • Insuficiencia renal crónica • Eritroblastopenia transitoria de la infancia • Aplasia/hipoplasia de la MO • Infección por VIH • Síndrome hemofagocítico 	<ul style="list-style-type: none"> • Déficit de vitamina B₁₂: <ul style="list-style-type: none"> – Anemia perniciosa – Resección ileal – Vegetarianismo estricto – Alteraciones transporte intestinal – Déficit congénito de transcobalamina • Déficit de folato: <ul style="list-style-type: none"> – Malnutrición – Malabsorción – Antimetabolitos – Hemólisis crónica – Fenitoína – Cotrimoxazol • Hipotiroidismo • Hepatopatía crónica • Síndrome de Down • Síndrome de Lesch-Nyhan • Insuficiencia de MO: <ul style="list-style-type: none"> – Mielodisplasia – Anemia de Fanconi – Anemia aplásica – Síndrome de Blackfan-Diamond – Síndrome de Pearson • Drogas: <ul style="list-style-type: none"> – Alcohol – Zidovudina 	<ul style="list-style-type: none"> • Hemoglobinopatías: Hb SS, S-C, S-betatalasemia • Enzimopatías: <ul style="list-style-type: none"> – Déficit de G6PD – Déficit de PK • Membranopatía: <ul style="list-style-type: none"> – Esferocitosis congénita – Eliptocitosis • Factores extrínsecos: <ul style="list-style-type: none"> – CID, SHU, PTT – Quemaduras – Abetalipoproteinemia – Enf. de Wilson – Déficit de vit. E • Anemia hemolítica inmunitaria

CHCM: concentración de Hb corpuscular media; CID: coagulación intravascular diseminada; G6PD: glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa; Hb: hemoglobina; IPR: índice de producción reticulocitaria; MO: médula ósea; PK: piruvato-quinasa; PLV: proteínas de leche de vaca; PTT: púrpura trombótica trombocitopénica; SHU: síndrome hemolítico urémico; VCM: volumen corpuscular medio.

Adaptado de: Kliegman RM, Marcante KJ, Jenson HJ, et al. Nelson. Essentials of Pediatrics. 5ª ed. Filadelfia: Elsevier/Saunders; 2006. p. 694.

enfermedades inmunitarias, inmunodeficiencias, tumores y fármacos.

Este tipo de anemias se pueden presentar en dos formas clínicas más o menos características. Una, la más frecuente, es una forma aguda, episódica, relacionada con infecciones, que responde bien a los corticoides sistémicos y se recupera de forma completa, por lo general. La otra es una forma crónica y prolongada con respuesta desigual a los corticoides y cierta mortalidad asociada.

Bibliografía

Los asteriscos reflejan el interés del artículo a juicio del autor.

- 1.*** Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF. Nelson. Tratado de Pediatría. 18ª edición. McGraw-Hill-Interamericana; 2009.

- 2.*** Sandoval C. Approach to the child with anemia. UpToDate v. 20.2. [Actualizado el 06/07/2011; consultado el 20/02/2012]. Disponible en: www.uptodate.com

- 3.** De Muga Dória ME. Anemia en Pediatría. En: Bras i Marquillas J, de la Flor i Brú JE, eds. Pediatría en Atención Primaria. 2ª edición. Barcelona: Masson, SA; 2005. p. 611-6.

4. Nathan, DG, Oski, FA. Hematology of Infancy and Childhood. 4th ed. Philadelphia, PA: WB Saunders; 1993. p. 352 and The Harriet Lane Handbook. St. Louis: Mosby; 1993. p. 231.

5. Hernández Merino A. Anemias en la infancia. Pediatr Integral. 2008; 12(5): 445-56.

- 6.** Sevilla Navarro J. Abordaje de la anemia microcítica; nuevas herramientas diagnósticas. En: AEPap, ed. 7º Curso

de Actualización en Pediatría 2010. Madrid: Exlibris Ediciones; 2010. p. 239-9.

7. Fernández García N, Aguirrezabalaga González B. Anemias en la infancia. Anemia ferropénica. Bol Pediatr. 2006; 46: 311-7.

Bibliografía recomendada

- Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF. Nelson. Tratado de Pediatría. 18ª edición. McGraw-Hill-Interamericana; 2009.

Texto clásico en Pediatría. También en el tema de las anemias ofrece una descripción pormenorizada de los temas relacionados con las anemias en la población infantil. Se trata cada tema con cierto detalle y pueden encontrarse explicaciones detalladas de la fisiopatología de la hemopoiesis y las hemoglobinas.

- Sandoval C. Approach to the child with anemia. UpToDate v. 20.2. [Actuali-

zado el 06/07/2011; consultado el 20/02/2012]. Disponible en: www.uptodate.com

Una completa revisión de las anemias infantiles desde la óptica más actual posible. Se trata de una publicación electrónica que se actualiza al menos 1 vez al año y en la que se pueden encontrar otros numerosos temas relacionados. En inglés y previa suscripción de pago.

- Cervera Bravo A, Cela de Julián E. Anemia falciforme. Manejo en Atención Primaria. Rev Pediatr Aten Primaria. 2007; 9(36): 649-68.

La anemia falciforme cada vez es más frecuente en nuestro medio debido a la presión inmigratoria. Se comenta en este artículo el manejo y seguimiento de los principales problemas agudos desde la perspectiva del pediatra de Atención Primaria.

- De Muga Dória ME. Anemia en Pediatría. En: Bras i Marquillas J, de la Flor i Brú JE, eds. Pediatría en Atención Primaria. 2ª edición. Barcelona: Masson, SA; 2005. p. 611-6.

Una exposición general del problema de las anemias en Pediatría. De utilidad para hacer un acer-

camiento global del tema. Se incluyen los aspectos más importantes en el diagnóstico y tratamiento de las anemias infantiles.

- Sevilla Navarro J. Abordaje de la anemia microcítica; nuevas herramientas diagnósticas. En: AEPap, ed. 7º Curso de Actualización en Pediatría 2010. Madrid: Exlibris Ediciones; 2010. p. 239-9.

La ferropenia es la causa más común de microcitos, el tipo de anemia más frecuente en Pediatría. En este texto, se exponen las bases del acercamiento diagnóstico y tratamiento general del niño con anemia ferropénica.

Caso clínico

Anamnesis

Niño, varón, de 5 años de edad. Ningún antecedente personal o familiar reseñable. En una visita a un servicio de urgencias por fiebre de corta evolución de causa no clara se le realiza un hemograma, que establece la sospecha de anemia.

Exploración física

Buen estado general, febril. Buen color de piel y mucosas, no lesiones cutáneas. Orofaringe: hiperemia intensa. Cardiopulmonar y abdomen normal. Neurológico normal. No otros hallazgos.

Pruebas complementarias

Hemograma: hematíes: 4.830.000, leucocitos: 11.500, plaquetas: 425.000 (por μ l). Fórmula leucocitaria con linfocitosis relativa discreta. Hb: 10,9 g/dl, HCTO: 31%, VCM: 68 fl, CHM: 23 pg, CHCM: 30 g/dl.

Evolución

Posteriormente se completaron los estudios complementarios: sideremia: 61 μ g/dl, ferritina: 32 μ g/L.

Diagnóstico

La conclusión es que el niño es portador de una forma heterocigota de betatalasemia. Se comprobó que el padre del niño portaba el mismo trastorno.

Tratamiento

Estos pacientes no necesitan ningún tratamiento. Resulta conveniente no confundir esta situación con una ferropenia, aunque es posible que en un mismo paciente se den ambas situaciones simultáneamente.

Anemias microcíticas.

Anemia ferropénica



L.C. Blesa Baviera
Centro de Salud Serrería II. Valencia

Resumen

La forma más frecuente de anemia microcítica es la anemia ferropénica. Otras causas de anemia microcítica son: la talasemia, la anemia de las enfermedades crónicas, la intoxicación por plomo y la anemia sideroblástica. En la anemia ferropénica, existe un fracaso de la función medular de síntesis de hemoglobina por falta de hierro; la ferropenia es un paso previo. La infancia presenta un elevado riesgo de ferropenia debido a las altas demandas de hierro por su rápido crecimiento y a la baja disponibilidad del mismo en su alimentación. Las causas pueden ser: disminución de la disponibilidad, aumento de las necesidades y/o aumento de las pérdidas. Clínica derivada del déficit de hierro y de la anemia, con posible repercusión en el desarrollo cerebral del niño. Diagnóstico casual o sugerido, con sucesión de acontecimientos bioquímicos y hematológicos conforme progresa la deficiencia, reflejados en los datos de laboratorio. El tratamiento debe ser etiológico siempre que sea posible; la suplementación oral constituye un pilar fundamental, al que se añade un adecuado aporte nutricional. Es recomendable una profilaxis con hierro oral en determinados grupos de riesgo.

Abstract

The most prevalent form of microcytic anemia is iron deficiency anemia. Other causes of microcytic anemia are thalassemia, anemia of chronic disease, lead poisoning and sideroblastic anemia. In the iron deficiency anemia a failure of the medullar function of hemoglobin synthesis exists for iron lack; iron deficiency is a previous step. Infants and children are at particular risk of iron deficiency due to high demands for iron during a period of rapid growth and because their diet is often low in available iron. The causes can be: decrease of the readiness, increase of the necessities and/or increase of the losses. The clinic will come derived of the iron deficiency and of the anemia, with possible repercussion in the brain development. Casual or suggested diagnosis, with succession of biochemical and hematological events according the deficiency progresses, reflected in the laboratory data. The treatment should be etiologic whenever it is possible; the oral supplementation constitutes a fundamental pillar, to which one adds a nutritional appropriate contribution. It is advisable a prevention with oral iron in certain groups of risk.

Palabras clave: Anemia microcítica; Talasemia; Anemia ferropénica; Ferropenia.

Key words: Microcytic anemia; Thalassemia; Iron deficiency anemia; Iron deficiency.

Pediatr Integral 2012; XVII(5): 366-377

Anemias microcíticas

Introducción

Una anemia es microcítica (A μ), cuando el volumen corpuscular medio (VCM) es <2 desviaciones estándar del valor medio adecuado a su edad, en general <75 fl (<70 fl para el rango 6 meses – 2 años).

Habitualmente, son también hipocromas e indican alteración de la síntesis del hem (hiporre-generativas) o de las cadenas de globina (regenerativas). Distinguimos:

1. Anemia ferropénica (AF) (se dedicará capítulo específico posterior).

2. Anemia de los trastornos crónicos (AEC).
3. Intoxicación por plomo (Pb).
4. Anemias sideroblásticas.
5. Talasemias.
6. Otras: déficit de cobre, hemoglobina (Hb) CC y Hb EE.

Anemia de las enfermedades crónicas

Aparece como complicación de procesos infecciosos y/o inflamatorios agudos y crónicos, en los procesos neoplásicos y en situaciones de daño tisular extenso (grandes quemados, fracturas múltiples...)⁽¹⁾.

Suele aparecer 1-2 meses después de iniciarse la causa. Pese a la diversidad causal y al mecanismo patogénico multifactorial, las alteraciones son similares, mediadas por citoquinas inflamatorias^(1,2):

- Disminución de la vida media del hematíe.
- Falta de accesibilidad al hierro (Fe) por aumento en la síntesis de hepcidina, que provoca una disminución de la absorción intestinal y una dificultad en la liberación por los depósitos tisulares.
- Insuficiencia relativa de la médula ósea, asociada a una respuesta disminuida a la eritropoyetina (EPO); en las nefropatías, el factor principal es la disminución en la producción de EPO.

La AEC es, en general, normocítica y normocromica, con amplitud de distribución del eritrocito (ADE) normal, aunque, en ocasiones, puede encontrarse una discreta microcitosis e hipocromía, por lo que la clasificamos también dentro de este grupo de $\Delta\mu$; los reticulocitos son normales o bajos. Generalmente, los reactantes, como VSG y PCR, están elevados. El tratamiento⁽²⁾ es el de la enfermedad de base y no debe administrarse Fe u otros hematínicos a no ser que se demuestre su deficiencia concomitante. Hay que valorar individualmente la administración de EPO recombinante humana (en este caso, administrar con Fe), sobre todo en los pacientes renales o neoplásicos. Las transfusiones rara vez están indicadas.

Intoxicación por Pb (saturnismo)

El Pb es un tóxico ambiental con diversas fuentes de exposición, variables según los países, y variados efectos deletéreos por su unión a enzimas, incluidas algunas implicadas en la síntesis del hem, su competitividad con el calcio y la afectación del desarrollo cerebral.

La vía de síntesis del hem cuenta con enzimas sensibles a los efectos inhibi-

dores del Pb, especialmente la ferroquelatasa, última enzima de esta vía, por lo que no permite la quelación del Fe necesaria para la formación del grupo hem y se produce un acúmulo de protoporfirina eritrocitaria. La concentración sanguínea de Pb $\geq 10 \mu\text{g/dl}$ implica un riesgo que necesita tratamiento, aunque existe una considerable variabilidad interindividual⁽²⁾. La sintomatología variará en función del grado de intoxicación, pero es sobre todo digestiva inespecífica y del sistema nervioso central (SNC) (alteraciones cognitivas y comportamentales, en ocasiones irreversibles, y aquellas derivadas del edema cerebral: cefalea, letargo, convulsiones y coma). El tratamiento consiste en medidas preventivas para evitar ingestas adicionales y farmacológico quelante para las intoxicaciones más graves.

Anemias sideroblásticas

Muy raras en los niños, de gravedad variable, se deben a trastornos hereditarios o adquiridos –fármacos, alcohol o procesos mielodisplásicos– en la síntesis del hem.

La alteración en la síntesis del hem conduce a la retención de Fe en las mitocondrias, apareciendo en la médula ósea eritrocitos nucleados con gránulos de Fe perinucleares conocidos como sideroblastos en anillo, distintos a los sideroblastos [precursores eritroides con gránulos de ferritina (Ft) citoplasmáticos difusos]. Producen unos hematíes microcíticos e hipocromos mezclados con eritrocitos normales, lo que se traduce en una ADE elevada; la sideremia y el índice de saturación de la transferrina (ISTf) están elevados⁽²⁾.

Talasemias

Trastorno genético que produce una disminución (x^+) o ausencia (x^0) de la síntesis de una o varias cadenas de globina y acúmulo concomitante de otras.

Más frecuentes en el Mediterráneo, África, Oriente Medio y Sudeste Asiático. Existen dos bloques multigénicos: cadenas β , δ , ζ y ϵ en el cromosoma 11, y cadenas α y ζ en el cromosoma 16. Hablamos de alfa-talasemias cuando afecta a la cadena α , y de beta-talasemias cuando la cadena β es la afectada. La Hb es un tetrámero formado por dos

pares de cadenas polipeptídicas llamadas globinas, cada una de ellas unida a un grupo hem –protoporfirina unida a un átomo de Fe central–. Existen seis tipos de globinas (α , β , ζ , δ , ϵ y ζ) que, al combinarse, dan lugar a las distintas Hb: Hb del adulto: Hb A ($\alpha_2\beta_2$) y Hb A₂ ($\alpha_2\delta_2$); Hb fetal: Hb F ($\alpha_2\zeta_2$); Hb Bart (ζ_4); Hb H (β_4); y Hb embrionarias: Hb Gower-1 ($\epsilon_2\zeta_2$), Hb Gower-2 ($\alpha_2\epsilon_2$) y Hb Portland ($\zeta_2\zeta_2$). Las α -talasemias se manifiestan intraútero o al nacimiento, pues la Hb F está formada por cadenas α , mientras que las β -talasemias se manifestarán más tarde, cuando la Hb F haya descendido y la Hb A sea mayoritaria (a los 2-4 meses de edad)⁽¹⁾. Los eritrocitos presentan una vida media acortada⁽³⁾. El tratamiento consiste en suplementos de folato [5 mg/día (d), en días alternos], posible esplenectomía y transfusiones en los casos más graves –con adición de quelantes del Fe si son repetidas para paliar la hemosiderosis secundaria–, y trasplante de médula ósea curativo en los casos homocigotos severos⁽²⁾.

Alfa-talasemias

Pueden identificarse neonatalmente por la presencia de Hb Bart (ζ_4) al nacimiento, pero en edades posteriores y en los casos leves la electroforesis de Hb es normal. Existen 4 genes de la globina α y 4 fenotipos de α -talasemia delecional, además de algunas mutaciones no delecionales, de las que la más frecuente es la *Constant Spring* (α^{CS}), que comporta mayor gravedad.

- Deleción de 1 gen ($-\alpha/\alpha\alpha$): portador asintomático.
- Deleción de 2 genes ($-\alpha/-\alpha$, $--/\alpha\alpha$): rasgo α -talasémico, asintomáticos.
- Deleción de 3 genes ($---/\alpha$) o enfermedad de Hb H (β_4): $\Delta\mu$ e hipocromia, hemolítica crónica, con aumento de los reticulocitos, desde el nacimiento; detección de Hb H en la electroforesis.
- Deleción de 4 genes o α -talasemia homocigota, con intensa anemia intrauterina e hidropesía fetal asociada.

Beta-talasemias

La cadena β está codificada por dos genes, conociéndose más de 200 mutaciones, la mayoría raras. Las perso-

Tabla I. Diagnóstico diferencial de las anemias microcíticas

	VCM	ADE	Ft	ISTf	CTFH	PEL	RsTf	Otros
Ferropenia	↓	↑	↓	↓	↑	↑	↑	F de M >13 I de E-F +
Enfermedad crónica	N / ↓	N	N / ↑	N / ↓	N / ↓	N	N	VSG y PCR ↑
Enfermedad crónica con ferropenia	↓	N / ↑	N / ↑	↓	N / ↓	↑	N / ↑	RsTf/Ft N / ↑
Intoxicación por plomo	↓	N	N	N	N	↑↑	N	Plumbemia ↑
Anemia sideroblástica	↓ / N / ↑	N / ↑	↑↑	↑	N	↑	N	Sideroblastos en anillo
Rasgo beta-talasémico	↓↓	N	N	N	N	↑	N / ↑	F de M <12 I de E-F - ↑ Hb A ₂ y /o Hb F

VCM: volumen corpuscular medio; ADE: amplitud de distribución eritrocitaria; Ft: ferritina; ISTf: índice de saturación de transferrina; CTFH: capacidad total de fijación de hierro; PEL: protoporfirinas eritrocitarias libres; RsTf: receptor sérico de transferrina; ↑: elevada; ↓: disminuida; N: normal; F de M: fórmula de Mentzer = VCM (en femtolitros)/recuento de hematíes (en unidades de millón por mm³), si = 12-13: resultado indefinido; I de E-F: índice de England-Frazer = VCM (en femtolitros) – recuento de hematíes (en unidades de millón por mm³) – [5 x Hb (en g/dl)] – 3,4.

nas heterocigotas, con una mutación y un alelo normal (β^0/β o β^+/β), tienen el llamado rasgo β -talasémico, β -talasemia mínima o minor o β -talasemia heterocigota; las personas homocigotas presentan la β -talasemia maior o anemia de Cooley cuando las 2 mutaciones son graves (β^0/β^0), y hablamos de β -talasemia intermedia cuando las 2 son moderadas (β^+/β^+) o 1 grave y 1 moderada (β^0/β^+), o bien se combina con otra hemoglobinopatía como la Hb S (rasgo falciforme) (S/ β^0) o la Hb E (E/ β^0). Aunque existe una asociación entre genética y clínica –según el grado de anemia se clasifican clínicamente como rasgo, mínima, menor, intermedia y mayor–, la clasificación genética no define necesariamente el fenotipo y el grado de anemia no siempre permite predecir su clasificación genética^(1,2). Al existir un exceso de cadenas α se forman tetrámeros de la misma (α_4), formando inclusiones que acortan la vida media eritrocitaria al interactuar con la membrana. También, existirá un aumento de las cadenas δ y ζ , que se traducirá en una elevación de la Hb A₂ y la Hb F, respectivamente. La anemia, de menor o mayor gravedad, es microcítica e hipocroma, con ADE y metabolismo del Fe normales. La electroforesis de Hb muestra elevación de Hb A₂ y Hb F y disminución de Hb A (tanto más baja cuanto más grave es la β -talasemia).

Otras talasemias

El trastorno genético, generalmente heterocigótico, afecta a otras cadenas conjuntamente ($\delta\beta$ -talasemia y $\zeta\delta\beta$ -talasemia, dada su distribución cromosómica) o aisladamente (ζ -talasemia y δ -talasemia). Varían desde la normalidad (ζ -talasemia) a una $\Delta\mu$ leve-moderada ($\delta\beta$ -talasemia y $\zeta\delta\beta$ -talasemia), con patrón variable en la electroforesis de Hb ($\delta\beta$ -talasemia: aumento de Hb F con Hb A₂ normal o baja; $\zeta\delta\beta$ -talasemia y ζ -talasemia: disminución de Hb F; δ -talasemia: ausencia de Hb A₂)^(2,3).

Otras

Deficiencia de cobre (Cu)

Prácticamente exclusiva de pacientes con nutrición parenteral completa prolongada con aporte deficiente de Cu. Además de $\Delta\mu$, asocia leucopenia y alteraciones óseas, se confirma por ceruloplasmina y cupremia bajas y se corrige aportando Cu.

Algunas hemoglobinopatías cualitativas

La Hb C y la Hb E son variantes genéticas cualitativas de Hb, producto de la alteración en la estructura (y no en la cantidad) de las globinas. Cuando son heterocigóticas (Hb AC, Hb AE) son asintomáticas, pero si son homocigóticas (Hb CC o Hb EE) pueden cursar con $\Delta\mu$ leve.

Diagnóstico diferencial de las anemias microcíticas

Generalmente, se nos plantearán dudas entre la AF-ferropenia (la más frecuente) y los rasgos talasémicos, pero también hay que tener presente la AEC y, en menor medida, la intoxicación por Pb⁽⁴⁾ (Tabla I).

El rasgo beta-talasémico presenta alteración característica de la electroforesis de Hb (elevación de Hb A₂ y/o de Hb F), parámetros férricos normales, Hb poco disminuida, aumento del número de hematíes y VCM bajo, desproporcionadamente bajo para la cifra de Hb. El rasgo alfa-talasémico comparte los hallazgos anteriores salvo la electroforesis de Hb generalmente normal, por lo que es un diagnóstico de exclusión (puede confirmarse por técnicas moleculares). Existen unos índices eritrocitarios (Mentzer y England-Frazer, los más conocidos) de fácil aplicación, que permiten diferenciar, aunque con sensibilidad y especificidad no excelentes⁽⁵⁾, entre ferropenia y rasgo talasémico; no son útiles si coexisten ambas situaciones. En la intoxicación por Pb, además de unas protoporfirinas eritrocitarias muy elevadas, se observa un punteado basófilo eritrocitario característico y una cifra elevada de plumbemia. La AEC es normocítica o ligeramente microcítica, con sideremia e ISTf normales o bajos, pero, a diferencia de la AF, la Ft sérica –al igual que otros reactantes, como VSG

o PCR-, está normal o elevada, la transferrina (Tf) es baja, el receptor de Tf en suero (RsTf) presenta valores normales y la capacidad total de fijación del Fe (CTFH) no aumenta. Cuando coexiste con AF el RsTf puede estar elevado, y es de utilidad la medición del cociente RsTf/Ft, que está aumentado (en la AF está muy elevado y en la AEC está normal o disminuido).

Anemia ferropénica

Introducción

La AF es la anemia producida por el fracaso de la función hematopoyética medular en la síntesis de Hb debido a la carencia de Fe.

Las principales funciones del Fe son fijar reversiblemente el oxígeno para su transporte o almacenamiento, así como aceptar y liberar electrones para generar fuentes inmediatas de energía⁽⁶⁾. La ferropenia (FP) consiste en la deficiencia de los depósitos sistémicos de Fe y, dada la participación del Fe en diversas funciones biológicas, producirá efectos nocivos, especialmente en la infancia. Si esta situación se agrava o se mantiene en el tiempo, se desarrollará AF, con mayor repercusión clínica. Es la enfermedad hematológica más frecuente de la infancia.

Recuerdo fisiológico del metabolismo del hierro

El mecanismo principal para la regulación de la homeostasis del Fe es el grado de absorción intestinal, influido por el estado férrico del organismo, el contenido dietético, el transporte entre los órganos y la utilización tisular de Fe⁽⁷⁾.

Ingesta

Contienen Fe una gran variedad de frutos secos, semillas, legumbres, verduras y frutas, lo que constituye el Fe vegetal o no hem (90%). El Fe hem o animal (10%) se encuentra, sobre todo, en carnes rojas, hígado y yema de huevo, pero también en pescados y otras carnes. La leche de vaca (LV) y la de mujer (LM) son relativamente pobres en contenido férrico (0,5-1 mg/L). Las fórmulas adaptadas de inicio enriquecidas en Fe (todas las presentes en nuestro país) poseen \approx 7-9 mg/L, y una canti-

dad algo superior las de continuación, \approx 10-13 mg/L⁽¹⁾.

Absorción enterocitaria

Alrededor del 10% del presente en los alimentos, en forma de complejos férricos (Fe no hem: ferroso o divalente y férrico o trivalente) en torno a un 3-8% y como parte del grupo hem (Hb y mioglobina) entre un 10-25%, pues este último se absorbe mucho mejor. El Fe de la LM se absorbe 2-3 veces mejor que el contenido en la LV. La acidez gástrica o la acción de una ferrirreductasa presente en el borde en cepillo del enterocito reduce la forma férrica (Fe⁺⁺⁺) a ferrosa (Fe⁺⁺), con absorción posterior, predominante a nivel duodenal, mediante la proteína transportadora de iones metálicos divalentes (DMT1)⁽⁶⁾. En el interior del enterocito se oxida y se une a la apoferritina para formar Ft. Factores que aumentan la absorción: aumento de la ingesta de Fe, forma ferrosa, sustancias reductoras en la dieta, como la vitamina C, hipoxia tisular, aumento de la eritropoyesis y reducción de las reservas sistémicas de Fe. Factores que disminuyen la absorción: presencia en la dieta de sustancias que forman sales insolubles con el mismo (fitatos, oxalatos, tanatos, fosfatos, carbonatos, ácidos biliares), de metales divalentes que poseen el mismo mecanismo de absorción (cinc, cobre, cadmio, cobalto, manganeso, plomo), la administración de inhibidores de la acidez gástrica o quelantes y la sobrecarga férrica⁽⁸⁾.

Paso a la sangre, transporte plasmático y captación celular

La Ft enterocitaria se reduce nuevamente en el polo vascular a forma ferrosa y apoferritina por acción de una ferrioxidasa llamada hefaestina. La forma ferrosa pasa a la sangre mediante otra proteína transmembrana, la ferroportina, y se une en su mayor parte a una betaglobulina, la Tf, aunque una pequeña proporción está unida a la apoferritina para constituir la ferritina sérica. Cada molécula de Tf posee dos sitios activos de unión para el Fe; en condiciones normales, sólo están ocupados un tercio de los sitios disponibles. Se conoce un inhibidor de la ferroportina, la hepcidina, de origen hepático, que evitaría la salida plasmática del Fe. Existe un receptor

específico en las membranas celulares, el receptor de la Tf, que permite la incorporación del Fe al interior celular⁽⁶⁾.

Distribución

- 0,1-0,2 % en plasma: Fe sérico.
- 65-70% en hematíes y eritroblastos maduros: Fe hemoglobínico (1 g de Hb = 3,5 mg de Fe).
- 5-10% en músculos: Fe mioglobínico.
- 1-3% en el interior celular: Fe enzimático.
- 22-30% en las células del sistema retículo-endotelial (SRE) y precursores medulares: Fe de depósito, en forma de ferritina y hemosiderina.

Pérdidas

Por heces, orina y piel, fundamentalmente por descamación celular, no regulables. Se calcula en unos 0,3-0,5 mg/d en el niño.

Ciclo endógeno

Los hematíes poseen una vida media aproximada de 120 días, al cabo de los cuales son retirados de la circulación por las células del sistema retículo-endotelial (SRE). Cada día se renuevan alrededor del 1% de los eritrocitos circulantes. El Fe liberado es almacenado en los depósitos férricos del SRE o pasa al plasma donde se une a la Tf, siendo de estas dos fuentes desde donde se reutiliza por los eritroblastos.

Particularidades en la infancia

El feto recibe el Fe a través de la placenta de manera activa, incluso en situaciones de carencia materna. Las reservas acumuladas intraútero y en las primeras semanas de vida, como consecuencia del descenso de las altas cifras de Hb neonatales, cubren los requerimientos del recién nacido sano a término durante los primeros 6 meses. El recién nacido posee aproximadamente 0,5 g de Fe, mientras que el adulto alrededor de 3-5 g, lo que implica que el crecimiento del niño precisa absorber diariamente una cantidad aproximada de 0,5-0,8 mg/d que, unida a la que precisa para contrarrestar las pequeñas pérdidas producidas por la descamación celular y las hemorragias, hace que las necesidades diarias de absorción de Fe sean de \approx 0,8-1 mg. Si la absorción estimada es del 10%, la dieta diaria debe aportar unos 10 mg de

Tabla II. Etiopatogenia

Disminución del aporte	<ol style="list-style-type: none"> 1. Origen prenatal: ferropenia materna, embarazo múltiple, recién nacido de bajo peso o prematuridad 2. Carencia nutritiva: alimentados exclusivamente con LM o fórmula adaptada no enriquecida en Fe de forma prolongada (>4-6 meses), con introducción precoz de la LV, con alimentación basada predominantemente en leche no suplementada y harinas, con dieta vegetariana o en los casos de baja ingesta; desarrollarán ferropenia una vez agotados los depósitos (periodo crítico 9-24 meses de edad, tras agotar los presentes al nacimiento) 3. Disminución de la absorción: <ul style="list-style-type: none"> Trastornos de la digestión: fibrosis quística, pancreatopatías, hepatopatías Trastornos de la absorción: enfermedad celíaca, alergia gastrointestinal (destacando la producida por las proteínas de la LV), parasitosis intestinal, gastrectomía, enfermedad inflamatoria intestinal crónica, cirugía con disminución de la superficie absorbente (síndrome de intestino corto), interacción con otros metales (intoxicación por plomo), con medicamentos (antiácidos, inhibidores de la bomba de protones) o con sustancias de la dieta Ferropenia: por sí misma produce atrofia vellositaria intestinal, que agrava el proceso Otros: linfangiectasia intestinal 4. Alteración del transporte o metabolismo del Fe: <ul style="list-style-type: none"> Primaria: raras, como en la transferrinemia congénita o alteraciones en la síntesis del hem Secundaria: hipotransferrinemas secundarias a nefrosis, malnutrición o hepatopatía
Aumento de las necesidades	<ol style="list-style-type: none"> 1. Crecimiento: periodos críticos, los primeros dos años de vida y la adolescencia, donde la aceleración del crecimiento es máxima 2. Infecciones: por derivación del Fe hacia el sistema inmunitario 3. Enfermedades crónicas: por mecanismos varios que pueden incluir la inaccesibilidad de los precursores hematopoyéticos al Fe, la peor respuesta medular a la eritropoyetina, el acortamiento de la vida eritrocitaria y/o las alteraciones en la digestión-absorción 4. Entrenamiento deportivo intenso
Aumento de las pérdidas-hemorragias	<ol style="list-style-type: none"> 1. Perinatales: transfusión feto-materna y feto-fetal, hemorragias placentarias, ligadura precoz del cordón umbilical, hemorragia umbilical, exanguinotransfusión o extracciones sanguíneas múltiples 2. Digestivas: por lesiones anatómicas (varices, hernia de hiato, úlceras, infección por <i>Helicobacter pylori</i>, divertículo de Meckel, tumores, pólipos, duplicación, telangiectasias, angiomas, púrpura de Schönlein-Henoch, hemorroides, colitis, ileítis, parásitos), gastritis medicamentosas (AINEs, corticoides), alergias alimentarias o ingesta excesiva de LV 3. Respiratorias: epistaxis, hemoptisis, hemosiderosis pulmonar, síndrome de Goodpasture 4. Urogenitales: hematurias, hemosiderinurias, proteinurias con pérdida de transferrina o menometrorragia (en el caso de las mujeres adolescentes, se unen las pérdidas menstruales a las mayores demandas de esta época de máximo crecimiento)

Fe⁽²⁾. En la adolescente fértil, se añaden unas pérdidas menstruales de 0,5-1,5 mg/d (promedio, 20 mg/mes).

Epidemiología

La prevalencia es mayor en lactantes y en mujeres adolescentes. Las diferencias entre distintos ámbitos dependerán principalmente de condicionantes socioeconómicos relacionados con la alimentación.

Estudios en países desarrollados han mostrado un considerable descenso en las últimas décadas, atribuido a la mejora de la nutrición y de programas preventivos. En los países subdesarrollados, la frecuencia es 2-4 veces superior. Los estudios en Europa varían entre un 9-34% de FP y un 3-8% de AF en niños entre 1-2 años, en función de condicionantes socioeconómicos de las poblaciones estudiadas, tales como edad de

introducción de la LV, uso de fórmulas suplementadas en Fe y disponibilidad de alimentos ricos en Fe. En 2001, se publicó un subestudio del Euro-Growth⁽⁹⁾ referente al estatus férrico determinado a la edad de 12 meses en 533 niños sanos de 10 países, que mostró un 7,2% de FP y un 2,3% de AF. En 2002, en Navarra, con una muestra de 94 lactantes, un estudio de prevalencia⁽¹⁰⁾ encontró un 9,6% de FP y un 4,3% de AF. En edades posteriores, la prevalencia es menor (2-5% de FP y <1% de AF), con un repunte en las mujeres adolescentes⁽¹⁾.

Etiopatogenia

La infancia tiene un riesgo elevado de ferropenia debido, fundamentalmente, a sus limitadas fuentes dietéticas de Fe y a las necesidades incrementadas del mismo por su crecimiento.

Distinguimos tres grupos fundamentales: disminución del aporte, aumento de las necesidades y aumento de las pérdidas (Tabla II). En todos los casos de AF y sobre todo en niños mayores, debe considerarse la pérdida de sangre como causa posible.

Fisiopatología

Tres situaciones progresivas en el déficit de hierro: ferropenia latente, ferropenia sin anemia (o ferropenia manifiesta) y anemia ferropénica.

Se distinguen tres estadios sucesivos, de intensidad creciente sintomática, en el déficit de Fe: 1) *ferropenia latente*: se inicia el vaciamiento de los depósitos férricos del SRE, primero en hígado y bazo y, después, en médula ósea, de curso asintomático; 2) *ferropenia sin anemia*: aumenta el déficit de

Fe, con mayor afectación de los datos analíticos bioquímicos, aunque sin afectación del hemograma, y aparición de sintomatología atribuible al déficit de las enzimas tisulares que contienen Fe, pero sin clínica de anemia; y 3) *anemia ferropénica*: mayor afectación de las anomalías previas y alteraciones hematológicas propias, así como sintomatología de anemia.

Los síntomas iniciales de la carencia férrica afectan fundamentalmente a las funciones cerebral, digestiva e inmunológica, mejorando todas ellas cuando se corrige la FP. Algunas de las manifestaciones clínicas, sobre todo las relacionadas con el SNC, guardan relación con la función del Fe en determinadas reacciones enzimáticas, como las llevadas a cabo por la monoaminoxidasa, las catalasas, las peroxidases y los citocromos. Algunos de los efectos a largo plazo sobre el SNC, en ocasiones persistentes incluso tras la corrección de la deficiencia de Fe, y sugeridos por estudios experimentales en animales, tendrían relación con alteraciones en el neurometabolismo, la mielinización y la función de los neurotransmisores durante la etapa de desarrollo cerebral⁽¹¹⁾. Una de las consecuencias, entre otras alteraciones neurobiológicas, sería la disminución en la velocidad de conducción visual y auditiva⁽⁶⁾. La fisiopatología derivada de la disminución de Hb es común a otras anemias.

Clínica

Manifestaciones derivadas de la ferropenia y de la anemia. A destacar los efectos sobre la maduración cerebral del niño.

Ferropenia

- Repercusión sobre el SNC: irritabilidad, déficit de atención, dificultad de aprendizaje y disminución del rendimiento. Si sucede en épocas tempranas, estudios realizados^(12,13) apuntan a una alteración en su maduración, con afectación de la función cognitiva, motora y conductual; dependiendo de la intensidad y duración de la ferropenia y de la edad a la que se produzca, algunos trastornos podrán ser irreversibles, incluso tras la corrección del déficit.

- Alteraciones dermatológicas: pelo ralo y escaso, uñas quebradizas, coiloniquia (en forma de cuchara), xerosis y descamación cutánea.
- Pica: trastorno de la conducta alimentaria, consistente en la ingestión de sustancias no nutritivas, como tierra (geofagia) o hielo (pagofagia), de patogenia desconocida.
- Alteraciones digestivas: anorexia (quizás la más precoz), queilitis angular, glositis, hipoclorhidria y atrofia vellositaria.
- Alteraciones inmunológicas: afectan a la quimiotaxis y la función bactericida de los neutrófilos y a otras formas de respuesta inmunitaria. En función de los datos epidemiológicos disponibles, no puede concluirse actualmente si favorece o dificulta las infecciones, pues los patógenos también precisan de Fe.
- Alteraciones en la termorregulación: menor respuesta adaptativa al frío.
- Relación con el trastorno por déficit de atención con hiperactividad, con el síndrome de las piernas inquietas, con alteraciones del sueño y con pausas de apnea.

Anemia

- Palidez, taquicardia, soplo cardíaco sistólico, dilatación cardíaca.
- Astenia y fatigabilidad excesiva.
- Predisposición al accidente cerebral vascular (*stroke*) en la infancia: la AF es 10 veces más frecuente en estos niños que en controles, y está presente en más de la mitad de estos niños sin otra enfermedad subyacente⁽¹⁴⁾.

Diagnóstico

Ante la presencia de sintomatología sugestiva, por la pertenencia a grupos de riesgo o como hallazgo casual al realizarla por otro motivo, una analítica sanguínea nos confirmará el diagnóstico. La determinación de Ft sérica constituye, en general, el parámetro aislado accesible en Atención Primaria (AP) a fecha actual más fiable para valorar los depósitos de Fe.

Se produce una sucesión de acontecimientos bioquímicos y hematológicos conforme progresa la deficiencia de Fe, que culmina en la AF⁽⁸⁾.

1. Disminución de los depósitos hísticos de Fe: hemosiderina en la médula ósea y Ft en suero.
2. Descenso de la sideremia.
3. Aumento de la Tf sérica y de la CTFH en el suero, con descenso del ISTf.
4. Acúmulo de protoporfirinas eritrocitarias libres (PEL), reflejo del paso limitante en la síntesis de Hb, ascenso del RsTf y descenso del contenido de Hb reticulocitaria (CHr)⁽¹⁵⁾, que traducen la situación de eritropoyesis ferropénica.
5. Microcitosis e hipocromía: disminución del tamaño de los hematíes (VCM) y del contenido de Hb por hematíe (Hb corpuscular media, HCM), respectivamente.
6. Deformación de los eritrocitos, con poiquilocitosis (hematíes con forma diversa) y aumento de la ADE.
7. El recuento absoluto de reticulocitos está descendido (aunque el porcentaje relativo respecto al total de hematíes puede ser normal e incluso elevado); en grados severos, aparecen eritroblastos (hematíes nucleados) en sangre periférica.

Otros hallazgos presentes en la AF consisten en:

- Alteraciones de la serie plaquetar, con recuento leucocitario normal: trombocitosis ocasional por probable aumento de la eritropoyetina (similitud con la trombopoyetina), aunque en ocasiones puede aparecer trombocitopenia leve.
- Hiperplasia de la médula ósea por hiperplasia eritroide, con normalidad de las series blanca y plaquetar; las tinciones férricas en las células reticulares medulares son negativas, como exponente de la ausencia de depósitos en estas células.

El diagnóstico puede resultar en ocasiones complejo debido a la subóptima sensibilidad y especificidad de los parámetros evaluados y a la relativa arbitrariedad de los límites de normalidad. El diagnóstico tradicional de FP se basa en una estrategia costosa, pues es necesario combinar varias determinaciones bioquímicas para aumentar la especificidad, no exenta de error, que incluye un descenso de la sideremia, del ISTf y de la Ft, y un aumento de la CTFH; mientras que, el diagnóstico de AF añade las

Tabla III. Datos analíticos de anemia ferropénica-ferropenia

Parámetro	Valor
Ferritina sérica	<12-15 µg/L (o ng/ml) ^a (VN = 12-120)
Sideremia	< 50 µg/dl (VN = 50-150)
Índice saturación transferrina	<15% ^b (VN = 15-50)
Capacidad saturación transferrina ^c	>400 µg/dl (VN = 200-400)
Receptor sérico de transferrina	>2,5-3 mg/L ^d
Protoporfirina eritrocitaria libre	>70-80 µg/dl de eritrocitos
Hemoglobina (Hb)	<9,5-11,5 g/dl ^e
Hematócrito	<32%
Volumen corpuscular medio	<75 fl
Hemoglobina corpuscular media	<29 pg/hematíe
Concentración de Hb corpuscular media	<30% (g Hb/dl hematíes)
Amplitud de distribución eritrocitaria	>15
Contenido de Hb reticulocitaria	<25 pg

VN: valores normales; ^aSegún la OMS <12 µg/L si <5 años y <15 µg/L en >5 años; <30 µg/L si coexistencia de proceso inflamatorio. ^bPara algunos autores <12% si <4 años. ^cRecibe diferentes nomenclaturas: capacidad total de fijación o captación de hierro (CTFH, o TIBC en inglés), o capacidad total de saturación de la transferrina; tiene la misma interpretación que la determinación de transferrina sérica (en mg/dl). ^dRango de normalidad según método analítico, todavía no completamente estandarizado. ^e<6 meses: <9,5 g/dl, 6 meses a 2 años: <10,5 g/dl, 2-12 años: <11-11,5 g/dl, 12-18 años mujer: <12 g/dl, 12-18 años varón: <13 g/dl.

Nota: los valores referidos son aproximativos, pues los valores obtenidos deben contrastarse siempre con la edad del paciente y los valores del laboratorio de referencia.

alteraciones hematológicas. La sideremia es muy fluctuante, con amplio rango de normalidad que, además, desciende en los procesos infecciosos e inflamatorios. La Ft refleja de manera fidedigna los depósitos de Fe, pero con los inconvenientes de su variabilidad biológica y de su comportamiento como reactante de fase aguda. Más recientemente, se han añadido el aumento de las PEL y del RsTf⁽¹⁶⁾, que no se alteran en los procesos infecciosos o inflamatorios, pero su complejidad técnica y los valores variables entre laboratorios limitan su uso, así como los índices reticulocitarios, especialmente el descenso del CHr, aunque sólo disponible en algunos contadores celulares. El RsTf se origina por escisión proteolítica del receptor específico situado en la superficie de todas las células del organismo a excepción de los eritrocitos maduros, siendo su concen-

tración proporcional a la de éste, cuya expresión está en relación directa con los requerimientos de Fe intracelular.

Además de los datos de laboratorio (Tabla III), la existencia de una causa demostrable de carencia de Fe y la respuesta positiva a la feroterapia apoyan claramente el diagnóstico de AF. El diagnóstico diferencial se debe realizar con otras entidades que cursan con anemia microcítica e hipocrómica, fundamentalmente con el rasgo talasémico, pero también con la intoxicación por Pb y la AEC.

Tratamiento

Cuatro opciones complementarias: etiológico, dietético, farmacológico y sustitutivo, en el que la feroterapia oral a dosis de 3-5 mg/kg/d de Fe elemental ocupa un papel primordial.

Etiológico

Supresión del factor casual conocido o sospechado siempre que sea posible: corrección de los errores nutricionales, eliminación de la lesión anatómica sangrante, etc. En ocasiones, no corregiremos el déficit si no tratamos inicialmente la causa.

Dietético

En cualquier caso, pero especialmente si la etiología es nutricional, debe aumentarse el aporte de Fe dietético, fundamentalmente a través del incremento de alimentos de origen animal ricos en Fe. Una dieta rica en Fe consistirá en la ingesta de carne, pescado y/o huevos 1-2 veces al día, el consumo de cereales fortificados en Fe con el desayuno y/o merienda, la toma preferente de frutos cítricos como postre y el condimento con limón, así como limitada a 500 ml de productos lácteos, exenta en café y té, y evitando el exceso de leguminosas y verduras que dificulten la absorción de Fe. En los casos de hipersensibilidad a la proteína de la IV, ésta debe suprimirse o sustituirse por una fórmula apropiada.

Farmacológico

De elección la vía oral (Tabla IV). Las sales ferrosas (gluconato, lactato, fumarato y, especialmente, sulfato) se absorben mejor y son más baratas. Salvo situaciones específicas, no se consigue ningún beneficio adicional significativo de administrarlo junto a otros hematínicos (fólico, B₁₂, etc.), pero sí puede ser recomendable administrarlo con vitamina C o zumos de frutas ricos en ella. La dosis diaria recomendada de Fe elemental (equivalente al 20% del sulfato ferroso) es de 3-5 mg/kg/d, según gravedad, tolerancia y respuesta, dividida en 1-3 tomas. Los efectos secundarios gastrointestinales (pigmentación gingival o dental, anorexia, náuseas, vómitos, gastritis, heces oscuras, estreñimiento o diarrea) son relativamente frecuentes. Aunque la administración en ayunas aumenta su absorción, los efectos adversos pueden hacer recomendable administrarlo durante las comidas. Las sales férricas se administran con alimentos y suelen tener mejor sabor; hay que tener presente que por la posible presencia de ovalbúmina o caseína en su compo-

Tabla IV. Presentaciones comerciales de hierro en monoterapia, vías oral y parenteral

<i>Compuesto</i>	<i>Nombre comercial</i>	<i>Presentación</i>	<i>Hierro elemento por unidad</i>
Sales ferrosas (Fe⁺⁺) orales			
Glicina sulfato	Ferbisol	50 cápsulas 568 mg	100 mg
	Ferro sanol		
	Glutaferro gotas	25 ml gotas (1 ml = 25 gotas); 170 mg/ml	1 ml = 30 mg; 1 gota = 1,2 mg
Gluconato	Losferron	30 comprimidos efervescentes 695 mg	80 mg
Lactato	Cromatonbic ferro	30 viales bebibles 300 mg	37,5 mg
Sulfato	Fer in sol	30 ml gotas (1 ml = 25 gotas)	1 ml = 25 mg; 1 gota = 1 mg
	Fero gradumet	30 comprimidos 525 mg	106 mg
	Tardyferon	30 gráneas 256 mg	80 mg
Sales férricas (Fe⁺⁺⁺) orales			
Ferrimanitol ovoalbúmina	Ferroprotina	30 sobres granulados 300 mg	40 mg
		15 sobres granulados 600 mg	80 mg
		15-30 ampollas bebibles 100 mg/10 ml	20 mg
	Kylor	30 sobres granulados 300 mg	40 mg
		Profer	15 sobres granulados 600 mg
Ferrocolinato	Podertonic niños	20 sobres bebibles 500 mg/5 ml	56 mg
	Podertonic adultos	20 ampollas bebibles 1 g/10 ml	112 mg
Succinil-caseinato	Ferplex	20 viales bebibles 800 mg/15 ml	40 mg
	Ferrocure		
	Lactoferrina		
Hierro parenteral			
Carboximaltosa	Ferinject	5 viales IV 10 ml	500 mg 1 ml = 50 mg
Dextrano	Cosmofer	5 ampollas IV o IM 2 ml	100 mg 1 ml = 50 mg
Gluconato	Ferlecit	1 ampolla IV 5 ml	62,5 mg 1 ml = 12,5 mg
Polimaltosa	Intrafer	5 ampollas IM 2 ml	100 mg 1 ml = 50 mg
Sacarosa	Venofer	5 ampollas IV 5 ml	100 mg 1 ml = 20 mg
	Feriv		
	Normon EFG		

ción pueden estar contraindicadas en algunos pacientes.

El Fe parenteral, excepcional en AP, se reserva exclusivamente para casos de malabsorción-malnutrición severa, de intolerancia oral o de incumplimiento terapéutico, pues la respuesta al mismo no suele ser más rápida y presenta una mayor toxicidad (a destacar el dolor intenso y la pigmentación permanente en la zona de administración intramuscular, y reacciones alérgicas en la vía endovenosa). En el caso del Fe sacarosa^(6,17), la dosis total se calcula mediante la siguiente fórmula: $\text{Fe (mg)} = [\text{peso (kg)} \times (\text{Hb deseada [g/dl]} - \text{Hb inicial [g/dl]})] \times 2,4 + \text{depósito}$

de Fe (mg); depósito de Fe: si <35 kg = 15 mg/kg peso; si >35 kg = 500 mg. La dosis total es repartida en dosis cada 2 días (0,15 ml [= 3 mg Fe]/kg, diluido en infusión intravenosa lenta, dosis máxima 200 mg/d, no más de 3 por semana).

Si el diagnóstico y el tratamiento son correctos, existirá una mejoría medular rápida, en 24-48 horas, y una mejoría hematológica en sangre periférica, con respuesta reticulocitaria, máxima a los 3-7 días, que propicia un dimorfismo en la población de hematíes (una antigua microcítica e hipocroma, otra nueva de características normales), y un aumento progresivo de la Hb (mínimo

de 1 g/dl al mes). La Hb suele normalizarse en 1-2 meses de tratamiento, pero debe continuarse la feroterapia a las mismas dosis durante 2-3 meses más para rellenar los depósitos. La respuesta es tan evidente que su ausencia debe hacer replantearnos el diagnóstico y/o tratamiento. Las causas de AF refractaria al tratamiento con Fe son: 1) diagnóstico incorrecto, sobre todo con otros tipos de anemia hipocrómica y microcítica; 2) enfermedad intercurrente-concomitante que disminuye su absorción y/o utilización (por ejemplo, enfermedad celíaca); 3) pérdidas mantenidas de sangre oculta; 4) errores dietéticos persistentes (por ejemplo, alto consumo de

Tabla V. Grupos de riesgo

Grupo perinatal	<ul style="list-style-type: none"> • Prematuros • Pequeños para la edad gestacional • Gestaciones múltiples • Hemorragias útero-placentarias • Hemorragias neonatales • Múltiples extracciones analíticas • Ferropenia materna severa
Grupo del lactante	<ul style="list-style-type: none"> • Lactancia materna exclusiva >6 meses • Fórmula de inicio no enriquecida con Fe exclusiva >6 meses • Introducción precoz de leche de vaca
Grupo de mayores de un año	<ul style="list-style-type: none"> • Dietas desequilibradas: hipocalóricas, ingesta excesiva de lácteos, vegetarianas... • Hemorragias intensas o recurrentes, especialmente adolescentes mujeres con pérdidas menstruales abundantes • Actividad deportiva intensa • Infecciones frecuentes • Tratamiento prolongado con corticoides orales o antiinflamatorios

LV); y 5) incorrecta administración del Fe, lo más frecuente (fórmula galénica de Fe poco absorbible, rechazo de la medicación por sus efectos secundarios, infradosificación, etc.).

Hay que evitar los tratamientos inadecuados, pues el aporte de Fe presenta posibles efectos adversos y acarrea unos riesgos⁽⁶⁾ todavía por determinar: debido a su potencial oxidativo, puede contribuir a la generación de radicales libres, con actividad proinflamatoria y posible aumento futuro de la incidencia de aterogénesis o de cáncer; un exceso del aporte puede interferir con la absorción de otros micronutrientes, como el cinc, y, en diversos estudios en niños sanos con depósitos adecuados, se ha observado un retraso en los incrementos de peso y/o talla; por otra parte, la mayor biodisponibilidad del Fe a los patógenos puede favorecer la reactivación o progresión de ciertas infecciones, como la malaria u otras. Pese a que algunos de estos hechos son controvertidos, sin datos concluyentes al respecto y de escasa magnitud, indican una alerta sobre la ausencia de inocuidad de la ferropenia.

Sustitutivo

Sólo en casos severos hospitalarios con signos de disfunción cardíaca o infección concomitante, mediante trans-

fusión lenta de concentrado de hemáties (+/- furosemida) a dosis de 2-3 ml/kg.

Prevención

Recomendaciones nutricionales para todos y suplementación con Fe y/o despistaje analítico en niños con determinados antecedentes o condiciones que les hacen propensos al déficit férrico.

Recomendaciones nutricionales generales^(1,4,6,7): LM exclusiva 4-6 meses, uso de fórmulas lácteas fortificadas en Fe para los lactantes no amamantados, uso de cereales suplementados con Fe a partir de los 4-6 meses de edad, asegurar ingesta de alimentos ricos en Fe hem y vitamina C a partir de los 6 meses, no usar fórmulas no enriquecidas en Fe y LV antes del año de edad y evitar el exceso de productos lácteos (>500 ml/d) o de alimentos ricos en sustancias que dificulten la absorción de Fe. A nivel obstétrico, es una práctica universal la suplementación con ferropenia oral a la mujer gestante, de la que se beneficiará el futuro recién nacido al evitar los estados de ferropenia materna, y es recomendable la ligadura del cordón umbilical tras 2-3 minutos desde el nacimiento.

Suplementación de Fe medicinal para algunos grupos de riesgo^(4,7) (Ta-

bla V): para el grupo perinatal se recomienda ferropenia oral a dosis de 2-4 mg/kg/d desde el primer-segundo mes en los prematuros (mayor dosis cuanto menor edad gestacional o peso al nacimiento), y desde el cuarto-sexto mes en el resto del grupo, durante al menos 3 meses o hasta el año de edad; para el grupo del lactante, dosis de 1 mg/kg/d a partir del cuarto-sexto mes, hasta que se corrijan las situaciones nutricionales adversas. La dosis total diaria no sobrepasará los 15 mg y hay que tener en cuenta lo aportado por la alimentación al calcular la dosis a suplementar.

La suplementación universal con Fe a edades tempranas, además del efecto preventivo frente a la AF posterior, ha mostrado ciertos beneficios en el desarrollo cerebral en algunos estudios, pero estos datos son todavía inconsistentes para convertirlos en una recomendación y conllevaría unos riesgos comentados en el apartado previo; actualmente, en países de nuestro entorno, sólo se recomienda la prevención a los grupos de riesgo⁽⁷⁾. Otro aspecto controvertido sería la indicación o no de una analítica de despistaje a una edad determinada: de la misma forma expresada anteriormente, estaría indicada en aquellos grupos de riesgo ya referidos, tanto para indicar la suplementación como para controlar la duración de la misma, pero no de una manera universal. Estas indicaciones podrían no ser las mismas para poblaciones con prevalencias más elevadas de FP-AF^(4,18).

Función del pediatra de Atención Primaria

El pediatra de AP es el encargado de llevar a cabo las medidas preventivas, tanto de las recomendaciones nutricionales a toda la población como de la suplementación farmacológica en los grupos de riesgo referidos. Deberá estar atento a solicitar un despistaje analítico en todas las condiciones en que pueda existir un compromiso del estatus férrico, realizar un diagnóstico diferencial básico en las anemias microcíticas detectadas y, si se confirma la FP-AF, además de diagnosticar y corregir las causas que la han producido, tratarla adecuadamente hasta su normalización. En casos de AF refractaria, una vez descartadas las causas solucionables desde AP, o si

presentan otras patologías, se valorará remitir para seguimiento especializado.

Bibliografía

Los asteriscos reflejan el interés del artículo a juicio del autor.

- 1.** Arias MA. Anemias en la infancia y otros trastornos eritrocitarios. En: Del Pozo J, Redondo A, Gancedo MC, Bolívar V, eds. Tratado de pediatría extrahospitalaria. 2ª ed. Madrid: Ergon SA; 2011. p. 825-41.
2. Glader B. Anemias por producción inadecuada. DeBaun MR, Vichinsky E. Hemoglobinopatías. Markowitz M. Intoxicación por plomo. En: Kliegman R, Behrman R, Jenson H, Stanton B, eds. Nelson. Tratado de Pediatría. 18ª ed esp. Barcelona: Elsevier España, SL; 2009. p. 2006-18, 2032-7 y 2913-7.
3. Irwin J, Kirchner J. Anemia in children. Am Fam Physician. 2001; 64: 1379-86.
- 4.* Janus J, Moerschel S. Evaluation of anemia in children. Am Fam Physician. 2010; 81: 1462-71.
5. Ferrara M, Capozzi L, Russo R, Bertocco F, Ferrara D. Reliability of red blood cell indices and formulas to discriminate between beta thalassemia trait and iron deficiency in children. Hematology. 2010; 15: 112-5.
- 6.*** Monteagudo E, Ferrer B. Deficiencia de hierro en la infancia. Acta Pediatr Esp. 2010; 68: 245-51 y 305-11.
- 7.*** Moráis A, Dalmau J, Comité de Nutrición de la AEP. Importancia de la ferropenia en el niño pequeño: repercusiones y prevención. An Pediatr. 2011; 74: 415.e1-415.e10.
8. Cruz M. Anemias nutricionales. En: Cruz M, ed. Tratado de pediatría. 9ª ed. Madrid: Ergon SA; 2006. p. 1491-5.
9. Male C, Persson LA, Freeman V, Guerra A, van't Hof MA, Haschke F, and the Euro-Growth Iron Study Group. Prevalence of iron deficiency in 12-mo-old infants from 11 European areas and influence of dietary factors on iron status (Euro-Growth study). Acta Pediatr. 2001; 90: 492-8.
10. Durá C, Díaz L. Prevalencia de la deficiencia de hierro en lactantes sanos de 12 meses de edad. An Esp Pediatr. 2002; 57: 209-14.
- 11.** Lozoff B, Beard J, Connor J, Felt B, Georgieff M, Schallert T. Long-lasting neural and behavioral effects of iron deficiency in infancy. Nutr Rev. 2006; 64: S34-S43.
12. Lozoff B, Georgieff MK. Iron deficiency and brain development. Semin Pediatr Neurol. 2006; 13: 158-65.
13. McCann JC, Ames BN. An overview of evidence for a causal relation between iron deficiency during development and deficits in cognitive or behavioral function. Am J Clin Nutr. 2007; 85: 931-45.
14. Maguire JL, de Veber G, Parkin PC. Association between iron-deficiency anemia and stroke in young children. Pediatrics. 2007; 120: 1053-7.
- 15.* Mateos ME, de la Cruz J, López E, Valdés MD, Nogales A. Revisión de los parámetros hematológicos y bioquímicos para identificar la ferropenia. An Pediatr. 2009; 71: 95-102.
16. Aleo E, Gil C, González FA, Villegas A, Valverde F. Receptor sérico de transferrina en niños sanos. Valor diagnóstico en la anemia infecciosa y en la ferropénica. An Pediatr. 2004; 60: 428-35.
17. Rodríguez A, Moreno JM, Rodríguez A, Espín B, Pizarro A, Rodríguez JR. Administración de hierro intravenoso en niños. Aspectos prácticos. Acta Pediatr Esp. 2007; 65: 579-83.
18. Coyer SM. Anemia: diagnosis and management. J Pediatr Health Care. 2005; 19: 380-5.

Bibliografía recomendada

- Arias MA. Anemias en la infancia y otros trastornos eritrocitarios. En: Del Pozo J, Redondo A, Gancedo MC, Bolívar V, eds. Tratado de pediatría extrahospitalaria. 2ª ed. Madrid: Ergon SA; 2011. p. 825-41.

Capítulo excelente sobre anemias especialmente dirigido al pediatra de Atención Primaria.

- Monteagudo E, Ferrer B. Deficiencia de hierro en la infancia. Acta Pediatr Esp. 2010; 68: 245-51 y 305-11.

Completa y actualizada revisión sobre la anemia ferropénica.

- Moráis A, Dalmau J, Comité de Nutrición de la AEP. Importancia de la ferropenia en el niño pequeño: repercusiones y prevención. An Pediatr. 2011; 74: 415.e1-415.e10.

Puesta al día de las consecuencias y de los aspectos nutricionales y preventivos de la ferropenia.

- Mateos ME, de la Cruz J, López E, Valdés MD, Nogales A. Revisión de los parámetros hematológicos y bioquímicos para identificar la ferropenia. An Pediatr. 2009; 71: 95-102.

Revisión de los aspectos diagnósticos en la ferropenia, aboga por la realización del CHr junto a los parámetros hematológicos, sin precisar los parámetros bioquímicos.

- Lozoff B, Beard J, Connor J, Felt B, Georgieff M, Schallert T. Long-lasting neural and behavioral effects of iron deficiency in infancy. Nutr Rev. 2006; 64: S34-S43.

Exhaustivo análisis de las consecuencias de la ferropenia en el desarrollo cerebral, explicando sus posibles mecanismos.

Caso clínico

Adolescente mujer de 12 años, etnia sudamericana, menarquia desde los 11 años y medio, consulta por menstruaciones abundantes y prolongadas (fórmula menstrual 10-12 días/30 días) desde el inicio de la menarquia, además de referir mareos ocasionales y cefalea. En la exploración se aprecia palidez cutáneo-mucosa, sin otros hallazgos relevantes. No antecedentes personales o familiares de interés. Dos años antes, se le había realizado una analítica¹ general al venir con su familia inmigrante a nuestro país, con resultados normales, incluida Hb = 12,3 g/dl. En analítica² se confirma anemia microcítica-hipocroma severa con Hb: 6,7 g/dl, VCM: 63 fl y HCM: 17,6 pg, y ferropenia marcada, con resto dentro de la normalidad. Se pauta ferropenia con ferroglicina sulfato 100 mg/día en dosis única oral, consejos dietéticos y derivación ginecológica.

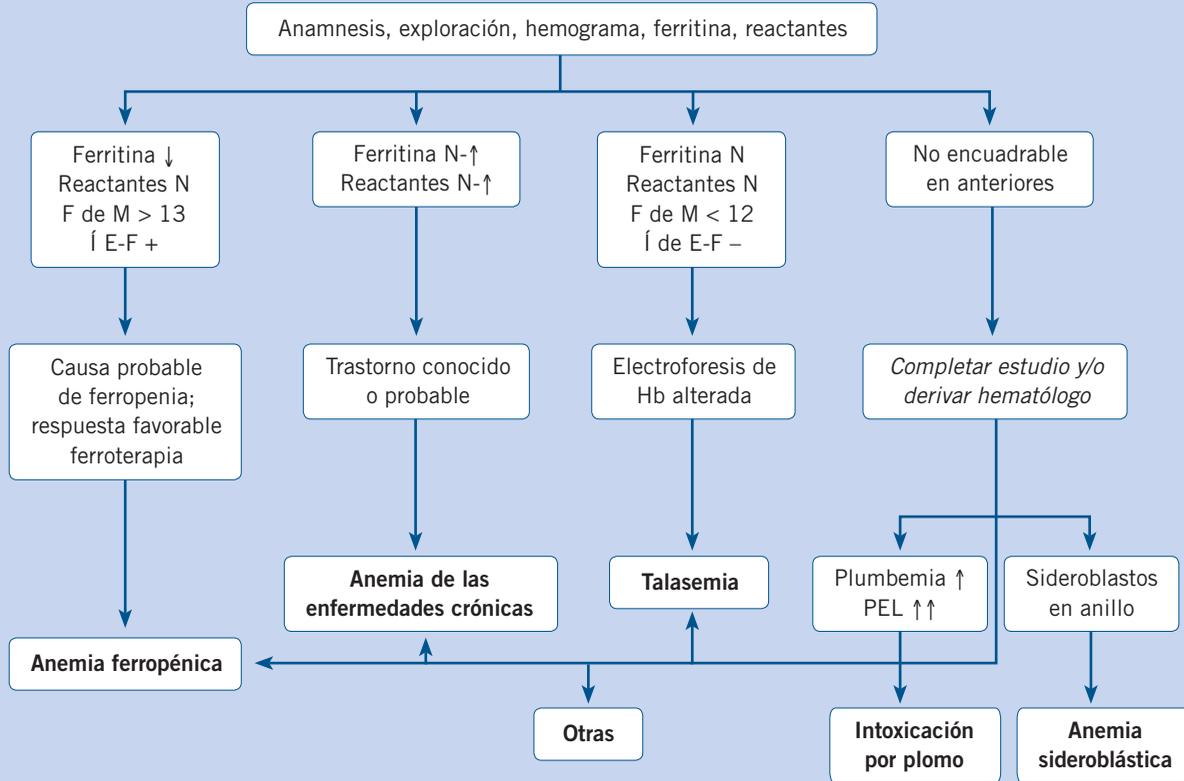
Un mes después se comprueba mejoría clínica (remisión de la cefalea y los mareos) y analítica³ (Hb: 9,4 g/dl); por lo que se decide continuar con misma ferropenia durante 3 meses más. Valorada por ginecólogo, no se aprecian hallazgos patológicos, incluida ecografía ginecológica normal, por lo que no considera preciso tratamiento etiológico.

En control analítico⁴ tras un mes sin ferropenia, se objetiva empeoramiento (Hb: 7,2 g/dl), por lo que se reinicia misma ferropenia previa; sin embargo, en un nuevo control analítico⁵ un mes después, sólo se aprecia una leve mejoría (Hb: 7,7 g/dl). Aunque la anemia es clínicamente bien tolerada, dadas la anemia ferropénica refractaria y la persistencia de su hipermenorrea, se cursa propuesta para valoración hospitalaria especializada.

Unos días antes de su citación en consulta externa presenta empeoramiento de sus pérdidas ginecológicas y aumento de la sintomatología clínica, acudiendo a urgencias hospitalarias⁶, donde se comprueba cierta inestabilidad hemodinámica y Hb: 4,2 g/dl, por lo que se decidió ingreso hospitalario, transfusión de concentrado de hematíes y continuación de la ferropenia oral. Revalorada ginecológicamente, se decide instaurar tratamiento hormonal oral (Progyluton®: 11 días valerato de estradiol 2 mg solo, 10 días unido a norgestrel 0,5 mg, 7 días descanso); alta hospitalaria con Hb: 8 g/dl. Dos meses tras el ingreso hospitalario, se encuentra asintomática, con normalización de ciclo menstrual (5 días/28 días) y cifra de Hb: 9 g/dl⁷, y en nuevo control analítico⁸ 3 meses después del anterior se objetiva Hb: 10,5 g/dl.

<i>Tiempo (en meses desde consulta)</i>	-24	0	+1	+5	+6	+8	+11	+14
	1	2	3	4	5	6	7	8
Parámetro								
Hemoglobina (g/dl)	12,3	6,7	9,4	7,2	7,7	4,2	9	10,5
Hematocrito (%)	39	24	33	28	31	15	30	33
Nº hematíes (x 10 ⁶ /mm ³)	4,9	3,8	4,7	4,34	5,01	2,3	4,52	5,27
VCM (fl)	78	63	70	64	62	64	66	62
HCM (pg)	24,9	17,6	20,1	17	15	18	20	20
ADE	14	15	21	18,6	21,2	–	20,4	24,7
Sideremia (µg/dL)	31	10	12	7	12	–	10	17
Transferrina (mg/dl)	–	453	387	440	411	–	–	383
ISTf (%)	–	–	–	1,25	2,3	–	–	3,5
Ferritina (ng/ml)	76	7	6	6	6	–	18	8

Anemia microcítica



N: normal; F de M: factor de Mentzer; Í de E-F: índice de England-Frazer; Hb: hemoglobina.

Anemias hemolíticas en la infancia

H. González García

Unidad de Hemato-Oncología Infantil. Hospital Clínico Universitario. Valladolid



Resumen

La base fisiopatológica de las anemias hemolíticas es la disminución de la vida media del hematíe, entonces la médula ósea incrementa la producción de eritrocitos y, como consecuencia, el recuento de reticulocitos en sangre periférica excede del 2%. Los procesos hemolíticos pueden medirse directamente determinando la supervivencia del eritrocito o indirectamente por el aumento de productos metabólicos de la hemólisis (bilirubina indirecta), incremento de lactodeshidrogenasa y reducción de haptoglobina. Las anemias hemolíticas pueden clasificarse en intrínsecas (congénitas) y extrínsecas (adquiridas). Las anemias hemolíticas congénitas se originan como consecuencia de anomalías hereditarias de las estructuras del hematíe, como la membrana, hemoglobina o enzimas eritrocitarias, e incluyen: la esferocitosis hereditaria, la enfermedad de células falciformes, las talasemias y las deficiencias de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa y piruvato cinasa. Las anemias hemolíticas adquiridas son el resultado de fuerzas o agentes que, por mecanismos inmunitario, químico o físico, dañan el eritrocito. Estas incluyen: las anemias hemolíticas autoinmunes, la anemia microangiopática, quemaduras graves y algunos agentes oxidantes.

Abstract

The basic pathophysiology of the hemolytic anemias is a reduced erythrocyte lifespan, then the bone marrow increases its output of erythrocytes and as a result the reticulocyte count often exceeds 2 percent. A hemolytic process can be measured directly by determining erythrocyte survival or indirectly via the presence of increased levels of the metabolic products of hemolysis (increased indirect bilirubin), increased lactate dehydrogenase and reduced haptoglobin. The hemolytic disorders may be classified in intrinsic (congenital) and extrinsic (acquired). Congenital hemolytic anemias result from inherited abnormalities of the erythrocyte membrane, hemoglobin, or intracellular red cell enzymes, and include conditions such as hereditary spherocytosis, sickle cell disease and thalassemia, and glucose-6-phosphate dehydrogenase and pyruvate kinase deficiencies. Acquired hemolytic anemias result from forces or agents that immunologically, chemically, or physically damage the erythrocyte. These include autoimmune hemolytic anemias, microangiopathic anemia, severely burned and certain oxidant agents.

Palabras clave: Anemia; Anemia hemolítica; Infancia; Hemólisis.

Key words: Anemia; Hemolytic anemia; Childhood; Hemolysis.

Pediatr Integral 2012; XVII(5): 378-386

Introducción. Síndrome hemolítico en la infancia⁽¹⁻⁴⁾

La hemólisis puede ser crónica, de predominio extravascular, o aguda, de predominio intravascular.

En las *anemias hemolíticas*, se produce una reducción de la vida media de los hematíes por destrucción eritrocitaria anormalmente elevada (hemólisis). La médula ósea intenta compensarla aumentando la

producción eritroide, respuesta mediada por la eritropoyetina. Como consecuencia, aumenta el porcentaje de reticulocitos en sangre periférica (>2%) y se elevan los índices reticulocitarios. La bilirrubina no conjugada aumenta por

incremento del catabolismo del hemo. Además, se produce disminución de la haptoglobina (alfa-globulina que se fija a las proteínas de la hemoglobina) al ser rápidamente depurada por el sistema mononuclear fagocítico (SMF) sobrepasándose la capacidad hepática en la síntesis.

Las manifestaciones clínicas y analíticas dependen de la cuantía y velocidad de la destrucción y del lugar predominante donde ocurre la hemólisis (Tabla I).

En la *hemólisis crónica*, la destrucción de los eritrocitos es, predominantemente, extravascular. Tiene lugar en el SMF del bazo, hígado y médula ósea, como en condiciones fisiológicas. La hemoglobina es degradada, dando lugar a bilirrubina, hierro y aminoácidos. Si la hemólisis es ligera, puede ser asintomática. Si es intensa, cursa con **palidez** por la anemia, **ictericia moderada** y **esplenomegalia**. Evolutivamente, pueden aparecer diversas manifestaciones dependiendo de la intensidad del proceso: litiasis biliar por hipercatabolismo hemoglobínico crónico, crisis de aplasia inducidas por infección por parvovirus B19, deformidades craneofaciales y de huesos largos por expansión del espacio medular óseo, hemocromatosis por aumento de absorción del hierro sumado al de las transfusiones, anemia megaloblástica por aumento del consumo de folatos, hiperesplenismo con pancitopenia e infecciones graves por gérmenes encapsulados. Analíticamente, se aprecia la anemia normocítica con reticulocitosis y elevación de la bilirrubina indirecta y de la lactatodeshidrogenasa (LDH). Cuando exista alteración en la morfología eritrocitaria característica, será orientadora del diagnóstico. En la orina, puede aparecer coluria por aumento de urobilinógeno, pero no aparecen ni bilirrubina ni hemoglobina.

La *hemólisis aguda* se produce en el interior de los vasos sanguíneos. Si la cantidad de hemoglobina liberada supera la capacidad de fijación de la haptoglobina, la hemoglobina libre restante atraviesa los glomérulos, es catabolizada por las células tubulares y el hierro resultante se incorpora a las proteínas de depósito (ferritina y hemosiderina). La presencia de hemosi-

Tabla I. Características diferenciales de la hemólisis extravascular e intravascular

	<i>Extravascular (hemólisis crónica)</i>	<i>Intravascular (hemólisis aguda)</i>
Características clínicas	Puede ser asintomática Palidez crónica Ictericia moderada Esplenomegalia crónica Sobrecarga férrica Litiasis biliar Crisis aplásicas Coluria leve	Palidez aguda Taquicardia Hipotensión Subictericia Orina negra
Analítica sanguínea		
Intensidad de la anemia (concentraciones de Hb)	Leve o moderada (6-11 g/dl)	Grave (<6 g/dl)
Reticulocitos	Aumentados unas 6 veces sobre el valor normal	Aumentados 2-3 veces sobre el valor normal
Bilirrubina indirecta	Aumentada	Aumentada
Haptoglobina	Disminuida	Muy disminuida o ausente
Láctico deshidrogenasa	Aumentada	Muy aumentada
Analítica de orina		
Bilirrubina	Negativa	Negativa
Urobilinógeno	Positivo	Positivo
Hemosiderina	Negativa	Positiva
Hemoglobina	Negativa	Positiva en casos graves
Etiologías más frecuentes	Esferocitosis hereditaria Talasemias Algunos defectos enzimáticos Drepanocitosis	Anemia hemolítica autoinmune Anemia microangiopática Algunos defectos enzimáticos Malaria

derina en la orina indica que existe una considerable cantidad de hemoglobina libre circulante que se ha filtrado en el riñón. Cuando se supera la capacidad de absorción de las células tubulares aparece hemoglobinuria. La existencia de hemoglobinuria es un signo de hemólisis intravascular intensa. Clínicamente, se caracteriza por: **palidez, subictericia, taquicardia, debilidad, hipotensión y orina muy oscura**. En los exámenes analíticos, se evidencian anemia aguda, normocítica con reticulocitosis menos intensa que en la hemólisis crónica, ligera hiperbilirrubinemia no conjugada, disminución intensa de la haptoglobina y elevación de la LDH. En la orina, se identifica hemosiderina y hemoglobina.

Clasificación de las anemias hemolíticas^(5,6)

De acuerdo con su etiología, las anemias hemolíticas se clasifican en congénitas (intrínsecas) y adquiridas (extrínsecas) (Tabla II).

Anemias hemolíticas congénitas

Anemias hemolíticas congénitas por alteración de la membrana del hematíe^(1,2,7,8)

La esferocitosis hereditaria cursa con un síndrome hemolítico crónico sobre el que pueden aparecer crisis aplásicas y crisis hemolíticas.

La membrana del hematíe está formada por una doble capa fosfolipídica y las proteínas integrales y estructurales que constituyen el citoesqueleto (Fig. 1). Los defectos en la composición proteínica de la membrana producen desacoplamiento entre la bicapa lipídica y el esqueleto, acarreamo la *pérdida de la forma del hematíe*, se reduce su deformabilidad para el paso por áreas de la microcirculación del bazo y una *mayor permeabilidad a cationes*. Todo esto condiciona una reducción de la vida del eritrocito.

En la tabla III, se resumen los genes que codifican las principales proteínas de membrana y las enfermedades asociadas a sus correspondientes alteraciones.

Tabla II. Clasificación de las anemias hemolíticas. Las causas congénitas o intrínsecas derivan de alteraciones en estructuras o funciones propias del hematíe (membrana, metabolismo y molécula de hemoglobina) y las adquiridas, de alteraciones extrínsecas

Congénitas

Trastornos de la membrana eritrocitaria

- Esferocitosis
- Eliptocitosis

Trastornos enzimáticos

- Déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa
- Déficit de piruvato cinasa

Alteraciones en la hemoglobina

- Mutaciones que afectan a la síntesis de cadenas de globina (síndromes talasémicos)
- Mutaciones estructurales (hemoglobinas anómalas)

Adquiridas

Inmunes

- Autoinmunes. Por anticuerpos calientes o fríos
- Isoinmune. Enfermedad hemolítica del recién nacido
- Por medicamentos

Mecánicas: anemias hemolíticas microangiopáticas

- Síndrome hemolítico-urémico
- Púrpura trombótica trombocitopénica
- Síndrome de Kasaback-Merrit
- Válvula cardiaca artificial
- Coagulación intravascular diseminada

Infecciosas

- Malaria

Tóxicas

- Agentes oxidantes
- Arsénico

Agentes físicos

- Quemaduras graves

Esferocitosis hereditaria

La esferocitosis hereditaria (EH) es la anemia hemolítica congénita más frecuente en nuestro país. La máxima frecuencia se encuentra en los países del norte de Europa (1 por 5.000 habitantes). La herencia es autosómica dominante en el 75% de los casos y recesiva en el 25%. Los defectos moleculares más frecuentes son las mutaciones en los genes que codifican la síntesis de la *ankirina* (más del 50% de casos) (Tabla III).

La ausencia de interacciones adecuadas del esqueleto del hematíe con pérdida progresiva de elementos de las capas lipídicas por *microvesiculación* dan lugar a la forma esférica (pérdida de área de superficie sin perder volumen).

Clínicamente la EH puede manifestarse con una gravedad muy variable. Los pacientes afectados pueden permanecer asintomáticos, sin anemia, con hemólisis mínima, detectándose con motivo de estudios familiares o tras presentar una litiasis biliar en la edad adulta (*formas leves*). La forma más frecuente de presentación se detecta en los primeros años de vida con anemia, esplenomegalia e ictericia que, ocasionalmente, requiere alguna transfusión (*formas moderadas*). Muy poco frecuentes son los pacientes con anemia y hemólisis graves, con requerimientos transfusionales frecuentes (*formas graves*). Las formas sintomáticas pueden debutar en el periodo neonatal como enfermedad hemolítica no inmune. Puesto que en el recién nacido con EH las pruebas de fragilidad osmótica y el examen morfológico a menudo no son concluyentes, se aconseja realizar seguimiento, estudio familiar y evaluación posterior de los niños con antecedente de hiperbilirrubinemia y anemia neonatal no inmune.

En la evolución de los pacientes con EH, la anemia puede intensificarse y agravarse por varios motivos. Debido al aumento de actividad de la médula ósea, los niños con EH son muy susceptibles a las *crisis aplásicas*, sobre todo desencadenadas por la infección por parvovirus y a las *crisis hemolíticas* asociadas a otras infecciones víricas. En el curso de la enfermedad, la mitad de los pacientes no esplenectomizados sufren *litiasis biliar* (cálculos de bilirrubinato cálcico).

En la analítica de los pacientes sintomáticos, las tasas de hemoglobina

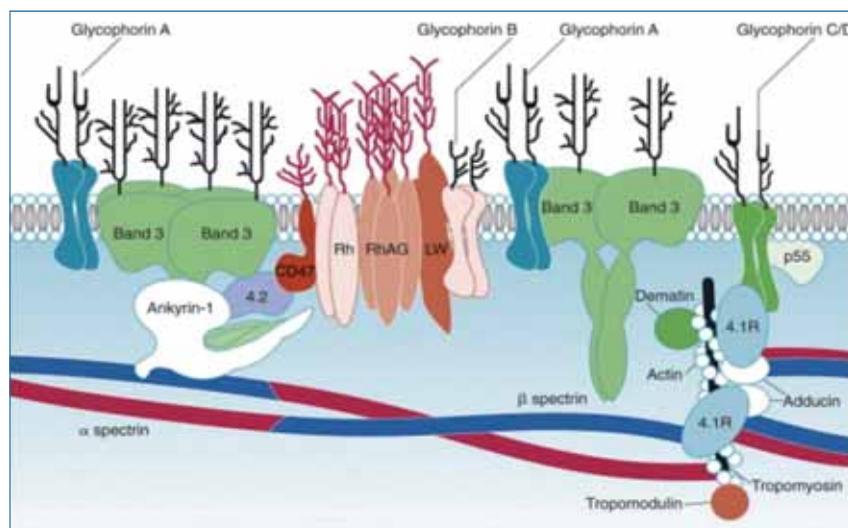


Figura 1. Representación esquemática de la membrana eritrocitaria. Las **proteínas integrales** de la membrana (*banda 3*, las *glicoforinas A, B, C, D y E*, *estomatina* y *proteínas de antígenos del Rh* y *grupos sanguíneos*) atraviesan la capa lipídica. Las **proteínas estructurales** del citoesqueleto recubren la superficie interna (*espectrina*, *actina*, *proteína 4.1*, *ankirina*, *proteína 4.2* y *p55*, *adducina*, *dematina*, *actina*, *tropomiosina* y *tropomodulina*). Las interacciones horizontales y verticales entre las proteínas son imprescindibles para el mantenimiento de la estructura de la membrana. (En: Kliegman: Nelson. Textbook of Pediatrics. 19th ed; 2011).

Tabla III. Proteínas y genes alterados en las anemias hemolíticas por alteraciones de la membrana eritrocitaria

Proteína	Gen	Enfermedad asociada
Ankirina	<i>ANK1</i>	Esferocitosis hereditaria típica
Banda 3	<i>SLC4A1</i>	Esferocitosis hereditaria Ovalocitosis del sudeste asiático Estomatocitosis hereditaria Acantocitosis hereditaria <i>Hydrops fetalis</i> no inmune
α -espectrina	<i>SPTA1</i>	Eliptocitosis hereditaria Piroptocitosis hereditaria Esferocitosis hereditaria <i>Hydrops fetalis</i> no inmune
β -espectrina	<i>SPTB</i>	Esferocitosis hereditaria Eliptocitosis hereditaria Piroptocitosis hereditaria <i>Hydrops fetalis</i> no inmune
Proteína 4.2	<i>EPB42</i>	Esferocitosis hereditaria japonesa
Proteína 4.1	<i>EPB41</i>	Eliptocitosis hereditaria
Glucoforina C	<i>GYPC</i>	Eliptocitosis hereditaria

suelen oscilar entre 6 y 10 g/dl. El volumen corpuscular medio es normal, pero la concentración de hemoglobina corpuscular media suele estar aumentada. En el frotis sanguíneo, se aprecian esferocitos. La fragilidad osmótica está aumentada. Puede completarse el diagnóstico mediante el estudio de las proteínas de membrana de los hematíes y el diagnóstico molecular de las mutaciones genéticas, en laboratorios especializados.

La esplenectomía, por vía laparoscópica, está indicada en las formas moderadas y graves de la enfermedad. Elimina la anemia y la amenaza de las crisis aplásicas, reduce la tasa de reticulocitos y previene los cálculos biliares. Se aconseja realizarla siempre en niños mayores de tres años y, si es posible, después de los 5 a 9 años. Antes de la cirugía, se administran vacunas frente a gérmenes encapsulados y después profilaxis con penicilina hasta la edad adulta. Los riesgos y complicaciones de la esplenectomía incluyen las infecciones graves y la tendencia a la enfermedad tromboembólica por la trombocitosis y otros factores. Hasta la esplenectomía, los niños pueden requerir algunas transfusiones y tratamiento con ácido fólico para evitar la reducción de la eritropoyesis.

Anemias hemolíticas congénitas por trastornos enzimáticos del eritrocito^(1,2,4,8-10)

Las crisis hemolíticas desencadenadas por agentes oxidantes son características del déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenada.

Varios defectos enzimáticos eritrocitarios producen anemias hemolíticas congénitas, siendo los más frecuentes el déficit de *glucosa-6-fosfato deshidrogenasa* y el déficit de *piruvato cinasa* (Fig. 2).

Déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenada

En la ruta metabólica del cortocircuito de las pentosas, se produce nicotinamida adeninucleótido fosfato reducido (NADPH), reacción mediada por la *glucosa-6-fosfato deshidrogenasa* (*G6PD*) (Fig. 2). El NADPH es necesario para mantener el *glutatión reducido*, que protege la hemoglobina de la acción oxidativa del peróxido de hidrógeno. Cuando disminuye el glutatión reducido, la hemoglobina desnaturada precipita (cuerpos de Heinz) y se produce la hemólisis.

Esta deficiencia enzimática tiene una herencia *ligada al cromosoma X*, afecta a más de 200 millones de personas en

el mundo y es un ejemplo de “*polimorfismo equilibrado*”, por la ventaja evolutiva de resistencia al paludismo *falciparum* en las mujeres heterocigotas, que contrarresta el pequeño efecto negativo de los varones hemocigotos afectados. Se ha clonado y secuenciado el gen responsable y están descritas más de 100 variantes enzimáticas distintas.

Clínicamente, el déficit de *G6PD* es responsable de dos síndromes clínicos: una anemia hemolítica episódica intravascular inducida por agentes oxidantes y una anemia hemolítica crónica espontánea no esferocítica.

Las tres variantes más frecuentes de la enzima que dan lugar a *crisis hemolíticas desencadenadas por agentes oxidantes* son la africana, la mediterránea y la oriental. Los síntomas aparecen uno o dos días después de haber ingerido las sustancias oxidantes (aspirina, sulfamidas, primaquina, vitamina K, habas frescas, etc.) o de iniciarse una infección vírica o bacteriana. En las formas graves, la anemia intensa puede poner en peligro la vida. Los *cuerpos de Heinz* aparecen durante las crisis y, como las células que los contienen son eliminadas con rapidez de la circulación, pueden dejar de verse después de 2 ó 3 días. Es frecuente que la primera manifestación de un déficit de *G6PD* sea en forma de ictericia neonatal, más aún si a la madre antes del nacimiento o al recién nacido se les administran fármacos oxidantes.

El diagnóstico depende de la demostración de la disminución de actividad del enzima en los eritrocitos, más evidente después de varias semanas del episodio hemolítico, cuando remite la intensa reticulocitosis, porque las células jóvenes poseen una actividad enzimática mayor.

La mejor medida terapéutica es la prevención de los episodios hemolíticos en los pacientes predispuestos evitando la exposición a agentes oxidantes. La esplenectomía en las formas de hemólisis crónica no está generalmente indicada.

Deficiencia de piruvato cinasa

En la deficiencia de piruvato cinasa (PK) se altera la generación de ATP y los eritrocitos no pueden mantener su contenido de agua y de potasio, se vuelven rígidos y su vida media disminuye. La deficiencia de PK se hereda como un trastorno autosómico recesivo y se debe

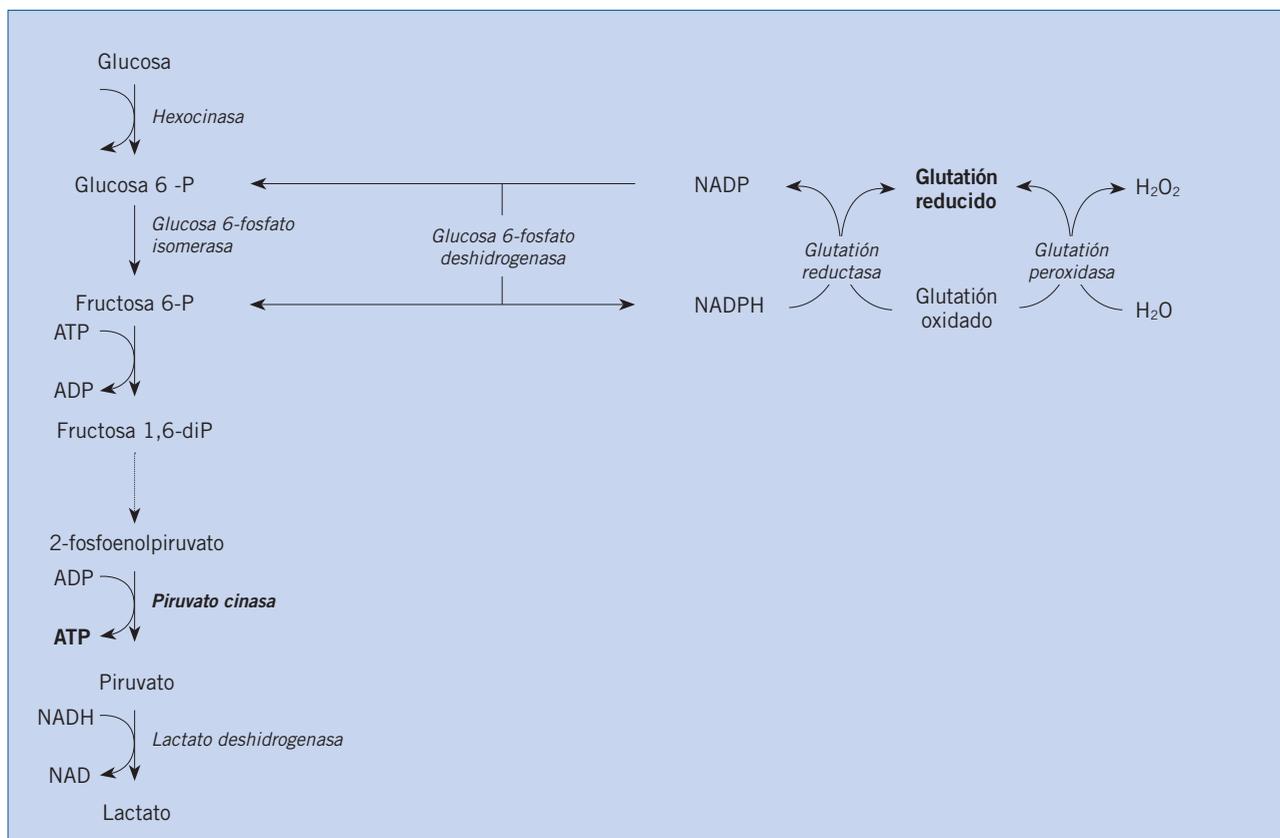


Figura 2. Vías metabólicas intraeritrocitarias. El hematíe necesita energía para mantener sus funciones, siendo la glucosa su único sustrato metabólico. Mediante la glucólisis anaeróbica (vía de Embden-Meyerhof) y el cortocircuito oxidativo de las pentosas, el hematíe obtiene ATP y una serie de productos intermedios imprescindibles.

a mutaciones del gen *PKLR* localizado en el cromosoma 1q12. Las personas homocigotas presentan reducción marcada de la actividad PK en los eritrocitos o la producción de un enzima anormal con actividad disminuida. Generalmente, se asocia a un síndrome hemolítico crónico, con tasas de hemoglobina entre 8 y 12 g/dl, en general sin necesidad de transfusiones. El diagnóstico precisa la demostración de una marcada reducción de la actividad PK eritrocitaria. En estos pacientes está indicada la esplenectomía.

Anemias hemolíticas congénitas por alteraciones de la hemoglobina^(2,4,11-14)

En la talasemia, existe déficit de producción de una de las cadenas de globina; en la drepanocitosis, una sustitución de un aminoácido por otro en la globina.

La hemoglobina A1 del adulto es una hemoproteína tetramérica ($\alpha_2\beta_2$). El gen estructural de la α -globina está duplicado (α_1 y α_2) y se encuentra en el cromosoma 16, por lo que cada célula

diploide contiene 4 copias. Existe un solo gen funcional de la β -globina en el cromosoma 11, por lo que la célula diploide tiene dos genes β (Fig. 3).

Las alteraciones en la síntesis de hemoglobina que dan lugar a anemias hemolíticas congénitas pueden ser de dos tipos: **las talasemias**, por déficit de producción de una de las cadenas de globina, y **las alteraciones estructurales**, por síntesis de cadenas de globina anómala por sustitución de uno o más aminoácidos.

En la actualidad, aproximadamente un 5% de la población mundial es portadora de un gen de la hemoglobina potencialmente patológico. Como los portadores sanos (25% en algunas poblaciones) se encuentran protegidos frente a los efectos mortales del paludismo, estas anemias hereditarias estaban inicialmente confinadas a las regiones tropicales y subtropicales, donde presentan una alta incidencia. El aumento mundial de las migraciones ha introducido las hemoglobinopatías en muchas zonas donde originalmente no eran endémicas.

Talasemias

Son un grupo de enfermedades genéticas, de herencia autosómica recesiva, que se caracterizan por una reducción en la síntesis de uno de los dos tipos de cadenas globínicas, creando un desequilibrio entre ambas, que condiciona la disminución de la vida media del hematíe. Dependiendo del tipo de cadena de globina afectada, se denominan alfa o betatalasemias. El término talasemia se deriva del griego “*talaza*”, que significa mar, debido a la alta frecuencia en los individuos que viven alrededor del Mediterráneo.

Alfatasemias

Se conocen más de 30 mutaciones o deleciones que afectan a uno o a los dos genes de α -globina. Dado que las cadenas alfa son necesarias para la eritropoyesis fetal y la producción de Hb F, las alfatasemias pueden ser sintomáticas intraútero. La presencia de dos genes α condiciona la presencia de las combinaciones genotípicas que se correlacionan con fenotipos clínicos espe-

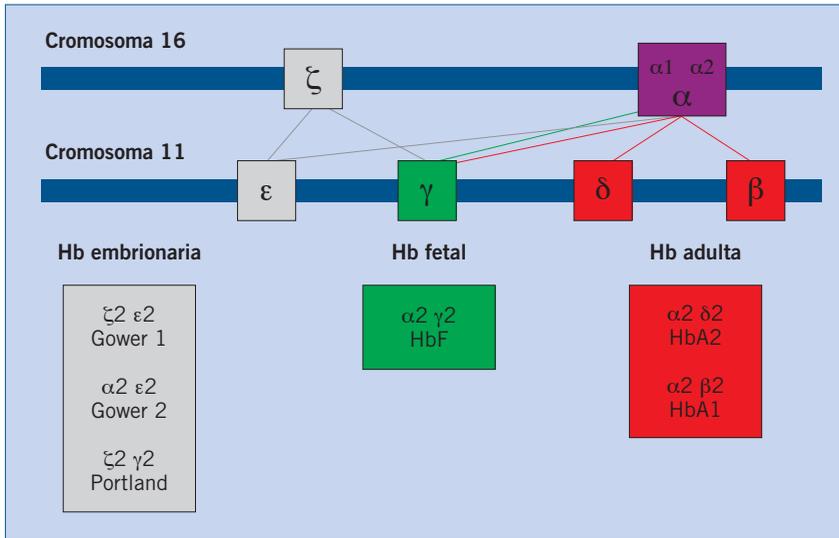


Figura 3. Representación esquemática de los genes de las cadenas de globina que originan la formación de los distintos tipos de hemoglobina. En el cromosoma 16 se codifican las cadenas α (genes $\alpha 1$ y $\alpha 2$) y su variante ontogénica fisiológica, las cadenas ζ . Las cadenas δ , β , variantes embrionarias ϵ y γ y las variantes patológicas se codifican en el cromosoma 11. La hemoglobina fetal es la predominante desde las 8 semanas de vida embrionaria hasta el segundo mes de vida posnatal.

cíficos dependiendo de la capacidad de síntesis de cadenas (Tabla IV): deleción de los cuatro genes: ($--/--$) (*Hydrops fetalis*). Deleción de tres genes: ($--/-\alpha$) [*enfermedad de la HbH* ($\beta 4$)]. Deleción de dos genes: ($-\alpha/-\alpha$) o ($--/\alpha\alpha$) (*talasemia α menor*). Deleción de un solo gen: ($-\alpha/\alpha\alpha$) (*portadores silentes*).

Betatalasemias

Se conocen más de 200 mutaciones que afectan al gen de la β -globina, algunas condicionan imposibilidad de producir cadenas β (β^0) y otras, reducción en su síntesis (β^+). Las betatalasemias también incluyen cuatro fenotipos clínicos de intensidad creciente (Tabla IV) que no se correlacionan con el número de genes afectados.

En la *β talasemia maior*, la anemia es grave, con dependencia transfusional, y corresponden a pacientes homocigotos con genotipos β^0/β^0 y β^+/β^0 . Se produce un exceso de cadenas de globina α , se forman tetrámeros de globina α ($\alpha 4$) que alteran las interacciones de la membrana del hematíe, acortando la vida media eritrocitaria. Las cadenas de globina γ y δ se forman en cantidades superiores a las normales, con **aumento de Hb F y Hb A2**. En la médula ósea, las mutaciones talasémicas condicionan interrupción de la maduración eritroide

(*eritropoyesis ineficaz*); por lo que, a pesar de una médula ósea hiperactiva y focos de eritropoyesis extramedular, el paciente no consigue una adecuada respuesta reticulocitaria (menor al 8%) y la anemia es grave. Durante los primeros meses de edad, en los que la hemoglobina predominante es la Hb F, los lactantes pueden estar asintomáticos. Los hallazgos clásicos, como la facies típica (por expansión del diploe maxilar y frontal), las fracturas patológicas, el retraso de crecimiento y la hepatoesplenomegalia masiva se aprecian en países en vías de desarrollo. La palidez, la ictericia y la hemosiderosis son responsables de la coloración pardo-verdosa de la piel. Con el tratamiento transfusional, frecuentemente al menos mensual, muchas de esas características son menos graves. Sin embargo, la terapia transfusional crónica y el aumento de absorción de hierro intestinal complica con **hemosiderosis** la evolución (endocrinopatías, disfunción cardíaca y hepática). El aumento de hierro sérico no unido a la transferrina (hierro lábil o NTBI) es el que produce las lesiones que deben tratar de evitarse mediante quelación (desferroxamina, deferiprona y deferasirox). La esplenectomía se realiza cuando existe hiperesplenismo. El aporte de ácido fólico previene la

anemia megaloblástica. El trasplante de médula ósea de hermano HLA compatible en niños menores de 15 años sin hemosiderosis es curativo.

En la *β talasemia intermedia* la anemia es menos intensa. Los niños con *β talasemia menor* son, a menudo, diagnosticados de ferropenia por la microcitosis e hipocromía detectada en los análisis, que es la única manifestación. Tras el tratamiento con hierro, persisten las alteraciones y son diagnósticas las determinaciones de Hb A2 y Hb F, que se encuentran elevadas. Las *formas silentes de β talasemia* son identificadas en los estudios genéticos familiares (Tabla IV).

Alteraciones estructurales de la hemoglobina

Existen variadas clases de mutaciones puntuales que originan síntesis de cadenas de globina anómala que dan lugar a formas de hemoglobina distinta a la normal (Hb S, Hb C, Hb E, Hb D), pero, por su frecuencia e importancia, destaca la drepanocitosis.

Anemia falciforme. Drepanocitosis

Es una enfermedad autosómica recesiva caracterizada por la presencia de hemoglobina S (Hb S) en el hematíe. La Hb S es el resultado del cambio de un ácido glutámico por valina en la cadena de β -globina. Los enfermos pueden ser homocigotos (Hb SS) o dobles heterocigotos (heterocigotos compuestos) cuando presentan en un alelo el gen anormal de la Hb S y, en el otro alelo, otro gen anormal que afecta a la cadena de β -globina estructural o talasémico (Hb SC, Hb S/ β^0 talasemia, Hb S/ β^+ talasemia). Las formas graves corresponden a los genotipos Hb SS y Hb S/ β^0 talasemia. Los heterocigotos, con rasgo drepanocítico (Hb AS), son portadores asintomáticos.

La Hb S se caracteriza por polimerizarse con la desoxigenación, lo que altera su solubilidad y distorsiona al hematíe, que se hace rígido, adoptando la forma de hoz (*falciformación*), lo que impide su circulación por la red microvascular (*vasooclusión*) y favorece su destrucción (*anemia hemolítica*). El exceso de hematíes falciformes sobrepasa la capacidad de filtro esplénico que, junto con el bloqueo del sistema mononuclear fagocítico, por la hiperhemólisis y los infartos esplénicos, acaban inter-

Tabla IV. Cuadro resumen de los síndromes talasémicos

Trastorno	Anomalía genética	Fenotipo clínico
β-talasemia		
Talasemia <i>maior</i> (anemia de Cooley)	Homocigotos β^0/β^0 y β^+/ β^0	Hemólisis y anemia grave, eritropoyesis ineficaz, dependencia de transfusiones, sobrecarga férrica
Talasemia intermedia	Heterocigotos compuestos β^0/β^+ y $\beta^0/\beta^{\text{variante}}$	Hemólisis moderada, anemia intensa en ocasiones dependiente de transfusiones, sobrecarga férrica
Talasemia <i>minor</i> (rasgo)	Heterocigotos β^0/β o β^+/β	Microcitosis, anemia leve
α-talasemia		
Portador silente	($-\alpha/\alpha\alpha$)	Asintomático con hemograma normal
Rasgo de α -talasemia	($-\alpha/-\alpha$) o ($--/\alpha\alpha$)	Microcitosis y anemia leve
Hemoglobina H	($--/-\alpha$)	Anemia hemolítica crónica no dependiente de transfusiones Cuerpos de Heinz HbH (β_4) 40% y HbA1 un 60%
Hidropesía fetal	($--/--$)	Anemia grave, insuficiencia cardiaca fetal con anasarca intrauterina, muerte en el útero o al nacimiento Solo producen HbH (β_4) o Hb Bart (γ_4)

Tomado, con modificaciones, de: Andreoli T, Carpenter C, et al. *Andreoli and Carpenter's Cecil Essentials of Medicine*. 7th ed. Philadelphia: Saunders; 2007.

firiendo la actividad inmunológica del bazo (*asplenia funcional*), incrementándose la susceptibilidad a infecciones.

Los pacientes se hacen sintomáticos a partir de los 4-6 meses, cuando disminuyen los niveles de Hb F. Clínicamente, se caracteriza por un estado de anemia hemolítica crónica con tasas de hemoglobina entre 6 y 9 g/dl, que no es dependiente de transfusiones rutinarias, con la morfología falciforme característica, sobre el que presentan, con una frecuencia e intensidad variables, diversos tipos de crisis o complicaciones. Las **crisis dolorosas vasooclusivas** son las más frecuentes. Son crisis dolorosas que pueden afectar a extremidades (dactilitis) y a cualquier órgano o víscera, pueden ir acompañadas de fiebre y precisan tratamiento analgésico (a veces, mórficos) y antibiótico. Las **crisis de dolor abdominal** pueden hacer pensar en abdomen agudo quirúrgico y, en general, deben tratarse con medidas conservadoras. Los **episodios febriles** pueden deberse a infecciones graves por gérmenes encapsulados (neumococo, *Haemophilus influenzae* y *Salmonella*). Se aconseja prevenirlas mediante la administración de vacunas y también de penicilina oral durante los primeros 3-5 años de vida. Las **crisis de anemia aguda** con tasas de hemoglobinas inferiores a 6 g/dl pueden aparecer como consecuencia de un **secuestro esplénico**, con aumento agudo de tamaño del bazo, signos de hipovolemia, aumento de reticulocitos y

descenso de la hemoglobina y plaquetas. El tratamiento consiste en reposición hidroelectrolítica y transfusión. La anemia aguda que requiera transfusión también puede deberse a una **crisis aplásica** producida por infección por parvovirus. El **síndrome torácico agudo** es una complicación grave. Cursa con fiebre, tos, disnea, dolor y prueba de un nuevo infiltrado en la radiografía de tórax. El tratamiento incluye transfusiones y, en casos graves, exanguinotransfusión. Los **infartos cerebrales** pueden afectar a algunos pacientes de forma sintomática (8-10%) o de forma asintomática (20%). A partir de los tres años de edad, se recomiendan exploraciones seriadas con Doppler transcraneal para evaluar el riesgo de ictus y prevenirlo con transfusiones, para mantener tasas de HbS <30%. El **priapismo** es frecuente en niños mayores y, en ocasiones, si no cede con medidas generales y analgesia, pueden precisar transfusión.

Además del tratamiento de las complicaciones descritas, actualmente en los niños con drepanocitosis se valora el tratamiento con **hidroxiurea** (eleva los valores de HbF y reduce las crisis vasooclusivas y el síndrome torácico) y el **trasplante de médula ósea** en pacientes con complicaciones graves que dispongan de un donante familiar.

Diagnóstico en hemoglobinopatías

Cuando por la clínica o los hallazgos analíticos se sospecha una hemoglobi-

nopatía, se indica la realización de técnicas de **electroforesis de hemoglobinas y cromatografía líquida de alta resolución**, capaces de detectar la presencia y cuantificación de los distintos tipos de hemoglobinas. El **cribado neonatal** para drepanocitosis ya se realiza en algunas comunidades autónomas con altas tasas de inmigración. En la actualidad, están disponibles para el **diagnóstico clínico, el diagnóstico prenatal y consejo genético las determinaciones genéticas** mediante técnicas de biología molecular.

Anemias hemolíticas adquiridas^(1,5,8,15,16)

La anemia hemolítica autoinmune presenta la prueba de Coombs directa positiva y se manifiesta por un síndrome hemolítico agudo.

Anemias hemolíticas adquiridas inmunitarias

En ellas, se produce una lesión de la membrana por anticuerpos de naturaleza IgG (que, preferentemente, actúa a $\geq 37^\circ\text{C}$ de temperatura) o IgM (más activos a temperaturas frías) con o sin la activación del complemento. El diagnóstico se establece por una **prueba de antiglobulina directa (test de Coombs) positiva**, que detecta el revestimiento de inmunoglobulinas o componentes del complemento en la superficie del hematíe.

La más importante en Pediatría es la enfermedad hemolítica neonatal por mecanismo isoimmune por paso trans-

placentario de anticuerpos maternos activos frente a los eritrocitos del feto.

En las anemias hemolíticas autoinmunes por anticuerpos calientes, los anticuerpos, habitualmente IgG, reaccionan contra antígenos comunes de la membrana del hematíe, como las proteínas Rh. La mayoría son idiopáticas, sin causa subyacente y, más raramente, secundarias a enfermedades autoinmunes, síndromes linfoproliferativos o tumores. Clínicamente, se presentan, precedidas de una infección generalmente viral, como un síndrome hemolítico agudo (palidez, ictericia, fiebre y hemoglobiuria). En la analítica, se aprecia anemia intensa, esferocitosis y reticulocitosis. El recuento de plaquetas habitualmente es normal, salvo que asocie púrpura trombopénica inmunitaria (síndrome de Evans). La mayoría de las formas idiopáticas responden bien a la corticoterapia, siendo el pronóstico favorable. En las formas secundarias, el pronóstico depende de la enfermedad primaria.

En las anemias hemolíticas autoinmunes por anticuerpos fríos (aglutininas frías), los anticuerpos de tipo IgM reaccionan contra el sistema antigénico eritrocitario I/i. Hay formas primarias y secundarias a infecciones por *Mycoplasma* y Epstein-Barr, fundamentalmente. Se manifiestan por un síndrome hemolítico agudo menos sensible a los corticoides pero, generalmente, autolimitado y prevenible, evitando la exposición al frío. Una forma especial es la hemoglobiuria paroxística por frío, en la que la hemolisina de Donal-Landsteiner (IgG que reacciona a bajas temperaturas) fija grandes cantidades de complemento a temperaturas frías y los eritrocitos se hemolizan cuando la temperatura aumenta.

El mecanismo de hemólisis de las anemias hemolíticas inmunes desencadenadas por medicamentos puede ser por mecanismo de hapteno, formación de complejos inmunes o un verdadero mecanismo autoinmune.

Anemias hemolíticas adquiridas no inmunitarias

Dentro de las anemias hemolíticas de causa mecánica en niños, destaca la microangiopática del síndrome hemolítico-urémico, la coagulación intravascular diseminada, portadores de válvulas cardíacas mecánicas y hemangiomas gi-

gantes. Se caracterizan por el hallazgo de esquistocitos (hematíes fragmentados) en las extensiones de sangre.

Infecciones como la malaria, quemaduras graves y agentes tóxicos, como el arsénico o agentes oxidantes, pueden producir cuadros hemolíticos.

Bibliografía

Los asteriscos reflejan el interés del artículo a juicio del autor.

- 1.*** Ortega JJ. Anemias hemolíticas. *An Pediatr Contin*. 2004; 2(1): 12-21.
- 2.** Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, et al. eds. *Nelson. Tratado de Pediatría*. 18ª ed. Barcelona: Elsevier; 2009.
- 3.** Sandoval C. Approach to the child with anemia. *UpToDate* v. 19.3. [actualizado el 6/07/2011; consultado el 14/12/2011]. Disponible en: www.uptodate.com.
- 4.** Arias Álvarez MA. Anemias en la infancia y otros trastornos eritrocitarios. En: Del Pozo Machuca J, Redondo Romero A, et al., eds. *Tratado de Pediatría Extrahospitalaria*. Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria. 2ª edición. Madrid: Ergon, SA; 2011.
- 5.** Brugnara C, Oski FA, Nathan DG. Diagnosis approach to the anemia patient. En: Orkin SH, Nathan DG, et al., eds. *Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood*. 7th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009. p. 455-66.
- 6.** Hernández Merino A. Anemias en la infancia y adolescencia. *Pediatr Integral*. 2008; XII(5): 445-52.
- 7.** Grace RF, Lux SE. Disorders of the red cell membrana. En: Orkin SH, Nathan DG, et al., eds. *Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood*. 7th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009. p. 657-847.
- 8.*** Recht M. Overview of hemolytic anemias in children. *UpToDate* v. 19.3. [Actualizado el 3/10/2011; consultado el 10/12/2011]. Disponible en: www.uptodate.com.
- 9.** Luzzatto L, Poggi V. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. En: Orkin SH, Nathan DG, et al., eds. *Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood*. 7th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009. p. 883-907.
- 10.** Mentzer WC Jr. Pyruvate kinase deficiency and disorders of glycolysis. En: Orkin SH, Nathan DG, et al., eds. *Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood*. 7th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009. p. 839-82.
- 11.*** Cunningham MJ, Sankaran VG, Nathan DG, Orkin SH. The thalassemias. En: Orkin SH, Nathan DG, et al., eds. *Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood*. 7th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009. p. 1015-106.
- 12.** Cervera Bravo A, Cela de Julián E. Anemia falciforme. Manejo en Atención Primaria.

Rev Pediatr Aten Primaria. 2007; 9: 649-68.

- 13.*** Cela E, Cervera A, et al. Guía de práctica clínica sobre enfermedad de células falciformes. Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátrica SEHOP-2010. Edición 2010. Disponible en: www.SEHOP.org.
- 14.** Dulin E, Cantalejo MA, Cela ME, Galarón P. Detección precoz neonatal de anemia falciforme y otras hemoglobinopatías en la Comunidad Autónoma de Madrid. *An Pediatr*. 2003; 58: 146-55.
- 15.** Wendell F. Immune mediated hemolytic anemia. *Hematology Educational Book*. ASH; 2004.
- 16.*** Aladjidi N, Leverger G, Leblanc T, et al. New insights into childhood autoimmune hemolytic anemia: a French national observational study of 265 children. *Haematological*. 2011; 96(5): 655-63.

Bibliografía recomendada

– Ortega JJ. Anemias hemolíticas. *An Pediatr Contin*. 2004; 2(1): 12-21.

Didáctica actualización de las anemias hemolíticas, realizada por uno de los pioneros de la Oncohematología en nuestro país.

– Recht M. Overview of hemolytic anemias in children. *UpToDate* v. 19.3. [Actualizado el 3/10/2011; consultado el 10/12/2011]. Disponible en: www.uptodate.com.

Una muy interesante actualización de las anemias hemolíticas en la infancia. Al tratarse de una publicación electrónica, de una forma muy ágil se enlaza con temas relacionados. Se actualiza al menos 1 vez al año, en inglés.

– Cunningham MJ, Sankaran VG, Nathan DG, Orkin SH. The thalassemias. En: Orkin SH, Nathan DG, et al., eds. *Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood*. 7th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009. p. 1015-106.

Exhaustiva revisión sobre los aspectos genéticos y clínicos de las talasemias.

– Cela E, Cervera A, et al. Guía de práctica clínica sobre enfermedad de células falciformes. Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátrica SEHOP-2010. Edición 2010. Disponible en: www.SEHOP.org.

Imprescindible guía clínica para el médico que atiende a pacientes con drepanocitosis. Contiene todos los aspectos asistenciales, información para familias y hoja informativa para llevar a Urgencias a los niños.

– Aladjidi N, Leverger G, Leblanc T, et al. New insights into childhood autoimmune hemolytic anemia: a French national observational study of 265 children. *Haematological*. 2011; 96(5): 655-63.

Importante estudio multicéntrico francés donde se describen las formas de presentación y evolución de 256 casos de anemia hemolítica autoinmune en la infancia. Los autores concluyen que la buena evolución de los pacientes es lo más frecuente, salvo que se asocie una enfermedad autoinmune de base.

Caso clínico

Paciente varón que consulta a su pediatra de Centro de Salud a los dos años de edad por palidez cutánea, ictericia y orinas más oscuras coincidiendo con las infecciones respiratorias.

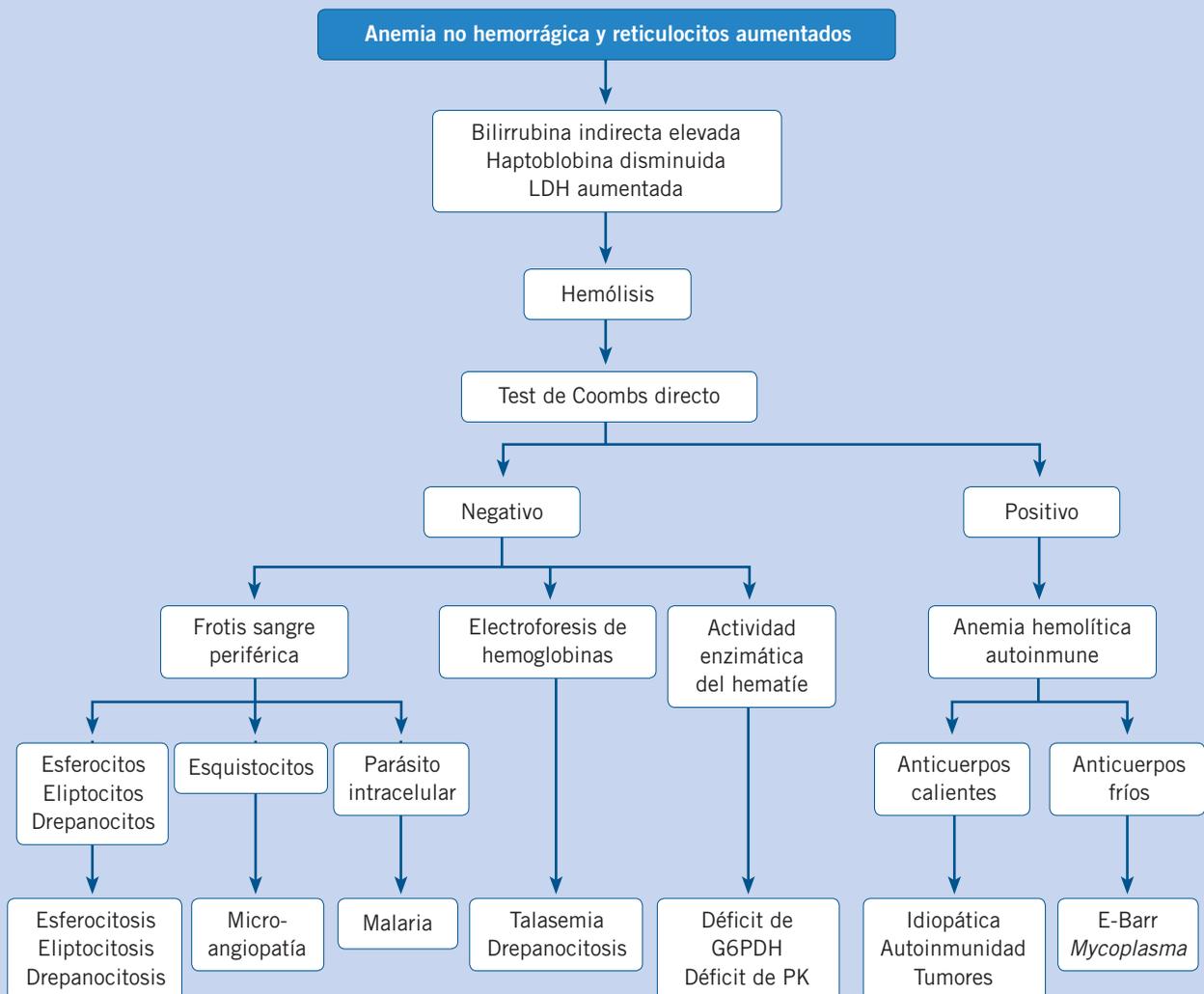
En los antecedentes familiares, destaca la presencia en el padre de esferocitosis hereditaria y esplenectomía a los 12 años de edad. Abuelo paterno: esferocitosis hereditaria y litiasis biliar intervenida. Dos tíos paternos y tres primos paternos afectados de esferocitosis hereditaria.

Antecedentes personales: primero y único de la serie. Embarazo normal, parto a las 40 semanas de gestación,

eutócico, cefálico, espontáneo. Ictericia neonatal que precisó fototerapia durante 4 días. Lactancia mixta desde el nacimiento con introducción sin incidencia de alimentación complementaria. Desarrollo psicomotor normal. Vacunación correcta. En la anamnesis dirigida, la madre refiere color de la orina desde lactante como el té, siendo más oscura cuando coincide una infección.

En la exploración física, destaca la presencia de palidez de mucosas, subictericia conjuntival y esplenomegalia de 3,5 cm.

Algoritmo diagnóstico en anemias hemolíticas en la infancia



G6PDH: glucosa-6-fosfato deshidrogenada; PK: piruvato cinasa.

Fisiopatología y trastornos de la coagulación hereditarios más frecuentes



A. Cervera Bravo

Servicio de Pediatría del Hospital de Móstoles. Madrid

Resumen

Se explican las bases fisiológicas de la coagulación, comentando tanto el modelo clásico de cascada de la coagulación, útil para entender los resultados de las pruebas de cribado coagulación, como el modelo más actual basado en la célula, que se ajusta mejor a lo que ocurre *in vivo*. Se habla de los trastornos de coagulación hereditarios más frecuentes: La enfermedad de von Willebrand (EVW) y la hemofilia A (déficit del factor VIII) y B (déficit del factor IX). La EVW se debe a la disminución cualitativa o cuantitativa de la actividad del factor de von Willebrand, produce clínica de hemorragia mucocutánea y tiene, generalmente, herencia autosómica dominante. Se destaca la importancia de la clínica de sangrado para el diagnóstico y se muestran las pruebas de laboratorio para diferenciar los distintos subtipos y el tratamiento más adecuado en los mismos. La hemofilia A o B tiene herencia recesiva ligada a X y hay un 30% de mutaciones *de novo*. La gravedad de la clínica se correlaciona con los niveles del factor. Se expone cómo se realiza el diagnóstico, el consejo genético y el tratamiento actual con factor VIII o IX.

Abstract

Physiology basis of coagulation is expounded. Both classic "cascade" model that better explains the results of coagulation screening tests, and actual cell-based model that adjusts better to what occurs "in vivo" are remarked. The most frequent inherited coagulation disorders are commented: Von Willebrand disease (VWD), hemophilia A (factor VIII deficiency) and hemophilia B (factor IX deficiency). VWD is characterized by a qualitative or quantitative decrease of the von Willebrand factor activity, produces mucocutaneous bleeding and usually has autosomal dominant inheritance. The importance of the bleeding symptoms for its diagnosis is emphasized. Laboratory work up to differentiate the distinct subtypes and their most adequate treatment are shown. Hemophilia A or B has X-linked recessive inheritance and there is a 30% of "de novo" mutations. Clinical severity correlates with factor levels. Diagnosis, genetic counseling and present treatment with factors are exposed.

Palabras clave: Coagulación de la sangre; Enfermedades de von Willebrand; Hemofilia A; Hemofilia B.

Key words: Blood coagulation; Von Willebrand diseases; Hemophilia A; Hemophilia B.

Pediatr Integral 2012; XVI(5): 387-398

Fisiología de la hemostasia y de la coagulación

La hemostasia es el mecanismo que se pone en marcha tras una lesión vascular para impedir la hemorragia y que incluye una respuesta vascular (vasoconstricción y activación de la coagulación),

otra celular (adherencia y agregación plaquetaria) y un componente plasmático (factores de la coagulación) que, finalmente, llevan a la producción y estabilización de un coágulo de fibrina. Existe un mecanismo regulador que limita la coagulación al lecho afectado (anticoagulantes)

y, finalmente, se restablece la permeabilidad del vaso sanguíneo por medio de la fibrinólisis y la cicatrización vascular. Si la coagulación es defectuosa, se producirá una hemorragia. Si es excesiva porque fallan los mecanismos reguladores, se producirá una trombosis.

Tras la lesión vascular, se produce una vasoconstricción y el flujo de sangre queda expuesto a la matriz subendotelial. El factor de von Willebrand (FVW) producido por las células endoteliales o el que fluye por el plasma, unido al factor VIII (FVIII), entra en contacto con las proteínas de la matriz subendotelial, cambia su conformación y proporciona el pegamento al que se unen las plaquetas por medio de un receptor para el mismo (adherencia plaquetaria). Una vez adheridas, las plaquetas se activan y liberan unos gránulos (ADP, tromboxano A2, etc.), que aumentan el coágulo por medio de la interacción plaquetaria (agregación plaquetaria) y atraen otras plaquetas hacia el coágulo plaquetario. Los fosfolípidos de la membrana plaquetaria se exteriorizan e interaccionan con los complejos X-asa y protrombinasa donde actúan como cofactores el FVIII de la coagulación y el factor V (FV), respectivamente, regulando la velocidad del proceso de coagulación, que precisa de esa superficie fosfolípida para su correcto funcionamiento (Fig. 1). A su vez, la lesión vascular libera el factor tisular y altera la superficie vascular, iniciándose la cascada de la coagulación y la formación final del coágulo de fibrina^(1,2). Unos factores de la coagulación circulan por el plasma como proteínas precursoras inactivas, llamadas zimógenos. Al iniciarse la coagulación, los zimógenos se activan y, a su vez, activan a otros, en una reacción en cadena, en la que otros factores de la coagulación actúan como cofactores, catalizando esas reacciones hasta que, finalmente, el fibrinógeno se transforma en fibrina, formando el coágulo. Este se retrae y estabiliza por medio del factor XIII (FXIII) (Fig. 1). Las plaquetas proporcionan la superficie en la que se producen las reacciones de los factores de la coagulación, forman un tapón en el lugar del daño vascular y se contraen para limitar el tamaño del coágulo.

El modelo clásico de coagulación que separa las vías intrínseca (activada por factores de contacto) y extrínseca (mediada por el factor tisular) es útil desde el punto de vista didáctico y para valorar los resultados de los estudios de laboratorio (Fig. 1). Sin embargo, *in vivo*, la realidad es más compleja y ambos procesos están imbricados: el factor VII

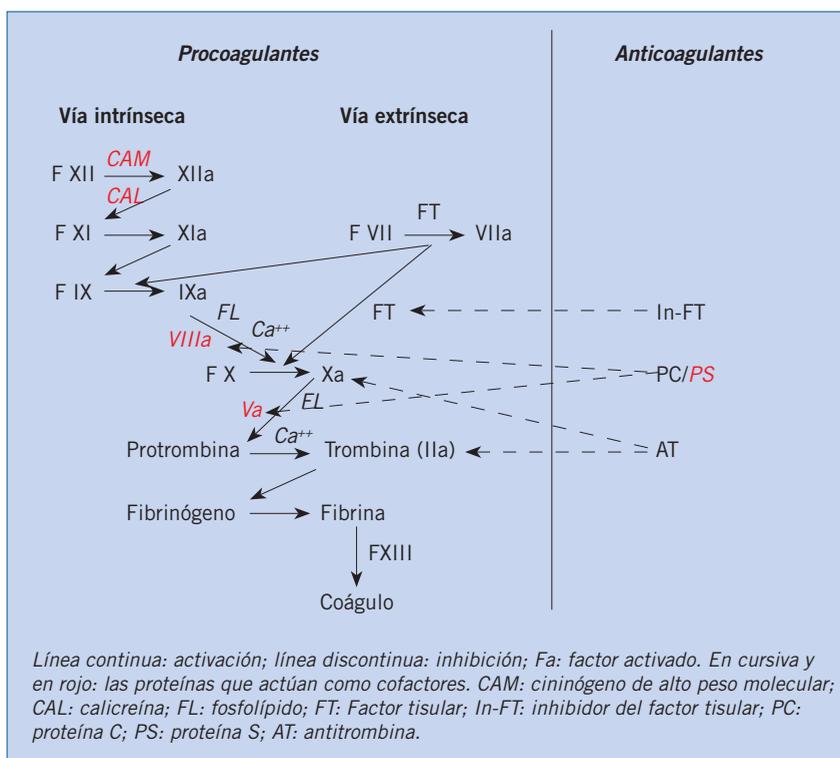


Figura 1. Cascada de la coagulación sanguínea.

activado (FVIIa) por el factor tisular, no sólo activa el factor X (FX), sino también el factor IX (FIX). El FXa puede activar tanto el FVIII como el FV. Además, en el modelo actual de la coagulación basado en la célula, la trombina juega un papel fundamental, amplificando todo el proceso. Según este modelo, la coagulación podría esquematizarse en tres estadios⁽³⁾:

1. Iniciación: en la superficie de la célula portadora del factor tisular (FT).
2. Amplificación: activación de las plaquetas y de los cofactores, para poder generar mayores cantidades de trombina.
3. Propagación: generación de grandes cantidades de trombina en la superficie plaquetar.

La generación de trombina, no sólo ayuda a producir una pequeña cantidad inicial de fibrina por la acción del FVIIa-FT (vía extrínseca) sino que, además, amplifica y propaga la coagulación, activando las plaquetas, que son las que proporcionan la superficie sobre la que se desencadena la vía intrínseca de la coagulación *in vivo*⁽³⁾ y activando, además, los factores XI, VIII, V, y XIII (Fig. 2). Eso explica que el déficit del factor XI tenga relevancia clínica⁽⁴⁾ y, en cambio, no la

tenga el déficit de los factores de contacto; también, justifica que los hemofílicos sangren, a pesar de la pequeña formación inicial de trombina y fibrina desde la vía extrínseca, porque en ellos no se produciría esa amplificación⁽³⁾. Además, la trombina, al unirse a la trombomodulina, su receptor endotelial, actúa como anticoagulante, activando la proteína C. De ese modo, cuando la trombina no encuentra un endotelio dañado, cambia su función y actúa como anticoagulante, impidiendo así la formación de coágulos.

La coagulación está regulada por anticoagulantes naturales: la proteína C y la proteína S (que actúa como cofactor) que inactivan el FVIII y FV; la antitrombina, que inhibe principalmente al FXa y la trombina y, en menor grado, los factores IXa, XIa y XIIa; y el inhibidor del factor tisular (Fig. 1). Finalmente, la restauración de la permeabilidad vascular se establece por la fibrinólisis: la plasmina, proteína final de la vía fibrinolítica, degrada la fibrina, apareciendo los productos de degradación de la fibrina (PDF) y los dímeros-D. La generación de la plasmina desde el plasminógeno está estimulada por el activador tisular del plasminógeno y la reacción está limitada

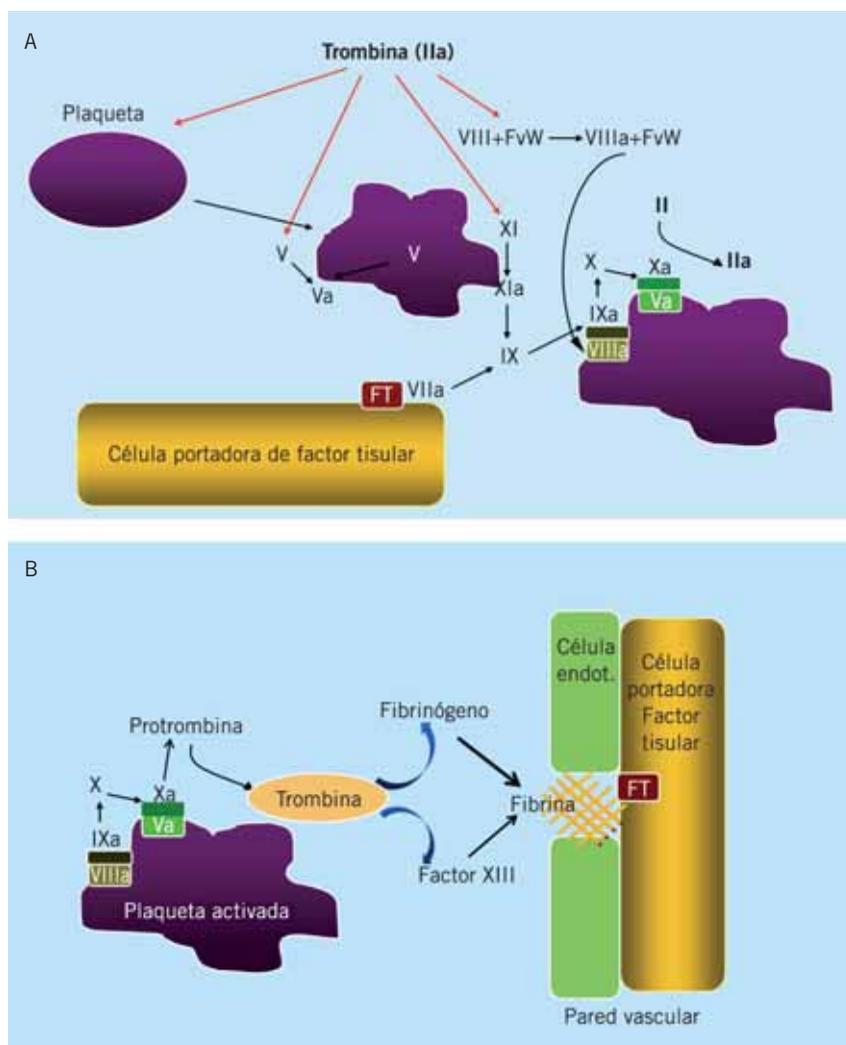


Figura 2. Modelo celular de la vía intrínseca de la coagulación *in vivo*. A) La trombina inicial, formada por la vía extrínseca, activa las plaquetas que, tras el daño vascular, se ponen en contacto con las células portadoras del factor tisular y proporcionan la superficie celular sobre la que se desencadena esta vía. La trombina activa, además, los factores V, XI y VIII. El factor VIIa contribuye activando el factor IX. B) El fibrinógeno es transformado por acción de la trombina en fibrina, que se estabiliza por el factor XIII, reparando el daño vascular. Los factores VIIIa-IXa forman el complejo X-asa (en marrón) y los factores Xa-Va forman el complejo protrombinasa (en verde).

por el inhibidor del activador del plasminógeno (IAP), por la α_2 -antiplasmina y por el inhibidor de la fibrinólisis activable por trombina (a través del complejo trombina-trombomodulina), que actúan a nivel más distal^(1,2) (Fig. 3).

Algunas proteínas de la coagulación son vitamina K-dependientes: los factores procoagulantes II (protrombina), VII, IX y X y las proteínas anticoagulantes C y S. Todas ellas comparten un residuo, el ácido γ -carboxiglutámico, producido por acción de la vitamina K, que les permite unirse a iones de cal-

cio y, como resultado, unirse a vesículas compuestas de fosfolípidos o a receptores específicos⁽²⁾.

Trastornos hereditarios de la coagulación más frecuentes

Los trastornos de la coagulación más frecuentes son la enfermedad de von Willebrand, la hemofilia A y la hemofilia B, que son las que cursan con clínica más importante en la infancia. La mayoría de los trastornos graves se manifiestan en el periodo neonatal o en la primera infancia.

Enfermedad de von Willebrand (EVW)

Es la causa congénita más común de diátesis hemorrágica originada por la deficiencia cualitativa o cuantitativa del factor de von Willebrand (FVW). Tiene herencia autosómica dominante y, más infrecuentemente, recesiva.

La prevalencia en la población es del 1%⁽⁵⁻⁷⁾, aunque la enfermedad sintomática es menos frecuente, del 0,11% en estudios de Atención Primaria⁽⁷⁾. Existe un trastorno cuantitativo o cualitativo del FVW, proteína multimérica sintetizada en megacariocitos y células endoteliales, que cumple dos funciones: 1) promover la adhesión y agregación plaquetaria y su unión al colágeno en los lugares de daño endotelial; 2) actuar como transportador del FVIII, estabilizándolo y prolongando su vida media. El gen de la proteína se encuentra en el brazo corto del cromosoma 12. La proteína que circula en el plasma lo hace con una masa molecular que oscila entre 500-20.000 kDa, según el grado de multimerización de las subunidades. Los multímeros de peso molecular más alto son los que tienen mayor funcionalidad hemostática^(5,6).

Clasificación⁽⁵⁻⁷⁾

Hay varios tipos de EVW según el grado y alteración cualitativa o cuantitativa del factor.

La clasificación de los diferentes tipos y su prevalencia se muestran en la tabla I.

- **Tipo 1:** es el más frecuente, producido por un déficit *cuantitativo* parcial del FVW, debido a mutaciones del gen que conllevan una menor síntesis o un mayor aclaramiento del factor, aunque también podría ser consecuencia de afectación de otros genes que regularán la síntesis del FVW. Es autosómica dominante, pero con gran variabilidad en la penetrancia y expresión clínica.
- **Tipo 2:** se caracteriza por alteraciones *cualitativas* del FVW. Se subdivide en 4 subtipos: el **tipo 2A** tiene un menor número de multímeros de intermedio y alto peso molecular del FVW, que son los más funcionales. Eso ocurre por incapacidad

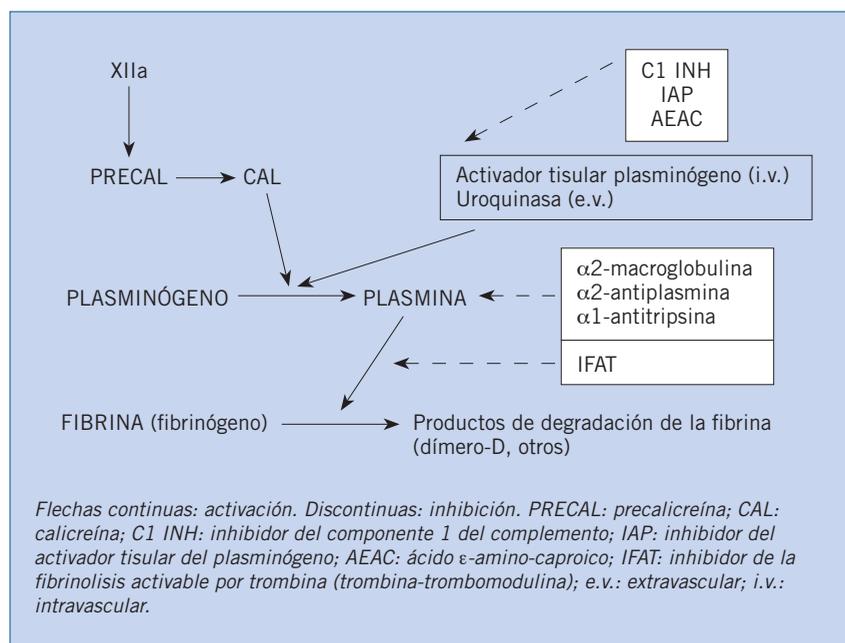


Figura 3. Sistema fibrinolítico.

inherente para formar dichos multímeros, o porque son más susceptibles a la proteólisis inducida por la enzima ADAMS13. En el tipo 2B, el FVW se une con mayor afinidad a la glicoproteína plaquetaria Ib (GPIb), receptor plaquetario del FVW, produciendo una disminución de los multímeros de alto peso molecular y mayor agregación plaquetaria con trombocitopenia en algunos pacientes. El tipo 2M es raro y se caracteriza porque el FVW tiene menor capacidad de unión a la GPIb. Los multímeros están presentes pero no son funcionales. El tipo 2N es una alteración poco frecuente; la

mutación del gen de FVW afecta al lugar de unión del factor VIII, por lo que la función hemostásica del FVW está conservada, pero existe una disminución del factor VIII (5-15% de lo normal) que, al no estar unido al FVW, se cataboliza más rápidamente. Puede confundirse con la hemofilia A.

- **Tipo 3:** es una forma grave, con afectación de los dos alelos del gen del FVW, con niveles muy bajos o indetectables de FVW. Eso, a su vez, produce una disminución severa del factor VIII. Los padres pueden tener EVW tipo 1 o pueden ser heterocigotos para un alelo nulo que sólo se

manifieste en situación de homocigosis o doble heterocigosis⁽⁴⁾.

La herencia, en general, es autosómica dominante, salvo en el tipo 2N, el tipo 3 y algunos casos de otros subtipos, que son autosómicos recesivos (Tabla I).

Clínica⁽⁵⁻⁸⁾

La EVW produce clínica de hemorragia mucocutánea exclusiva, salvo los tipos 2N y 3 en los que puede sumarse sangrado en tejidos blandos y profundos.

La EVW de tipo 1 puede pasar bastante desapercibida, ya que, en muchos pacientes, es una enfermedad leve que, produce pocos síntomas de sangrado o estos pasan desapercibidos (menorragias, etc.). Cuando dan clínica, ésta es de hemorragia mucocutánea: facilidad de sangrado cutáneo con petequias o equimosis, hemorragias prolongadas de mucosas orofaríngea (epistaxis, hemorragias gingivales o tras extracción dentaria, etc.), uterina (menorragias) o gastrointestinal (hemorragias digestivas) o tras intervenciones quirúrgicas en dichas localizaciones. El sangrado post-cirugía con pruebas de coagulación previas normales obliga a descartar EVW. Los tipos 2A, 2M y 2B suelen tener clínica moderada o algo más severa. El tipo infrecuente 2N puede producir clínica de leve a moderada de sangrado en tejidos blandos, musculares o articulares tras traumatismos, hematuria o hemorragia post-cirugía parecido a la hemofilia A leve-moderada (véase más adelante), pero con herencia autosómica. Si es un doble heterocigoto en el que la mutación de un alelo afecta

Tabla I. Clasificación, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de von Willebrand

Tipos	Herencia	Prevalencia (%)	Diagnóstico					Tratamiento
			F VIIIc (U/dl)	FVW:Ag	FVW: RCo	RIPA	MAPM	
Tipo 1	AD	70-75	N o ↓	↓/↓↓	↓	N o ↓	N	DDAVP
Tipo 2		20-25						
2A	AD/AR	10-15	N o ↓	↓	↓↓/↓↓↓	N o ↓	↓	DDAVP/FVIIIi
2B	AD	5	N o ↓	↓	↓↓	↑↑	↓	FVIIIi
2M	AD/AR	Raro	N o ↓	↓	↓↓	↓	N	DDAVP/FVIIIi
2N	AR	Raro	↓↓	N (o ↓)	N (o ↓)	N	N	DDAVP*/FVIIIi
Tipo 3	AR	1:10 ⁶	1-9	↓↓↓	↓↓↓	↓↓↓	Indetect.	FVIIIi

*AD: autosómico dominante; AR: autosómico recesivo; N: normal; MAPM: multímeros de alto peso molecular; DDAVP: desmopresina; FVIIIi: concentrado de FVIII de pureza intermedia (que contiene también factor de von Willebrand); *DDAVP puede ser eficaz pero el factor VIII liberado tiene corta vida media.*

Tabla II. Preguntas sugeridas como cribado de enfermedad hemorrágica⁽⁵⁾**A. Preguntas iniciales[†]**

1. ¿Ha precisado usted o algún familiar cercano atención médica por hemorragia o se le ha dicho alguna vez que tiene algún problema de coagulación?
2. ¿Alguna vez ha padecido enfermedad renal o hepática, enfermedades de la sangre o la médula ósea o recuento de plaquetas bajo o alto?
3. ¿Está tomando en la actualidad o ha tomado recientemente anticoagulación o antiagregantes? (Proporcionar nombres comunes de medicación: Sintrón, aspirina, AINEs, etc.)

B. Preguntas adicionales[‡]

1. Tiene algún familiar cercano con algún problema/enfermedad de coagulación, como la enfermedad de von Willebrand o la hemofilia?
2. ¿Alguna vez ha presentado hemorragia prolongada por heridas banales durante más de 15 minutos o que hayan vuelto a sangrar de forma espontánea durante los siguientes 7 días?
3. ¿Ha presentado sangrado importante, prolongado o recurrente después de procedimientos quirúrgicos como la amigdalectomía?
4. ¿Alguna vez ha presentado moratones con golpes menores o sin traumatismo previo, especialmente si notaba induración/tumoración subyacente?
5. ¿Alguna vez ha tenido hemorragias nasales que duraran más de 10 minutos o que hayan precisado tratamiento?
6. ¿Alguna vez ha tenido sangrado importante, prolongado o recurrente, después de extracciones dentales que requirieran atención médica?
7. ¿Alguna vez ha presentado sangre en las heces sin justificación anatómica –como úlcera en el estómago, pólipo colónico, etc.– que haya precisado atención médica?
8. ¿Ha presentado alguna vez anemia que haya precisado tratamiento o transfusión sanguínea?
9. Para mujeres, ¿alguna vez ha presentado menstruaciones abundantes caracterizadas por la presencia de coágulos mayores de 2,5 cm de diámetro o que haya precisado cambiar de compresa o de tampón más de una vez/hora o que haya producido anemia o bajos niveles de hierro?

†: cribado inicial de posible problema de coagulación. ‡: si hay alguna pregunta previa afirmativa, o el paciente presenta historia previa de posible EVW, está preocupado por sangrado anormal, tiene alguna alteración analítica de la coagulación o historia familiar de sangrado anormal o enfermedad de la coagulación.

a la unión del FVIII y el otro es otra forma de EVW, puede haber también clínica de hemorragia mucocutánea. El tipo 3 es una forma grave, en la que, a la clínica mucocutánea grave por niveles indetectables de FVW, se suma la de sangrado en los tejidos profundos por disminución severa del FVIII.

Diagnóstico

El diagnóstico de EVW requiere tres criterios: 1) disfunción cualitativa o cuantitativa del factor de von Willebrand; 2) clínica hemorrágica; y 3) herencia familiar autosómica.

No es fácil el diagnosticar la EVW en muchos pacientes, dado que la actividad del factor puede estar en límites inferiores de lo normal y aumentar en diferentes situaciones (estrés, ejercicio, hormonas, tratamiento con contraceptivos...); ya que, tanto el FVIII como el FVW, son reactantes de fase aguda, enmascarando el problema⁽¹⁻⁸⁾. Eso obliga a realizar varias determinaciones en

diferentes ocasiones. Además, los niveles del FVW pueden estar influenciados por otros genes, como el grupo sanguíneo ABO (p. ej.: son un 25-30% más bajos en el grupo O). Por otro lado, el diagnóstico de un trastorno hemorrágico debe estar más centrado en la presencia de clínica de sangrado que en los hallazgos incidentales de alteraciones en los resultados de laboratorio. Actualmente, para el diagnóstico de la EVW se requiere la presencia de síntomas de sangrado en el paciente y en algún familiar con herencia autosómica dominante o recesiva^(8,9). La presencia de algún síntoma hemorrágico es bastante frecuente en la población general (especialmente epistaxis o menorragia...), por lo que no es fácil diferenciar cuándo una clínica de sangrado es o no significativa. Recientemente, se han elaborado cuestionarios y *scores* clínicos^(5,7,8), aunque todavía no hay consenso sobre su empleo. Las preguntas más informativas están relacionadas con el sangrado prolongado tras la cirugía o extracciones dentales,

la presencia de hematomas musculares o hemartros, y la historia familiar de una enfermedad hemorrágica establecida⁽⁵⁾. También, ayuda el grado y severidad del sangrado y la presencia de varios síntomas hemorrágicos⁽⁸⁾. La tabla II muestra el cuestionario sugerido en la guía clínica americana⁽⁵⁾.

Los estudios de laboratorio deben iniciarse con un cribado de la coagulación (Algoritmo 1). Puede haber una disminución del FVIII coagulante (FVIIIc) paralela a la disminución cuantitativa del FVW que prolongue levemente el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA). El PFA-100[□] o tiempo de obturación es un buen método de cribado (mide el tiempo que tarda en cerrarse la abertura de un cartucho recubierto de colágeno con ADP o epinefrina al pasar por ella sangre citratada: las plaquetas tienden a adherirse y agregarse cerrando el orificio); en la EVW (al igual que en alteraciones plaquetarias) está prolongado. El tiempo de hemorragia es menos sensible y

es más difícil de estandarizar^(4,5). Puede haber, sin embargo, una normalidad en las pruebas de cribado, por lo que, si la clínica y los antecedentes familiares son sugerentes, se debería estudiar directamente el FVW⁽⁵⁾.

El estudio del FVW debe incluir los niveles cuantitativos de la proteína (FVW:Ag), su función o actividad por la prueba del cofactor de ristocetina (FVW:RCo) y el FVIIIc. La FVW:RCo mide la capacidad de FVW (con diferentes diluciones de plasma) de aglutinar plaquetas, uniéndose a su principal receptor, el GPIb, en presencia de ristocetina, antibiótico que se une tanto al FVW como a GPIb y produce aglutinación plaquetaria. Niveles bajos de FVW:Ag entre un 35-50 UI/dl pueden aparecer también en personas normales y sólo se asocian a anomalías del gen en un 51% de los casos^(5,7,8). Por eso, sólo debería hacerse el diagnóstico de EVW tipo 1 si, además, hay herencia clara y síntomas de sangrado. Una disminución paralela de ambos niveles (FVW:Ag y FVW:RCo) manifiesta una alteración cuantitativa (EVW tipo 1), y una mayor disminución de la función (FVW:RCo) muestra una alteración cualitativa (EVW tipo 2). La tabla I y el algoritmo 1 muestran cómo diagnosticar los diferentes subtipos de EVW^(5,6,9). De forma práctica, sin embargo, el único subtipo que habría que descartar es el subtipo 2B, porque en él está contraindicado el empleo de desmopresina, principal tratamiento en la mayoría de estos pacientes⁽⁸⁾. Para ello, se realiza la agregación plaquetaria medida por diferentes concentraciones de ristocetina (RIPA) que será mayor de lo normal en el tipo 2B, inducida por una concentración baja de ristocetina, que no produce agregación en individuos normales (Algoritmo 2). Este tipo puede confundirse con una afectación plaquetaria intrínseca (pseudo-EVW) con trombopenia y RIPA incrementado.

Tratamiento

El tratamiento fundamental en la EVW tipo 1 y el tipo 2 leve es la desmopresina; en los tipos 2, moderados-graves, o el tipo 3, los concentrados de FVW. Los antifibrinolíticos son útiles como tratamiento coadyuvante.

En todos los pacientes con EVW excepto en el tipo 2B o el tipo 3, se debe ensayar al diagnóstico la respuesta a la desmopresina (1-desamino-8-D-arginina vasopresina: DDAVP), que libera tanto el FVIII como el FVW de su lugar de almacenamiento en el endotelio. La respuesta es variable de unos pacientes a otros, pero es consistente en un mismo paciente y permite planificar el tratamiento más adecuado en las diferentes situaciones clínicas (hemorragias o pre-cirugía). La mayoría de los pacientes con tipo 1 responden y un porcentaje de los de tipo 2, generalmente los menos graves, aunque se debe ensayar en todos^(8,10,11) (Algoritmo 2). En la mayoría de las formas graves del tipo 2, el defecto cualitativo no puede ser compensado por la liberación de más moléculas de FVW defectuoso. En el tipo 2B, la liberación de FVW anormal puede aumentar la aglutinación plaquetaria y acentuar la trombopenia, por lo que no se recomienda; en el tipo 3 no habrá respuesta. La dosis y administración se muestra en la tabla III. Produce un incremento de 3-5 veces los niveles basales hacia los 30-60 minutos y dura de 6-12 horas (por lo que se puede administrar/3 veces al día el primer día y luego cada 12-24 horas). Se debe monitorizar la actividad del FVW:RCo y del FVIIIc en casos de cirugías mayores pero no es necesaria para episodios de sangrados leves. Con las dosis repetidas, el efecto va siendo menor (taquifilaxia), por lo que si se precisa mantener niveles adecuados de FVW más de 3 días hay que emplear concentrados de FVW. Puede aparecer enrojecimiento, cefalea, hiper o hipotensión, molestias gastrointestinales e hiponatremia como efectos secundarios⁽⁵⁾ (Tabla III).

En los casos en los que no puede emplearse el DDAVP, hay que administrar concentrados plasmáticos de FVIII/FVW inactivados para virus, que contengan grandes cantidades de FVW. Existen unas recomendaciones para las dosis a emplear dependiendo del tipo de hemorragia o como profilaxis en cirugía, para mantener niveles adecuados de FvW:RCo y FVIIIc^(5,11) (Tabla III). De forma excepcional, puede ser necesaria la transfusión de plaquetas cuando la hemorragia no cede con altas dosis de concentrado de FVIII/FVW^(7,11).

El tratamiento con antifibrinolíticos (Tabla III) puede ser eficaz como tratamiento aislado o adyuvante en todos los pacientes con sangrado en mucosas con gran actividad fibrinolítica (epistaxis, extracciones dentarias, menorragias, etc.) al estabilizar el coágulo^(5,8,11). Está contraindicado en la hematuria. El tratamiento con estrógenos puede emplearse en las menorragias que no responden a antifibrinolíticos o DDAVP intranasal^(7,8). La aplicación local de agentes tópicos (selladores de fibrina, colágeno) puede restablecer la hemostasia en vasos pequeños, especialmente en la cavidad bucal⁽⁵⁾.

Hemofilia A y B

Se originan por el déficit o ausencia de la función del factor VIII (hemofilia A) o IX (hemofilia B). Tienen herencia recesiva ligada al X.

La hemofilia A es cinco veces más frecuente que la B, afecta de 1/5.000-10.000 y la B a 1/30.000-50.000 recién nacidos varones. Se producen por mutaciones del gen del factor VIII (FVIII), en posición Xq28 o del factor IX (FIX) en posición Xq27. Un tercio de las mutaciones aparecen *de novo*, dando lugar a una mujer portadora o un varón enfermo, en los que no habrá antecedentes familiares^(2,6). La clínica es idéntica, ya que ambos factores actúan conjuntamente en la vía intrínseca de la coagulación. La gravedad del fenotipo depende de la actividad del factor VIII o IX. Se considera deficiencia grave si la actividad del factor es <1%, moderada entre 1-5 % y leve si es >5 %.

Clínica

Los niveles del factor determinan la gravedad clínica del cuadro.

Aunque los pacientes hemofílicos pueden sangrar en cualquier área, son las hemorragias en las articulaciones y los hematomas musculares los más específicos y los que producen, sin tratamiento adecuado, una mayor morbilidad. La edad de aparición y la gravedad de las manifestaciones clínicas dependen de los niveles del factor. Los casos graves, que son los más frecuentes en la hemofilia A, tienen sangrado profundo de forma espontánea o con mínimos traumatismos, presentando síntomas

Tabla III. Tratamiento farmacológico en EVW y hemofilia

Farmacológico	Administración	Indicaciones	Observaciones
Antifibrinolíticos			
Ácido tranexámico (Amchafibrin®)	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	<ul style="list-style-type: none"> – 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	<ul style="list-style-type: none"> – Mantener niveles FVIII* >100 UI/dL durante ≥ 10 días – Mantener niveles FVIII* 50-100 UI/dl hasta control hemorragia
FIX	i.v.: Dosis inicio >70 U/kg/ c/12-24 h Dosis inicio 40-70 U/kg c/24 h	Hemofilia B: – Hemorragia mayor o cirugía – Hemorragia menor, hemartros moderado	<ul style="list-style-type: none"> – 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.

antes del primer año de vida, cuando inician la deambulación. Los segundos tienen menos hemorragias espontáneas pero pueden sangrar de forma importante tras traumatismos o cirugía y dan la cara más tarde. Los leves sangran sólo con traumatismos o tras cirugía^(6,12,13) (Tabla IV). En los casos graves, la incidencia de hemorragias cerebrales en el periodo neonatal es baja, de un 2%. Las formas habituales de presentación en los primeros años son: equimosis, hematomas grandes al mínimo traumatismo (p. ej., vacunaciones intramusculares) y sangrado bucal. La hemartrosis

puede presentarse en cualquier articulación, pero el tobillo, la rodilla y el codo suelen ser las localizaciones más frecuentes. Se manifiesta como dolor, tumefacción y aumento de la temperatura de la articulación con impotencia funcional con o sin traumatismo previo, y cuando aparece debe sospecharse y tratarse de forma inmediata para evitar un daño irreparable. Las hemartrosis repetidas producen una hipertrofia sinovial, que facilita nuevos sangrados, depósitos de hemosiderina, sinovitis crónica y, en pocos años, se desarrolla una artropatía grave irreversible⁽¹³⁾. La

presentación de hematomas musculares, especialmente en el psoas-ilíaco y en el brazo, con compromiso vascular, y las hemorragias del SNC son otras de las manifestaciones clínicas graves que precisan un tratamiento sustitutivo de urgencia. Los pacientes con déficit moderado o leve suelen diagnosticarse más tarde y, en ocasiones, se detectan en análisis preoperatorios (Tabla IV)^(6,13).

Diagnóstico

El diagnóstico se establece por la disminución de la actividad del factor.

Tabla IV. Manifestaciones clínicas según gravedad de la hemofilia A o B⁽⁶⁾

Tipo de hemorragia	UI/ml		
	Grave (<0,1)	Moderada (0,1-0,4)	Leve (0,5-4)
Edad de presentación	<1 años	<2 años	>2 años
Hemartrosis			
Espontáneas	++++	++	-
Tras trauma menor	++++	+++	-
Hematoma muscular	++++	++	-
SNC	++	+	-
Hematuria	++++	++	-
Cirugía	++++	+++	++
Extracción dental	++++	+++	++
Trauma de tejidos blandos			
Leve	++++	++	-
Significativa	++++	+++	+

++++: habitual; +++: común; ++: no infrecuente; +: puede aparecer; -: raro.

El déficit de FVIII o FIX produce una prolongación del TTPA con tiempo de protrombina normal. La confirmación se da cuando el nivel de actividad del factor –factor coagulante– es inferior al normal en dos determinaciones analíticas (<50% o 50 UI/dl), tanto por déficit de la proteína, como por alteración de su función. El diagnóstico diferencial principal se establece con la EVW, porque, como se ha comentado, el FVW transporta y estabiliza al FVIII evitando su degradación proteolítica y, por tanto, en esa enfermedad, los niveles de FVIII pueden ser bajos. Por eso, es necesario también determinar los niveles y función del FVW y, en especial, descartar el tipo 2N de EVW, si la herencia es autosómica^(6,13).

Consejo genético^(6,13)

La hemofilia es una enfermedad hereditaria ligada al sexo con mutaciones espontáneas (de novo) en un tercio de los pacientes.

Es importante conocer si se trata de una nueva mutación o es un caso heredado para establecer un pronóstico frente a otros hijos. En los heredados, suele haber casos familiares. Debido a su transmisión por el cromosoma X, en un varón afecto todas sus hijas serán portadoras y no habrá hijos varones enfermos. Las mujeres portadoras tendrán un 50% de hijos varones afectados y un 50% de mujeres portadoras. Los árboles genealógicos pueden ayudar a establecer a las porta-

doras obligadas. También, se puede hacer un estudio de la actividad del FVIII o FIX en madres de varones enfermos graves, pues suelen estar disminuidos. El estudio genético es complejo, puesto que se han descrito más de 2.500 mutaciones diferentes, pero puede ayudar a confirmar o descartar las posibles portadoras. De forma excepcional, las mujeres pueden tener clínica y niveles bajos del FVIII o FIX, bien por el fenómeno de inactivación al azar de un cromosoma X (fenómeno de Lyon), por ser portadoras de anomalías en ambos genes, tanto de origen paterno como materno, o por enfermedad de Turner. Se puede realizar un diagnóstico prenatal por biopsia de vellosidad coriónica (10-14 semanas de gestación –SG–) o amniocentesis (15-20 SG). Es posible determinar el sexo del feto a las 7 SG por estudio de DNA fetal en sangre materna y evitar, si son mujeres, exploraciones más invasivas⁽¹⁴⁾. También, se ha desarrollado el diagnóstico genético pre-implantacional para elegir el embrión sano antes de su implantación en el útero⁽¹⁵⁾, aunque es una técnica controvertida por sus implicaciones éticas.

Tratamiento

El tratamiento principal es el empleo de concentrado plasmático inactivado o recombinante, de forma precoz en las hemorragias y/o de forma profiláctica (casos graves), aunque puede inducir al desarrollo de inhibidores. En la hemofilia A moderada o leve se puede emplear el DDAVP.

El tratamiento se basa en el empleo de FVIII o FIX recombinante altamente purificado, que evita la transmisión de posibles agentes infecciosos o priónicos, como ocurrió en el pasado, al no ser un producto biológico de origen humano y tener una muy escasa o nula contaminación proteica y celular humana o animal. Los derivados de origen plasmático también tienen un alto grado de seguridad por el proceso de inactivación viral⁽¹⁶⁾. Una unidad del concentrado/kg sube la actividad al 2% de FVIII y alrededor de 1% de FIX. La vida media es de 12 horas para el FVIII y de 18-24 h para el FIX, por lo que se necesitan dos infusiones/día para el FVIII y sólo una para el FIX. El nivel de hemostasia al que se debe llegar depende del tipo y gravedad de la hemorragia (Tabla III). Se debe emplear de forma precoz en las hemorragias para evitar mayor morbilidad.

El mayor avance en los últimos años ha sido el empleo profiláctico de factor en los casos graves, con infusiones 2-3 veces/semana de FVIII o dos/semana de FIX a partir de 1-2 años, porque eso evita el desarrollo de la artropatía hemofílica⁽¹⁷⁾, convirtiendo a los hemofílicos graves en moderados. Por eso, es eficaz la implantación de una vía central de acceso venoso para recibir el tratamiento domiciliario profiláctico o precoz en las hemorragias⁽¹³⁾. El mayor problema es el desarrollo de inhibidores (anticuerpos frente al FVIII o FIX) que aparecen en un 20-30% de los pacientes graves con hemofilia A y en un 5% de los que tienen hemofilia B⁽¹²⁾. En estos se puede utilizar el complejo protrombínico activado o el FVIIa recombinante, que actúan de *by-pass* generando trombina de forma directa sin necesidad de intervención del FVIII o FIX. También, se intenta la inducción de tolerancia inmune para poder emplear posteriormente el factor recombinante^(12,13,18).

En los hemofílicos A de moderados a leves, se puede emplear el DDAVP asociado o no a antifibrinolíticos (Tabla III) y otras medidas coadyuvantes comentadas en la EVW. El DDAVP en la hemofilia B es ineficaz.

Las vacunas rutinarias deben administrarse por vía subcutánea profunda o por vía convencional con la aguja más pequeña posible y aplicando posterior-

mente presión y frío local. Se recomienda vacunar además de la hepatitis A^(12,13).

Es importante potenciar la actividad física, para no contribuir al sobrepeso y a la limitación de movimientos a lo que son especialmente vulnerables⁽¹³⁾.

Función del pediatra de Atención Primaria

La sospecha diagnóstica de un trastorno hereditario de la coagulación se realiza, en primer lugar, en Atención Primaria. Para el diagnóstico de una posible EVW, es fundamental la historia clínica con preguntas adecuadas y una exploración física cuidadosa, que evitará ya, de entrada, referir al paciente y realizar pruebas adicionales si el sangrado no es clínicamente significativo y no existe historia familiar. Por otro lado, si el sangrado mucocutáneo es significativo, o aparecen hematomas musculares o hemartros, hay que realizar pruebas de cribado de la coagulación, que orientarán al diagnóstico. Hay que tener en cuenta que, si el trastorno es leve, las pruebas de cribado pueden ser normales por lo que, si la clínica de sangrado o la anamnesis familiar es significativa, habría que derivar al paciente para cuantificar el factor. Es necesario conocer los cuidados básicos que requieren estos pacientes en Atención Primaria (administración de vacunas, vacunaciones específicas –VHA–, normas de higiene dental, ejercicio, etc.) y conocer las bases de sus tratamientos, aunque deban ser derivados para su manejo por un hematólogo experto en trastornos de la coagulación.

Bibliografía

Los asteriscos reflejan el interés del artículo a juicio del autor.

- 1.* Allen GA, Glader B. Approach to the bleeding child. *Pediatr Clin N Am.* 2002; 49: 1239-56.
- 2.** Nathan DG, Ginsburg D, Orkin SH, Look AT. Nathan and Oski's Hematology of

- infancy and childhood. 6ª edición. Philadelphia: Saunders; 2003.
- 3.* Hoffmann M. A cell-based model of coagulation and the role of factor VIIa. *Blood Reviews.* 2003; 17: S1-S5.
- 4.* Khair K, Liesner R. Bruising and bleeding in infants and children –a practical approach. *Br J Haematol.* 2006; 133: 221-31.
- 5.*** Nichols WL, Hultin MB, James AH, et al. Von Willebrand disease (VWD): evidence-based diagnosis and management guidelines, the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) Expert Panel report (USA). *Haemophilia.* 2008; 14: 171-232.
- 6.*** Arceci RJ, Hann IM, Smith OP. *Pediatric Hematology.* 3ª edición. Oxford: Blackwell Publishing; 2006.
- 7.* Mikhail S, Kouides P. Von Willebrand disease in the pediatric and adolescent population. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2010; 23: S3-S10.
- 8.** Rodeghiero F, Castaman G, Tosetto A. How I treat von Willebrand disease. *Blood.* 2009; 114: 1158-65.
- 9.* Federici AB, Canciani MT. Clinical and laboratory versus molecular markers for correct classification of von Willebrand disease. *Haematologica.* 2009; 94: 610-5.
- 10.** Castaman G, Lethagen S, Federici AB, et al. Response to desmopressin is influenced by the genotype and phenotype in type 1 von Willebrand disease (VWD): results from the European Study MCMDM-1VWD. *Blood.* 2008; 111: 3531-9.
- 11.** Mannucci PM, Franchini M, Castaman G, Federici AB. Evidence-based recommendations on the treatment of von Willebrand disease in Italy. *Blood Transfus.* 2009; 7: 117-26.
- 12.** Rodríguez NI, Hoots WK. Advances in haemophilia: experimental aspects and therapy. *Pediatr Clin North Am.* 2008; 55: 357-76.
- 13.*** Hoots WK, Shapiro AD. Clinical manifestations and diagnosis of hemophilia. Treatment of haemophilia. UpToDate version 19.3, septiembre 2011.
- 14.* Bustamante-Aragón A, Rodríguez de Alba M, González-González C, et al. Foetal sex determination in maternal blood from the seventh week of gestation and its role in diagnosing haemophilia in the

foetuses of female carriers. *Haemophilia.* 2008; 14: 593-8.

- 15.* Lavery S. Preimplantation genetic diagnosis of haemophilia. *Br J Haematol.* 2009; 144: 303-7.
- 16.** Mannucci PM. Back to the future: a recent history of haemophilia treatment. *Haemophilia.* 2008; 14(suppl 3):10-18.
- 17.** Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *N Engl J Med.* 2007; 357: 535-44.
- 18.** Franchini M, Lippi G. Recent improvements in the clinical treatment of coagulation factor inhibitors. *Semin Thromb Hemost.* 2009; 35: 809-13.

Bibliografía recomendada

- National Heart, Lung and Blood Institute. The diagnosis, evaluation and management of von Willebrand Disease-2008 Clinical Practice Guidelines. Disponible en: www.nhlbi.nih.gov/guidelines/vwd (consultado el 27 de enero de 2012).

Resumen completo y actualizado de la fisiopatología, clasificación, genética, clínica, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de von Willebrand con recomendaciones de manejo clínico basadas en la evidencia.

- Scott P, Montgomery RR. Hemorrhagic and thrombotic diseases. En: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, eds. *Text Book of Pediatrics.* 18ª edición. Philadelphia: Saunders/Elsevier; 2007. p. 2060-89.

Revisión bastante completa sin ser exhaustiva, ideal para un pediatra general, de la fisiología de la coagulación, estudios de laboratorio y principales enfermedades hemorrágicas y trombóticas en la infancia, con tablas de referencia de las pruebas de coagulación por edad.

- Arceci RJ, Hann IM, Smith OP. *Pediatric Hematology.* 3ª edición. Oxford: Blackwell Publishing; 2006.

Los 2 capítulos que hablan de esta patología se exponen de forma clara y completa y son de fácil lectura.

- Hoots WK, Shapiro AD. Clinical manifestations and diagnosis of hemophilia. Treatment of haemophilia. UpToDate version 19.3, septiembre 2011.

Revisión completa y actualizada y no demasiado exhaustiva.

Caso clínico

Niño de 9 años que acude al hospital de Móstoles por presentar sangrado gingival intermitente de al menos 12 horas de evolución. Afebril. No traumatismo previo. Nacido y seguido en otra Comunidad Autónoma. Aporta un informe con un estudio de coagulación realizado a los 4 años con los siguientes datos: plaquetas: 404.000; TP: 12,7 seg; act. protrombina 100%; TTPA: 74,1 seg (control: 28-38 seg); fibrinógeno: 354 mg/dl; FVIIIc: 3%; FvW:RCo: 5%; RIPA: muy disminuido respecto a control para todas las diluciones. Tiempo de hemorragia: >20 minutos.

Antecedentes familiares

Padres sanos de raza gitana, primos hermanos. Temporalmente, se encuentran en nuestra comunidad por vendimia. No refieren manifestaciones hemorrágicas. Una tía paterna y otra materna con epistaxis. Una hermana de 5 años con el mismo problema de coagulación que el hermano, ha precisado ingresar por hemorragias y ha recibido transfusiones de sangre. Otros dos hermanos sanos. Padres no estudiados.

Antecedentes personales

Embarazo y parto normales. Intervenido de hernia inguinal a los 20 días de vida. Tuvo que ser reintervenido unos días después por sangrado de un vaso y precisó transfusión san-

guínea. Al año y medio, episodio de epistaxis y gingivorragia importante por el que se llegó al diagnóstico. Varios ingresos posteriores por el mismo motivo en diferentes hospitales, y a los 5 años, por TCE. No antecedentes de hematomas musculares o hemartros. No transfusiones posteriores.

Exploración física

Sangrado gingival activo no importante. Caries dentales. Resto de exploración normal.

Pruebas complementarias

Hemograma: leucocitos: 8.640/ μ l; Hb: 9,7 g/dl; Hcto: 31%; VCM: 66,8 fl; plaquetas: 238.000/ μ l.

Coagulación: TP: 14,1 seg; actividad de protrombina: 85%; INR: 1,12; TTPA: 61,2 seg.

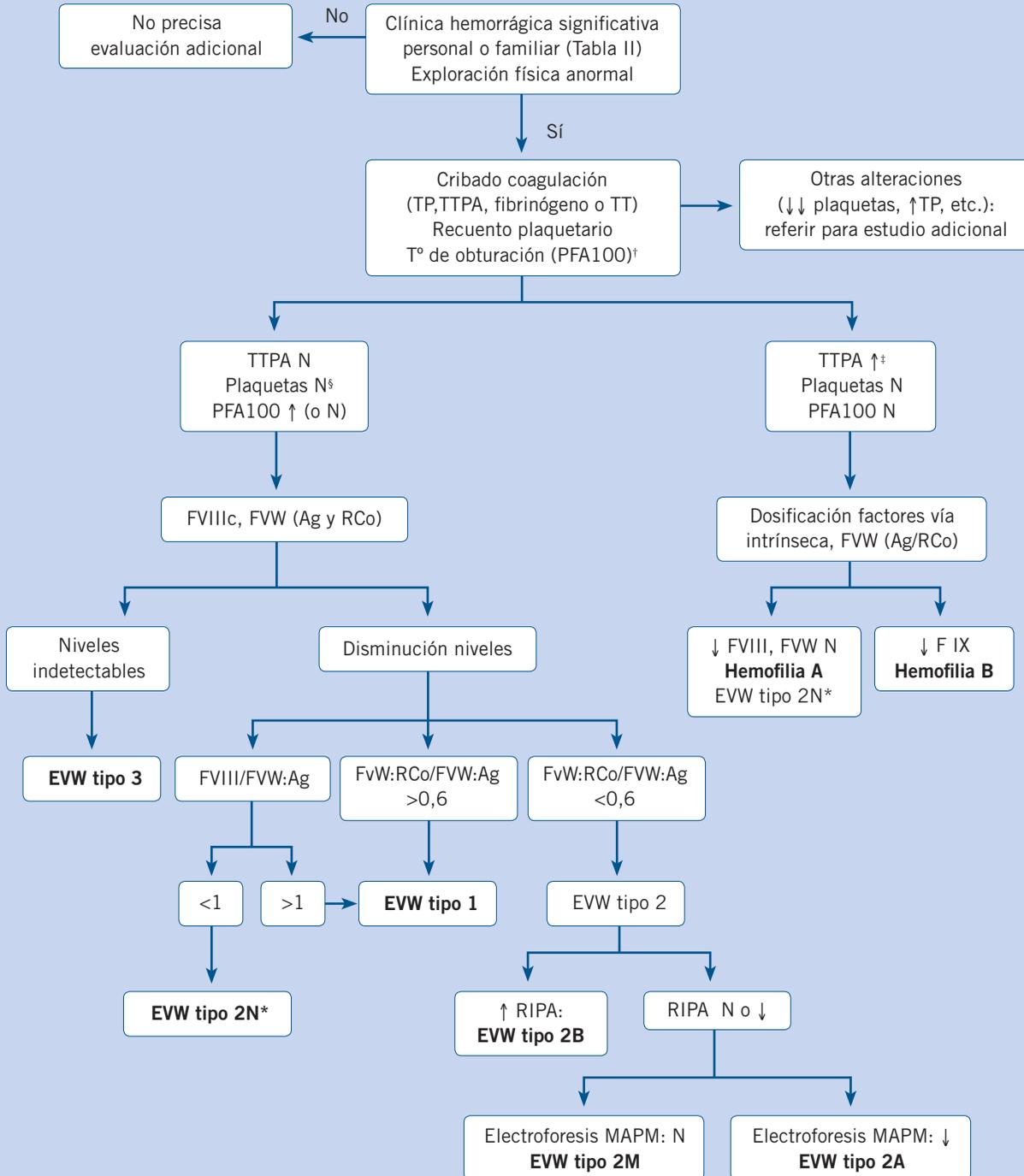
F VIIIc: 3%; factor VW:Ag: <1%.

Estudio padres:

Padre: tiempo de hemorragia: 13 minutos (normal <9 min); TP: 13,2 seg; act. protrombina: >100%; TTPA: 35 seg (N: 26-40); F VIIIc: 52% (N: 50-150%); factor VW:Ag: 39% (N: 50-150%).

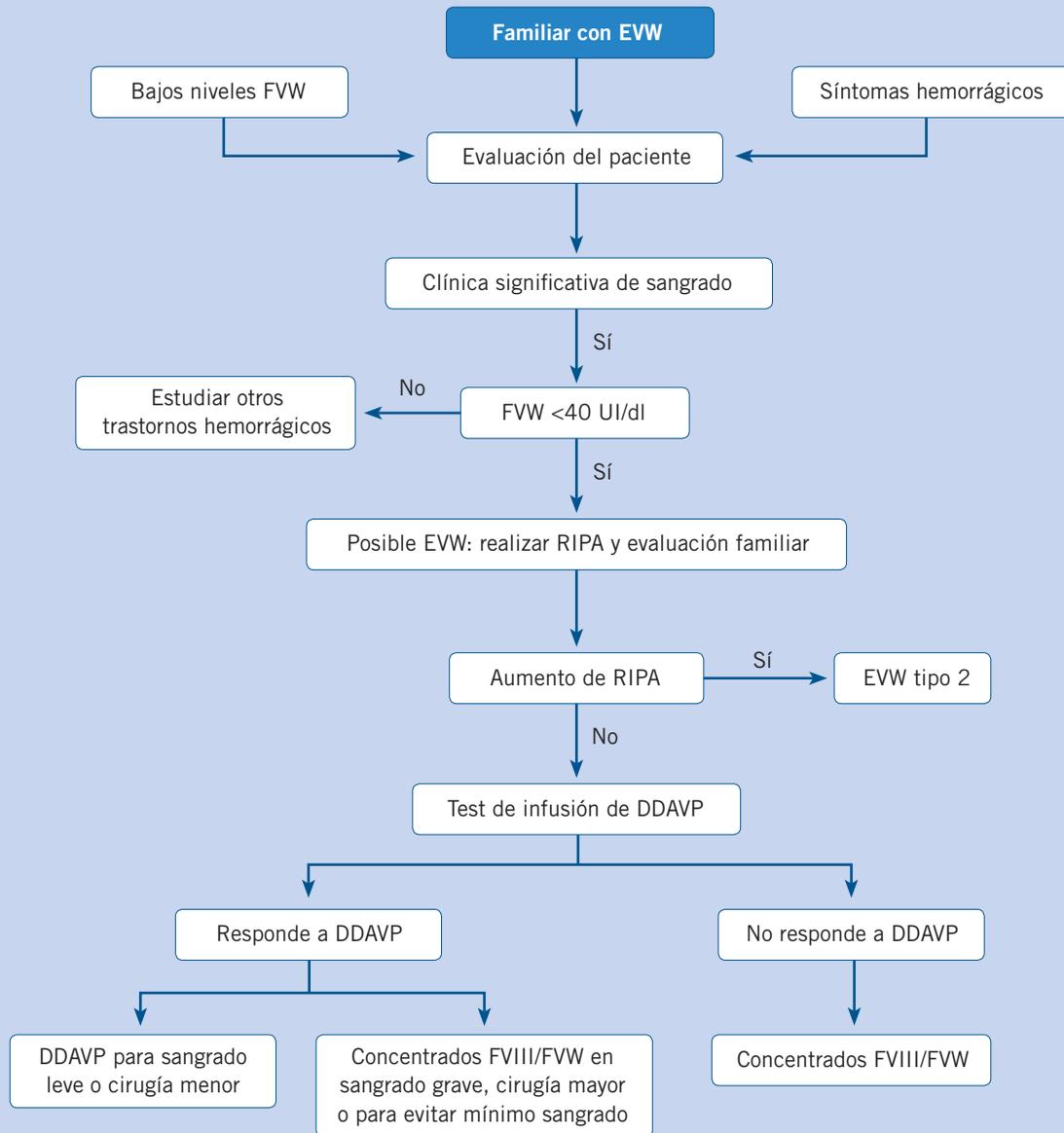
Madre: tiempo de hemorragia: 12,3 minutos; TP: 13,5 seg; act. protrombina: 98%; TTPA: 37,2 seg; F VIIIc: 82%; factor VW:Ag: 49%.

Algoritmo 1. Diagnóstico de los trastornos de la coagulación más frecuentes^(5,9)



†: opcional; ‡: TTPA ↑ que corrige con prueba de mezclas 1:1; §: pueden estar bajas en la EVW tipo 2B; *: sospechar si hay herencia autosómica recesiva; estudiar capacidad de unión del FVIII al FvW. MAPM: multímeros de alto peso molecular.

Algoritmo 2. Diagnóstico y tratamiento de un paciente con sospecha de enfermedad de von Willebrand⁽⁸⁾



Púrpuras. Trombocitopenia inmune primaria



A. Fierro Urturi

Centro de Salud Pisuerga. Valladolid

Resumen

La púrpura se produce como consecuencia de la extravasación de células sanguíneas a la piel y/o mucosas dando lugar a lesiones de color rojo-violáceo que no desaparecen a la vitropresión. Desde el punto de vista etiopatogénico, pueden producirse por alteración de alguno de los tres componentes de la hemostasia: plaquetas, factores de la coagulación o lesiones de la pared vascular (vasculitis).

A nivel clínico, se caracterizan por presentar hemorragias cutáneo-mucosas, pero pueden afectar en casos graves a cualquier órgano o sistema, condicionando sintomatología muy diversa.

La trombocitopenia inmune primaria (PTI) es una enfermedad autoinmune adquirida producida por una destrucción acelerada y una producción inadecuada de plaquetas mediada por autoanticuerpos. Se caracteriza por una disminución aislada de la cifra de plaquetas por debajo de $100.000/\mu\text{l}$, en ausencia de una enfermedad o causa subyacente de la trombocitopenia.

El manejo diagnóstico, pronóstico y terapéutico de la trombocitopenia inmune primaria es controvertido.

El grupo de trabajo de la Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas ha actualizado sus recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de la PTI basadas en los nuevos conceptos fisiopatológicos y en los nuevos recursos terapéuticos.

Abstract

Purpura results from the extravasation of blood cells into the skin and/or mucous membranes giving rise to small purple coloured areas that do not disappear under pressure. The etiopathogenic mechanisms may result from abnormalities in any of the three components of hemostasis: platelets, plasma coagulation factors, and blood vessels (vasculitis).

Clinic is characterized by mucocutaneous bleeding, but severe cases can affect any organ or system, conditioning diverse symptoms.

Primary immune thrombocytopenia (ITP) is an autoimmune disorder characterized by antibody mediated destruction of platelets and suppression of platelet development. It's defined as a peripheral blood platelet count under $100.000/\mu\text{l}$, and the absence of any obvious initiating and/or underlying cause of the thrombocytopenia. Management, diagnosis, prognosis and treatment of immune thrombocytopenia are controversial. The ITP working group of the Spanish Society of Paediatric Haematology and Oncology has updated its guidelines for diagnosis and treatment of ITP in children based on current pathophysiological concepts and new therapeutic resources.

Palabras clave: Púrpura; PTI; Infancia.

Key words: Purpura; ITP; Childhood.

Pediatr Integral 2012; XVI(5): 399-412

Púrpuras

Introducción

La púrpura es producida por la extravasación de células sanguíneas a la piel y/o mucosas, dando origen a lesiones de coloración purpúrea que no desaparecen a la vitropresión. A nivel clínico, se manifiesta con hemorragias cutáneo-mucosas, pudiendo afectar en casos graves a cualquier otro órgano o sistema, condicionando sintomatología muy diversa.

Se clasifican de acuerdo con su localización y tamaño en:

- *Púrpuras superficiales*: se denominan petequias las lesiones menores de 2 mm y equimosis las de mayor de 1 cm. Las de tamaño intermedio constituyen la púrpura propiamente dicha.
- *Púrpuras profundas o hematomas*: cuando invade los distintos estratos cutáneos.

El color es inicialmente rojo o rojovioláceo. Al evolucionar, adquieren tonalidades verdosas y amarillentas hasta desaparecer totalmente o dejar un tono marrón por depósito de hemosiderina. Si a la extravasación de hematíes acompaña una lesión vascular significativa (vasculitis), la lesión purpúrica puede estar elevada y ser palpable.

Etiopatogenia

Puede producirse por alteración de alguno de los tres componentes de la hemostasia: plaquetas, factores de la coagulación o lesiones de la pared vascular (vasculitis).

En la tabla I, se expone la clasificación etiológica de la púrpura según el componente de la hemostasia alterado⁽¹⁻⁵⁾.

Diátesis hemorrágicas de origen plaquetario o púrpuras plaquetarias

Pueden estar producidas por una alteración en el número de plaquetas (púrpuras trombopénicas o plaquetopenias) o por una alteración de la función de las mismas (púrpuras trombopáticas o plaquetopatías).

1. En las púrpuras trombopénicas o plaquetopenias se produce una disminución aislada del recuento plaquetario a valores <100-150.000/ μ l (según autores). Las causas de trombocitopenia son:

- a. Producidas por descenso de la producción plaquetaria, que puede ser de origen congénito o adquirido. En este grupo, están incluidas enfermedades que afectan a la formación de megacariocitos en la médula ósea, o trastornos que provoquen una incapacidad de los megacariocitos para liberar plaquetas funcionantes (trombopoyesis ineficaz).
- b. Por un aumento de la destrucción de plaquetas de causa inmunitaria o no inmunitaria.
- c. Por alteración de la distribución plaquetar con secuestro de plaquetas en un bazo aumentado de tamaño o en otros órganos.

La causa más frecuente de una trombocitopenia aguda en la infancia en un niño sano es la **trombocitopenia inmune primaria (PTI)**.

2. Las púrpuras trombopáticas o plaquetopatías son cuadros más infrecuentes, debidos a alteraciones de la función plaquetaria. En laboratorio, encontraremos un tiempo de hemorragia/tiempo de obturación (TO) alargado, con un número de plaquetas normal o discretamente disminuido. El tiempo de tromboplastina parcial (TTPa) y el tiempo de protrombina (TP) están en límites normales.

Diátesis hemorrágicas de origen vascular o angiopáticas

Incluyen aquellos trastornos hemorrágicos debidos a alteraciones estructurales y/o funcionales de la pared vascular y sus tejidos de sostén. Las pruebas de coagulación y el número de plaquetas son normales. Se presentan como petequias y equimosis en la piel, siendo menos frecuente la presentación de hemorragias mucosas. Estas pueden ser hereditarias o adquiridas. La mayoría de las vasculitis en la infancia son "reactivas" y secundarias a procesos infecciosos/inflamatorios.

La púrpura de Schönlein-Henoch (PSH) es la vasculitis adquirida más frecuente en la infancia.

Diátesis hemorrágicas de origen plasmático

Se manifiestan clínicamente con auténticos hematomas, pudiendo presentar

también hemorragias mucosas. La enfermedad de von Willebrand es la diátesis hemorrágica hereditaria más frecuente y las deficiencias de los factores VIII o factor IX (hemofilia A o B) las enfermedades hemorrágicas hereditarias graves más frecuentes. En laboratorio, encontramos un número de plaquetas dentro de los límites normales y estarán alterados aquellos estudios que evalúen la vía en las que participe el factor alterado (excepto en el déficit del factor XIII).

- *Tiempo de protrombina (TP)*: se alarga por alteraciones en factores vitamina K dependientes (II, VII, IX, X), factor V y fibrinógeno.
- *Tiempo de tromboplastina parcial (TTPa)*: se alarga en las alteraciones de los factores VIII, IX, XI, XII, precalicreína y quinínógeno de alto peso molecular.
- *Tiempo de trombina*: se alarga cuando existen alteraciones del fibrinógeno, hiperfibrinólisis o heparina.

Anamnesis y exploración

Ante un niño con lesiones purpúricas, se debe hacer una historia clínica detallada, preguntando por: antecedente de traumatismo, llanto previo, accesos de tos, vómitos de repetición, antecedentes de sangrado, de infección o de enfermedad sistémica conocida, exposición reciente a fármacos/tóxicos y antecedentes personales o familiares de alteraciones de la coagulación.

En la exploración, se debe valorar el estado general, la afectación de mucosas, número de lesiones y su distribución. Las lesiones localizadas: en tercio superior del tronco, cara y cuello, normalmente están relacionadas con maniobras de Valsalva, en zonas de apoyo tras decúbitos prolongados, en zonas de presión "en cinturón", brazos o axilas... Descartar signos de infección, asociación de linfadenopatías y/o hepatoesplenomegalia, alteraciones óseas, hiperlaxitud articular y otras alteraciones cutáneas.

Pruebas de laboratorio

Salvo cuando la púrpura sea claramente secundaria al mecanismo de Valsalva, se debe solicitar hemograma completo con fórmula manual para descartar agregación plaquetaria, células

Tabla I. Causas etiológicas de la púrpura

Púrpuras por alteración plaquetaria

Púrpuras trombopénicas (disminución del número de plaquetas):

1. *Por disminución en la producción:*

Congénitas:

- Trombocitopenia con aplasia de radio (TAR)
- Síndrome de Wiskott-Albbrich (SIWA)
- Anomalía de May-Hegglin
- Síndrome de Alport
- Trombopenia amegacariocítica
- Enfermedad de Bernad-Soulier
- Trombopenia autosómico dominante

Adquiridas:

- Anemia aplásica
- Síndrome mielodisplásico
- Enfermedad medular infiltrativa
- Osteopetrosis
- Deficiencia nutricional (hierro, folato, vitamina B₁₂, anorexia nerviosa)
- Trombocitopenia inducida por fármacos o radiación
- Hipoxia neonatal o insuficiencia placentaria

2. *Por aumento de la destrucción:*

Síndromes de consumo plaquetario primario:

a. Inmunes:

- Trombocitopenia inmune primaria (PTI) aguda y crónica
- Enfermedades autoinmunitarias manifestadas como PTI crónica:
 - Trombocitopenia cíclica
 - Síndrome linfoproliferativo autoinmunitario y sus variantes
 - Lupus eritematoso diseminado (LED)
 - Síndrome de Evans
 - Síndrome de anticuerpo antifosfolípido
 - Trombocitopenia inmunitaria asociada a neoplasias
 - Enfermedades tiroideas
- Trombocitopenia asociada a la infección VIH
- Trombocitopenia inmunitaria neonatal
- Trombocitopenia inducida por fármacos
- Púrpura postransfusional
- Alergia y anafilaxia
- Trombocitopenia postrasplante

b. No inmunes:

- Trombocitopenia de las infecciones
- Enfermedades microangiopáticas trombóticas
 - Síndrome urémico hemolítico
 - Púrpura trombótica trombocitopénica (PTT)
 - Microangiopatía asociada al trasplante medular óseo
 - De origen farmacológico
- Contacto entre plaquetas y materiales extraños
- Cardiopatía congénita
- De origen farmacológico por efectos plaquetarios directos (ristocetina, protamina)
- Enfermedad von Willebrand 2B o EvW tipo plaquetario

Síndromes de consumo combinado de plaquetas y fibrinógeno:

- Coagulación intravascular diseminada
- Síndrome de Kasabach-Merritt
- Síndrome hemofagocítico de origen viral

3. *Por alteración de la distribución plaquetar:*

- Hiperesplenismo (hipertensión portal, talasemia mayor, enfermedad de Gaucher, etc.)
- Hipotermia
- Quemaduras

Plaquetopatías o púrpuras trombopáticas (alteración de la función plaquetaria):

Congénitas:

- Alteración de la adhesión plaquetaria:
 - Enfermedad de Bernard-Soulier
 - Pseudo-von Willebrand
 - Interacción defectuosa plaqueta-colágeno
- Alteración de la agregación plaquetaria:
 - Tromboastenia de Glanzman
- Alteraciones de la secreción de gránulos:
 - Enfermedades de depósito vacío: gránulos densos, gránulos α
- Alteraciones de los mecanismos de liberación: defectos enzimáticos

Adquiridas:

- Insuficiencia renal crónica
- Enfermedad hepática
- Hemopatías malignas
- Enfermedades autoinmunes
- Toxicidad medicamentosa (aspirina, AINEs penicilina, valproico)

Púrpuras vasculares o angiopáticas (vasculitis)

Vasculitis con afectación predominante de vasos grandes:

- Arteritis de las células gigantes
- Arteritis de Takayasu
- Síndrome de Cogan
- Enfermedad de Behçet

Vasculitis con afectación predominante de vasos medianos:

- Poliarteritis nudosa (PAN) clásica
- PAN cutánea
- Vasculitis reumatoide
- Enfermedad de Kawasaki
- Vasculitis primaria del Sistema Nervioso Central

Vasculitis con afectación predominante de vasos pequeños:

- Mediada por inmunocomplejos:
 - Vasculitis leucocitoclástica cutánea (vasculitis por hipersensibilidad)
 - Púrpura de Schönlein-Henoch
 - Vasculitis urticarial
 - Crioglobulinemia
 - Eritema elevado de larga duración
- Trastornos asociados a ANCA (anticuerpos contra el citoplasma del neutrófilo)
 - Granulomatosis de Wegener
 - Polivascularitis microscópica
 - Síndrome de Churg-Strauss
- Otras vasculitis de vasos pequeños:
 - Trastornos del tejido conjuntivo
 - Enfermedades paraneoplásicas
 - Infección
 - Enfermedad inflamatoria intestinal

Púrpuras de origen plasmático por alteración de los factores de coagulación

Hereditarias:

- Hemofilia
- Enfermedad de von Willebrand
- Deficiencias hereditarias de otros factores de la coagulación

Adquiridas:

- Inhibidores adquiridos de la coagulación
- Déficit de vitamina K
- Anomalías adquiridas en las hepatopatías, nefropatías, neoplasias
- Coagulación intravascular diseminada (CID)

inmaduras en sangre periférica y signos de hemólisis propios de las microangiopatías (PTT y SHU) y de la CID. También, se solicitará bioquímica sanguínea, iones con creatinina en sangre y orina, coagulación y tira reactiva en orina.

En situación de trombopenia, es importante la determinación del Volumen Plaquetario Medio (VPM), pues orienta a si la trombopenia es por “consumo periférico” (médula ósea regenerativa, produce plaquetas de mayor tamaño, VPM aumentado) o por “disminución de la producción” (afectación de la médula ósea que es hiporregenerativa, produce plaquetas pequeñas, VPM normal o bajo)^(1,6).

Diagnóstico diferencial

En el algoritmo 1, se describe el diagnóstico diferencial de púrpura en la infancia^(1,6).

Trombocitopenia inmune primaria (PTI)

La PTI es una enfermedad autoinmune adquirida, de curso clínico variable, producida por una destrucción acelerada y una producción inadecuada de plaquetas mediada por autoanticuerpos.

Introducción

La trombocitopenia inmune primaria (PTI) es una enfermedad autoinmune adquirida con presentación, características y curso clínico muy variables. Es la causa más frecuente de trombocitopenia de presentación aguda en un niño sano. La incidencia en la edad pediátrica es de 5 casos por 100.000 habitantes/año.

La trombocitopenia inmune primaria (PTI) es, actualmente, motivo de discusión en lo concerniente a evolución, diagnóstico, pronóstico y tratamiento.

En marzo de 2009, un grupo internacional de trabajo, formado por expertos europeos y americanos, publicaron las recomendaciones consensuadas de la terminología, definiciones y criterios de respuesta en la PTI para adultos y niños⁽⁷⁾.

En enero de 2010 se publicó el Consenso Internacional para el Diagnóstico y Tratamiento de la PTI basado en los nuevos conceptos fisiopatológicos y en los nuevos recursos terapéuticos⁽⁸⁾.

Definiciones básicas y terminología

Actualmente se recomienda la denominación de trombocitopenia inmune primaria.

Se caracteriza por un recuento de plaquetas <100.000/ μ l, en ausencia de infecciones o patología de base que la justifique.

Se ha optado por cambiar la nomenclatura clásica (púrpura trombocitopénica idiopática) con el fin de aclarar el mecanismo patogénico de la enfermedad. Los términos “púrpura” e “idiopática” se consideran inadecuados para definir la enfermedad, ya que el sangrado cutáneo o mucoso está ausente o es mínimo en algunos pacientes.

Hoy en día, la patogenia de la enfermedad se considera que es autoinmune, producida por una destrucción acelerada y una producción inadecuada de plaquetas mediada por autoanticuerpos y linfocitos T. Por ello, actualmente, se recomienda la denominación de trombocitopenia inmune primaria. Se mantiene el acrónimo *Immune ThrombocytoPenia* (ITP) y PTI en castellano, por su significado histórico y su uso consolidado en el lenguaje médico cotidiano.

Para el diagnóstico de PTI primaria deberán estar presentes los requisitos siguientes:

- *Trombocitopenia*. Se establece una cifra de plaquetas por debajo de 100.000/ μ l, por los recuentos frecuentes entre 100 y 150.000/ μ l en personas sanas y embarazadas. El recuento del resto de líneas celulares es normal y el número de megacariocitos en médula ósea normal o aumentado.
- *Ausencia de enfermedad infecciosa de base* (mononucleosis infecciosa, hepatitis...).
- *Ausencia de patología sistémica de base* (lupus eritematoso sistémico, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, linfoma...).

Se denomina PTI secundaria cuando está asociada a alguna patología infecciosa o sistémica de base, como sucede en las enfermedades autoinmunes, ciertas neoplasias o cuando es inducida por medicamentos o tóxicos.

Clasificación

La PTI se clasifica según el tiempo de evolución en: PTI de reciente diagnóstico (<3 meses), PTI persistente (3-12 meses) y PTI crónica (>12 meses).

- **PTI de reciente diagnóstico:** menos de 3 meses de evolución.
- **PTI persistente:** de duración entre los 3 y 12 meses desde el diagnóstico, incluye a:
 - Pacientes que no alcanzan la remisión completa de forma espontánea.
 - Pacientes que no mantienen la remisión completa después de suspender el tratamiento instaurado.
- **PTI crónica:** más de 12 meses de evolución.

Fisiopatología

La PTI es un trastorno autoinmune en el que la aparición de anticuerpos antiplaquetarios sigue siendo el mecanismo patogénico central. Se generan autoanticuerpos, generalmente de la clase IgG, contra ciertos antígenos plaquetarios, especialmente glicoproteínas IIb/IIIa e Ib/IX. El defecto subyacente que lleva a la producción de autoanticuerpos se desconoce, y es probable que tanto factores genéticos como ambientales estén involucrados. Un elemento clave en la fisiopatología de la PTI es la pérdida de la autotolerancia, que da lugar a la producción de anticuerpos contra antígenos plaquetarios. La causa de la pérdida de la tolerancia inmunitaria en la PTI sigue siendo desconocida. En el 50-60% de los casos de PTI infantil, existe el antecedente de enfermedad viral reciente, desarrollando entre 1 y 4 semanas después autoanticuerpos dirigidos contra la superficie plaquetaria. Se desconoce la razón por la que algunos niños responden a una infección común desarrollando una enfermedad autoinmunitaria.

Los autoanticuerpos también se unen a los megacariocitos de la médula ósea, afectando de esta manera a la maduración de los megacariocitos y a la producción de plaquetas. Basado en este concepto, se ha utilizado recientemente con éxito tratamiento con estimulantes de la producción plaquetaria con agonistas del receptor de trombopoyetina.

En la figura 1, se representa de forma simplificada la fisiopatología de la PTI⁽¹⁰⁾.

Manifestaciones clínicas

Los síntomas y signos clínicos son muy variables. El riesgo de hemorragia es el principal problema. Los signos clínicos son la púrpura generalizada, espontánea o ante traumatismos mínimos, asociada, en ocasiones, a otras manifestaciones hemorrágicas: epistaxis, hemorragia gastrointestinal, hematuria o menorragia. No siempre hay correlación entre la cifra de plaquetas y las manifestaciones hemorrágicas, aunque éstas son más frecuentes por debajo de 10.000/μl. La mayor incidencia de PTI en el niño se registra entre los 2 y los 8 años de edad. En aproximadamente un 60% de los casos, hay una historia previa de una infección viral ocurrida 1 a 4 semanas antes del comienzo de la trombocitopenia. Hay también un incremento de riesgo de trombocitopenia asociada a la vacunación sarampión-rubéola-parotiditis⁽¹¹⁾.

La presentación clásica suele ser la aparición brusca de petequias generalizadas y púrpura en un niño de 1 a 4 años previamente sano. Solo el 3% de los niños tienen hemorragias significativas y graves (concentración de hemoglobina <10 g/L, disminución de la hemoglobina en 2 g/L o hemorragia que requiere transfusión). La hemorragia intracraneal es infrecuente afectando aproximadamente 0,1-0,5% de los casos. Factores de riesgo de hemorragia intracraneal en niños con severa trombocitopenia incluyen trauma craneal y uso concomitante de medicación que afecte a la función plaquetaria.

Especial cuidado requiere la asociación de niños con PTI y coexistencia de vasculitis o coagulopatías, así como casos PTI asociados a varicela⁽⁸⁾.

Cuando la clínica comienza de forma insidiosa, sobre todo en un adolescente, existe con más frecuencia la posibilidad de que evolucione a una PTI crónica o de que la trombocitopenia sea una manifestación de una enfermedad sistémica, como el lupus eritematoso diseminado (LED).

Diagnóstico

El diagnóstico es realizado por exclusión de otras causas de trombocitopenia. No hay ningún parámetro clínico ni analítico que permita realizar el diagnóstico.

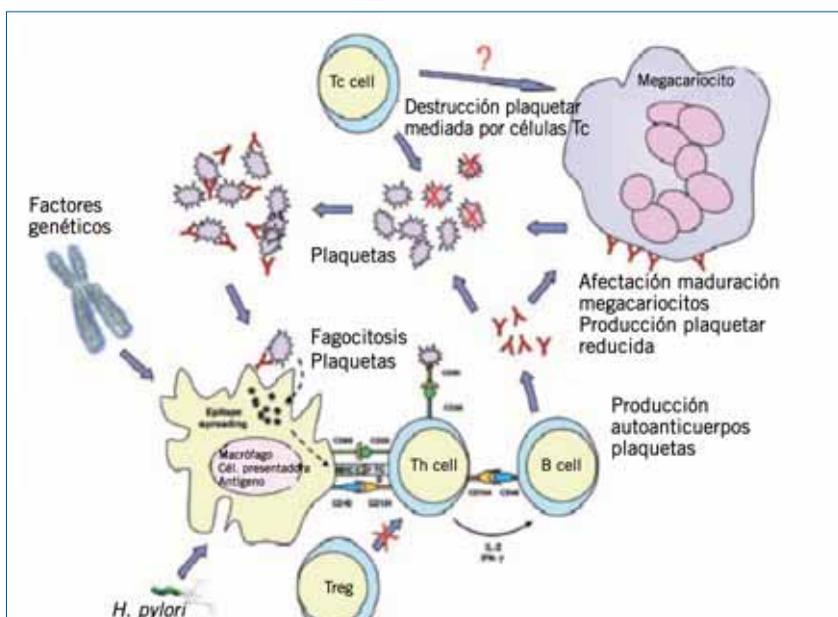


Figura 1. Representación simplificada de la fisiopatología de la PTI. La sensibilización plaquetaria comienza con la fijación de autoanticuerpos a glicoproteínas de las plaquetas. El complejo antígeno-anticuerpo es captado y fagocitado por macrófagos u otra célula presentadora de antígeno (APC) fundamentalmente en el bazo. Las glicoproteínas son degradadas a péptidos, expresándose *de novo* en la superficie de la célula APC a través de moléculas HLA de clase II. Estas glicoproteínas son presentadas *de novo* a células Th colaboradoras mediante la presencia de moléculas coestimuladoras para la activación de linfocito T, como son el antígeno 154 y su ligando CD 40. Las células Th activadas producen citoquinas (interleukina-2 e interferón) que promueven la diferenciación de células B y producción de autoanticuerpos. Las células T reguladoras (Tregs) normalmente inhiben la actividad de Th y la proliferación celular, pero su función en la PTI está afectada. Los autoanticuerpos también se unen a los megacariocitos de la médula ósea, afectando de esta manera la maduración de los megacariocitos y la producción de plaquetas. Una vía alternativa de la destrucción de las plaquetas es por células T citotóxicas autoreactivas. Las células Tc en la médula ósea también podrían inhibir la megacariopoyesis y trombopoyesis, aunque esto no ha sido aún demostrado. El papel de las infecciones, tales como *H. pylori*, no ha sido completamente aclarada, pero se ha demostrado reactividad cruzada entre los antígenos bacterianos y las glicoproteínas de las plaquetas.

Se basa en la anamnesis, la exploración física, el hemograma y la extensión de sangre periférica.

En todos los pacientes con trombocitopenia debe realizarse una **historia clínica detallada, tanto familiar como del paciente, y una exploración física completa** que permitan descartar otras enfermedades hematológicas o situaciones que, de forma secundaria, puedan producir trombocitopenia.

Historia clínica

Se debe preguntar por:

- Antecedentes recientes (<6 semanas) de infección vírica o contacto con varicela.
- Antecedentes de infecciones graves o recurrentes.

- Síntomas de enfermedad sistémica de base o enfermedad autoinmune.
- Vacunación con virus vivos semanas previas.
- Exposición reciente a fármacos/tóxicos que puedan producir trombocitopenia (heparina, quinina/quinidina, sulfonamidas) o ingesta de aspirina que incremente las manifestaciones hemorrágicas.
- Antecedentes personales o familiares de alteraciones de la coagulación.
- Factores de riesgo de VIH.

En un 20-30% de los pacientes con trombocitopenia inmune, la causa puede ser secundaria a una infección (VIH, CMV, VHC o VEB), drogas, otra enfermedad autoinmune (lupus eritematoso diseminado) o en asociación

con una enfermedad maligna (linfoma, leucemia)⁽¹¹⁾.

Exploración física

La exploración física suele ser normal, salvo las petequias y la púrpura. Si la hemorragia afecta otros órganos, la exploración mostrará la alteración específica de los órganos o sistemas afectados.

Se deben evaluar las características de la hemorragia, si es cutánea, si afecta a mucosas, su gravedad, extensión y tiempo de evolución. Deben identificarse condiciones concomitantes que aumenten el riesgo hemorrágico.

Generalmente, no asocia hepatoesplenomegalia ni adenopatías. La presencia de estos hallazgos sugiere otros diagnósticos, como leucemia o cáncer linfático.

Se debe descartar la existencia de signos dismórficos que sugieran trombocitopenias congénitas incluyendo anomalías óseas e hipoacusias.

Exploraciones complementarias

Se describen en la tabla II las exploraciones complementarias al diagnóstico^(8,9).

Es frecuente una trombocitopenia intensa (recuento plaquetario <20.000/ μ l) con plaquetas de tamaño normal o aumentado debido al incremento del recambio de plaquetas. En la PTI aguda, la concentración de hemoglobina y el recuento y fórmula leucocitaria deben ser normales. En caso de hemorragias intensas, la concentración de hemoglobina puede disminuir.

En los adolescentes con PTI de nueva aparición, se debe descartar un LED mediante anticuerpos antinucleares. En las poblaciones de riesgo, debe analizarse el VIH, sobre todo en adolescentes sexualmente activos.

El análisis de anticuerpos antiplaquetarios (plaquetas asociados a inmunoglobulina G) rara vez resulta útil en la PTI. Un resultado negativo no descarta la enfermedad. También, tienen poca utilidad la determinación de trombopoyetina (TPO), normal o levemente aumentada, el estudio del número de plaquetas reticuladas y el estudio de la supervivencia plaquetar.

Si existe una anemia inexplicada, debe realizarse una prueba de Coombs para descartar un síndrome de Evans (anemia hemolítica y trombocitopenia

Tabla II. Exploraciones complementarias en PTI

Exploraciones complementarias al diagnóstico

- Morfología en sangre periférica con revisión por persona experta
- Estudio de la hemostasia: TP, TTPA, TT, fibrinógeno
- Grupo, Rh y Coombs directo
- Inmunoglobulinas
- Estudio microbiológico: CMV, VEB, parvovirus B19, herpes simple, herpes 6, VIH, hepatitis B y C (VHB y VHC)
- Bioquímica hemática: GOT, GPT, LDH, glucosa, urea, creatinina
- Control de hematuria microscópica
- Estudio morfológico de médula ósea por punción aspirativa. Indicado en:
 - Niños con clínica atípica (dolores óseos, fiebre, hepatoesplenomegalia, adenopatías...)
 - Anomalías en el hemograma con citopenias (leucopenia y anemia no secundaria a sangrado)
 - Si se inicia tratamiento con glucocorticoides
 - No respuesta o respuesta parcial en las primeras líneas de tratamiento
 - Antes de indicar esplenectomía

Exploraciones adicionales

Están indicadas en pacientes en los que no remite espontáneamente o no responden al tratamiento:

- Estudio morfológico de médula ósea por punción aspirativa si no se hizo previamente. Valorar la realización de biopsia, inmunofenotipo y citogenética para completar el estudio
- Poblaciones linfocitarias
- Anticuerpos antinucleares
- Anticuerpos antitiroideos y función tiroidea
- Anticuerpos antifosfolípidos incluyendo anticardiolipina y anticoagulante lúpico, si hay datos clínicos sugestivos
- Test de embarazo en mujeres de edad fértil
- Anticuerpos glicoproteína específicos
- Otros: detección de *H. pylori*, estudio de celiaquía

TP: tiempo de protrombina; *TTPA:* tiempo de tromboplastina parcial activado; *TT:* tiempo de trombina; *CMV:* citomegalovirus; *VEB:* virus de Epstein Barr; *VIH:* virus de la inmunodeficiencia humana.

autoinmunitarias) o antes de iniciar el tratamiento con inmunoglobulina anti-D i.v.

Hay determinadas infecciones víricas (VIH, VHC), así como la del *Helicobacter pylori*, que pueden relacionarse con trombocitopenia inmune. Se aconseja la determinación del VHC e VIH en todos los pacientes, y la del *H. pylori* solo en áreas de alta prevalencia o sospecha clínica⁽¹²⁾.

El estudio de la médula ósea revela unas series eritrocitaria y granulocítica normales con un número de megacariocitos normal o aumentado. Algunos de estos pueden ser inmaduros debido al aumento de recambio de plaquetas.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de los síndromes trombocitopénicos en la infancia se describe en la tabla I.

El algoritmo 1 orienta el diagnóstico de púrpura trombopénica.

- En niños con aspecto sano y trombocitopenia moderada o intensa, otros parámetros sanguíneos normales y una exploración física normal, habría que hacer el diagnóstico diferencial con exposición a medicamentos que inducen la formación de anticuerpos, el secuestro esplénico debido a una hipertensión portal inadvertida o un proceso aplásico inicial del tipo anemia de Fanconi. Los síndromes congénitos: la trombocitopenia amegacariocítica y el síndrome de trombocitopenia con ausencia de radio (TAR) solo interfieren la producción de plaquetas sin inducir anomalías de la síntesis de eritrocitos y leucocitos.
- Niños enfermos que asocian un aumento de destrucción no in-

Tabla III. Criterios de respuesta al tratamiento

Remisión completa (RC)	Recuento plaquetario >100.000/ μ l y ausencia de hemorragia mantenido más de seis semanas tras la supresión del tratamiento
Remisión parcial (RP)	Elevación sobre la cifra inicial con recuento entre 30.000 y 100.000/ μ l mantenido más de seis semanas tras la supresión del tratamiento. Ausencia de hemorragia
Ausencia de respuesta (AR)	No hay modificación clínica ni del recuento de plaquetas
Respuesta transitoria (RT)	Mejoría inicial (clínica o biológica) con nueva clínica o con recuento inferior a 30.000/ μ l antes de seis semanas de haber terminado el tratamiento
Recaída (REC)	Recuento inferior a 30.000/ μ l después de seis semanas de haber finalizado el tratamiento, habiéndose obtenido previamente una remisión completa o parcial
Corticodependencia	Necesidad de dosis repetidas o mantenidas de glucocorticoides para mantener un recuento plaquetario \geq 30.000/ μ l y/o evitar la hemorragia
PTI refractaria	No alcanzar respuesta o pérdida de respuesta tras esplenectomía, con necesidad de tratamiento continuado para disminuir el riesgo de hemorragia

munitaria de plaquetas suelen ser enfermedades sistémicas graves, como síndrome hemolítico urémico (SHU), coagulación intravascular diseminada (CID).

Si la trombocitopenia se acompaña de anemia o leucopenia, deberán descartarse otras patologías causantes, como leucemia aguda o aplasia medular.

La esplenomegalia aislada debe hacer pensar en la posibilidad de un hiperesplenismo debido a una hepatopatía o una trombosis de la vena porta.

La trombocitopenia autoinmunitaria puede ser una manifestación de un LED, de una infección VIH o, más rara vez, de un linfoma.

En varones jóvenes con un recuento de plaquetas bajos, debe sospecharse un síndrome de Wiskott-Aldrich (SWA), especialmente en los que tienen antecedente de eccema e infecciones de repetición.

En neonatos y lactantes pequeños, es necesario descartar trombocitopenia aloinmune y PTI en la madre.

Tratamiento

El objetivo del tratamiento es revertir y evitar hemorragias con relevancia clínica. Se propone una evaluación clínica de la gravedad en función de las manifestaciones hemorrágicas y de unos indicadores o factores de riesgo que, junto al recuento de plaquetas, determinen la recomendación terapéutica específica.

El objetivo del tratamiento es revertir y prevenir hemorragias con riesgo clínico para el paciente, más que corregir las cifras de plaquetas hasta valores normales. Actualmente, se trata de evitar tratamientos innecesarios, potencialmente tóxicos, en pacientes asintó-

máticos o con descensos moderados de las plaquetas, con el fin de mejorar la calidad de vida con la menor toxicidad asociada al tratamiento.

Criterios para la valoración clínica de la gravedad

Las decisiones terapéuticas se deben tomar considerando múltiples factores^(8,9,13). Las recomendaciones basadas exclusivamente en las cifras de plaquetas son muy controvertidas. Se propone una evaluación clínica de la gravedad en función de las manifestaciones hemorrágicas y de unos indicadores o factores de riesgo cuya presencia aumenta el riesgo de hemorragia grave, fundamentalmente, la intracraneal⁽⁹⁾.

- **Clínica cutánea:** equimosis, petequias en la piel y muy escasas en la mucosa oral.
- **Clínica cutáneo-mucosa.**
- **Hemorragia activa:** epistaxis que precisa taponamiento, hematuria, hemorragia digestiva macroscópica, menorragia, gingivorragia importante, cualquier hemorragia con riesgo de precisar transfusión de hematíes.
- **Factores de riesgo hemorrágico:** hematuria, traumatismo craneoencefálico (TCE), politraumatismo previo, tratamiento con antiagregantes hasta 7-10 días antes, diátesis hemorrágica (coagulopatía, vasculitis).

Recomendaciones generales

Evitar tratamientos innecesarios, potencialmente tóxicos, en pacientes asintomáticos o con descensos moderados de las plaquetas y conseguir una adecuada calidad de vida con la mínima toxicidad asociada a la terapia.

- En el momento del diagnóstico, debe considerarse el *ingreso hospitalario en*:
 - Pacientes con hemorragia activa.
 - Factores de riesgo hemorrágico.
 - Recuentos de plaquetas igual o inferior a 20.000/ μ l.
 - Se debe considerar el ingreso en niños con familias con problemática psicosocial o domicilios lejanos de un centro sanitario.
 - **Contraindicado:** el uso de ácido acetilsalicílico y derivados. Se debe tener precaución y administrar, solo en caso necesario, fármacos que puedan alterar la agregación plaquetaria (antihistamínicos, antiinflamatorios no esteroideos).
 - Evitar inyectables intramusculares y punciones vasculares en vasos de difícil compresión.
 - Deportes: se indicará restricción de la actividad deportiva en función de la clínica y riesgo traumático.
- En la tabla III, se establece la **nomenclatura para definir los criterios de respuesta al tratamiento en la PTI.**

Tratamiento de la PTI de reciente diagnóstico

Para un adecuado enfoque terapéutico, se debe valorar el conjunto de datos clínicos y biológicos. En el algoritmo 2 se muestra la opción de tratamiento más adecuada en función de las manifestaciones clínicas, recuento de plaquetas y factores de riesgo hemorrágico.

Tratamiento de la PTI persistente y crónica

En el paciente con PTI persistente y crónica hay que valorar también el conjunto de datos clínicos y biológicos,

Tabla IV. Opciones y líneas de tratamiento de la PTI

Tratamiento de primera línea de la PTI	
Corticoterapia	
Posología	<ul style="list-style-type: none"> • Prednisona vía oral o metilprednisolona vía i.v. Dividida en 3 dosis: 4 mg/kg/día (dosis máxima 180 mg/día) durante 4 días, luego pasar a 2 mg/kg durante 3 días y suspender
Efectos adversos	<ul style="list-style-type: none"> • Escasos efectos adversos con esta pauta de descenso rápido • En pautas prolongadas: controles de glucemia. Tensión arterial. Prevención de osteoporosis. Prevención de infecciones
Inmunoglobulina IV	
Posología	<ul style="list-style-type: none"> • 0,8-1 g/kg/dosis única en perfusión continua. Inducen un ascenso más rápido de las plaquetas
Efectos adversos	<ul style="list-style-type: none"> • Anafilaxia en pacientes con déficit de Ig A • Cefaleas, náuseas, vómitos, fiebre, hemólisis autoinmune, meningitis aséptica • Riesgo de transmisión de enfermedades infecciosas (hepatitis C)
Tratamiento de segunda línea	
Inmunoglobulina anti-D (pacientes RH+)	
Posología	<ul style="list-style-type: none"> • 50-75 µg/kg/día, i.v. dosis única. Perfusión en 1 hora diluido en suero fisiológico
Efectos adversos	<ul style="list-style-type: none"> • Anemia hemolítica inmune • Transmisión de enfermedades infecciosas (hepatitis C)
Controles recomendados	<ul style="list-style-type: none"> • Hemoglobina, Coombs directo, recuento reticulocitario y bilirrubina indirecta
Corticoterapia	
Posología	<ul style="list-style-type: none"> • Bolus de corticoides (metilprednisolona): 30 mg/kg/día (máximo 1 g), durante 3 días en perfusión i.v. de dos horas. Control de T. arterial y glucosuria • Dexametasona oral: 0,6 mg/kg/día en dosis única (máximo 40 mg) durante 4 días cada mes
Tratamiento de tercera línea	
Esplenectomía	
Indicaciones	<ul style="list-style-type: none"> • PTI de diagnóstico reciente o persistente ante urgencia hemorrágica con riesgo vital que no responde a tratamiento previo • PTI crónica si hay hemorragia con riesgo vital. Valorar en mayores de 5 años sintomáticos refractarios a tratamiento previos que interfiere con su vida normal cuando llevan más de dos años de evolución
Profilaxis infección tras esplenectomía	<ul style="list-style-type: none"> • Vacunación antineumocócica, antimeningocócica y antihaemophilus • Penicilina oral diaria o amoxicilina hasta un mínimo de 2 años tras la intervención
Tratamiento de la infección	<ul style="list-style-type: none"> • Iniciar antibioterapia de cobertura para neumococo, haemophilus y meningococo ante un síndrome febril sin foco
Agonistas del receptor de la trombopoyetina	
Indicaciones	No hay experiencia en niños. Primer ensayo con Romiplostim
Preparados	<ul style="list-style-type: none"> • Romiplostim: se administra vía subcutánea semanalmente. Aceptado en España para tratamiento en adultos esplenectomizados refractarios a otros tratamientos y en los que está contraindicada la esplenectomía como tratamiento de 2ª línea • Eltrombopag: se administra vía oral. Menos experiencia
Efectos adversos	<ul style="list-style-type: none"> • Vigilar la función hepática
Anticuerpo monoclonal anti-CD20	
Indicaciones	<ul style="list-style-type: none"> • En adultos y niños administrados por uso compasivo
Efectos adversos	<ul style="list-style-type: none"> • Problemas inmunoalérgicos • Riesgo infeccioso por depleción prolongada de linfocitos B • Posible leucoencefalopatía multifocal progresiva

procurando que lleve una vida lo más normal posible y con los mínimos efectos adversos derivados del tratamiento. El mantenimiento de recuentos plaquetarios por encima de 30.000/µl se ha elegido como factor determinante en el

análisis de la decisión inicial, considerando esta cifra segura para desarrollar una vida lo más cercana a la normalidad. Hay que tener en cuenta que casi el 60% de los pacientes diagnosticados de PTI crónica, independientemente de sus caracte-

rísticas personales (edad, sexo, recuento plaquetario...), alcanzan la remisión de la enfermedad incluso sin tratamiento.

En el algoritmo 3, se expone el tratamiento propuesto de la PTI persistente y crónica.

Tratamiento de las urgencias con riesgo vital y de las situaciones con riesgo especial

- *En situaciones de riesgo vital con hemorragias del Sistema Nervioso Central (SNC) u otras hemorragias que comprometan la vida del paciente, se recomienda administrar sucesivamente:*
 1. Metilprednisolona i.v., 10 mg/kg en bolus.
 2. Gammaglobulina i.v., 400 mg/kg
 3. Plaquetas, 1 unidad/5-10 kg/6-8 h.
 4. Gammaglobulina i.v., 400 mg/kg
 5. Se valorará, según la respuesta, si es necesaria la esplenectomía urgente.
- *En TCE, politraumatizados y en cirugía urgente:* se recomienda administrar IgIV 0,8-1 g/kg si el recuento es inferior a 50.000/ μ l, y plaquetas si el recuento es <10.000/ μ l.
- *En casos de cirugía programada, se debe valorar el riesgo hemorrágico según la intervención:* se aconseja administrar IgIV 0,8-1 g/kg si las plaquetas son <50.000/ μ l.
- *En la esplenectomía programada:* IgIV 0,8-1 g/kg si el recuento es <20.000/ μ l y efectuar pinzamiento precoz de la arteria esplénica.

En la tabla IV, se describen las opciones y líneas de tratamiento de la PTI.

Evolución y seguimiento

El seguimiento de los pacientes con PTI debe individualizarse en función de la estabilidad del recuento de plaquetas y de la modalidad terapéutica. Es fundamental la educación del paciente acerca de las manifestaciones clínicas y de los riesgos de la enfermedad.

La evolución de la PTI es variable e impredecible. En la infancia, la PTI es, generalmente, un proceso autolimitado, con una tendencia a la remisión espontánea, incluso a los 2 años de la evolución.

La evolución habitual de la PTI aguda es la remisión espontánea en el 70-80% de los casos en los 6 meses siguientes. No parece que el tratamiento modifique la historia natural de la enfermedad. Evoluciona a una PTI crónica aproximadamente el 20% de los niños que presentan PTI aguda⁽¹⁴⁾. No hay criterios unánimes para pronosticar qué niños

evolucionarán con más probabilidad a PTI crónica. Por ello, es necesario observar y controlar a los niños con nuevo diagnóstico de PTI, incluso en casos típicos, realizando recuentos de sangre y frotis hemáticos de forma periódica, y así también poder excluir la posible evolución a enfermedades de la medula ósea o de otros trastornos hematológicos.

Según algunos autores, la edad >10 años y recuentos plaquetarios $\geq 20.000/\mu$ l en el momento del diagnóstico se ha asociado a mayor riesgo de cronicidad⁽¹⁵⁾. Sin embargo, estos datos no han sido confirmados en otros estudios⁽¹⁴⁾.

No existen en la actualidad indicadores clínicos o de laboratorio que al momento del diagnóstico permitan predecir con certeza cuál será la evolución.

Seguimiento de pacientes con recuento de plaquetas estables que no requieren tratamiento (solo observación):

- Por regla general se realizarán controles del hemograma cada 2 semanas el primer mes y cada mes hasta los 6 meses. Posteriormente, hemograma cada 3-6 meses.
- Educación del paciente y de sus padres para que consulte en caso de:
 - Signos de hemorragia.
 - Previsión de cirugía o un procedimiento invasor (incluyendo exodoncias).
 - Gestación.
- Mantener en observación ante la posibilidad de aparición de otras enfermedades autoinmunitarias.

El seguimiento de pacientes que requieren tratamiento activo:

- Hemograma a demanda.
- Según la modalidad terapéutica se realizarán controles de la potencial toxicidad, tanto inmediata como tardía.

Calidad de vida

La calidad de vida de un paciente debe ser un aspecto importante a tener en cuenta. Se aconseja la aplicación de herramientas específicas para valorar la calidad de vida de los pacientes con PTI.

Los pacientes con PTI están sometidos a restricciones de estilo de vida por el riesgo de hemorragia y las preocupaciones sobre los efectos secundarios del tratamiento. Hay dos herramientas

pediátricas de investigación cualitativa que valoran la calidad de vida: *The Kids ITP Tools* (KIT) y el *ITP-quality of life*. El KIT se ha desarrollado en Norteamérica y consta de tres cuestionarios: uno para el niño (*child self-report*), otro para que completen los padres en representación del niño (*parent proxy report*) y otro para que los padres completen sobre sí mismos (*parent impact report*)⁽¹⁶⁾. Ayudan a determinar si las investigaciones y el tratamiento invasivo son peores para el paciente que la enfermedad misma. En nuestro medio, se debería incorporar esta metodología, pues es un buen parámetro de eficacia y de la adecuada elección del tratamiento.

Función del pediatra de Atención Primaria

La función del pediatra en Atención Primaria es fundamental para determinar ante un niño con púrpura qué casos constituyen una causa grave que requiera atención hospitalaria inmediata.

Para hacer esta valoración, es importante conocer los mecanismos y las enfermedades frecuentes que producen dichos hallazgos.

El pediatra de Atención Primaria debe hacer una adecuada anamnesis y exploración física completa. Debe evaluar las características de la hemorragia, si es cutánea o mucosa, su gravedad, extensión y tiempo de evolución. Se deben identificar condiciones concomitantes que aumenten el riesgo hemorrágico.

Salvo cuando la púrpura sea claramente secundaria a mecanismo de Val-salva, se debe derivar al Hospital para realizar los estudios complementarios necesarios para el diagnóstico y tratamiento específico, si fuera necesario.

El seguimiento y control en Atención Primaria del niño diagnosticado de PTI debe basarse en el riesgo de hemorragia mientras exista plaquetopenia. Se informará a los padres y al niño si es mayor para que consulten en caso de signos de hemorragia. Se aconsejará escolarización normal si el recuento plaquetario es estable >20.000/ μ l. Restringir actividad física y deportes con riesgo traumático (de contacto). Está contraindicado el uso de aspirina. Evitar inyecciones intramusculares. Se debe tener precaución y administrar, solo en caso necesario, fármacos que puedan alterar la agregación

plaquetaria (antihistamínicos, antiinflamatorios no esteroideos).

Los controles analíticos del recuento plaquetario se realizarán en función de si mantiene recuentos estables y de si recibe o no algún tratamiento, realizando el seguimiento en coordinación con el Servicio de Pediatría Hospitalaria y el Servicio de Hematología.

Bibliografía

Los asteriscos reflejan el interés del artículo a juicio del autor.

- 1.*** Scott Nelson JP, Montgomery RR. Enfermedades de las plaquetas y de los vasos sanguíneos. En: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, eds. Tratado de Pediatría Nelson. 18ª ed. Cap. 484. p. 2081-9.
- 2.*** Amigo Bello MC. Fisiopatología y trastornos de la coagulación. *Pediatr Integral*. 2008; XII(5): 469-80.
- 3.*** Toll MT. Trombocitopenia. Trombocitopatías. Trombocitosis. En: Cruz M, eds. Tratado de Pediatría. 9ª edición. Madrid: Ergon; 2006. p. 1528-33.
- 4.** Espinazo O, Bravo J, García Consuegra, Sastre A. Púrpuras. En: Manual de diagnóstico y terapéutica en Pediatría. 4ª edición. Madrid: Publimed; 2003.
- 5.* Miller Michael L, Pachman Lauren M. Síndromes vasculíticos. En: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, eds. Tratado de Pediatría Nelson. 18ª ed. Cap. 166. p. 1042-9.
- 6.*** Menéndez Suso JJ, Lodoso Torrecilla B, Plaza López de Sabando D. Púrpura en urgencias. Decisiones en urgencias pediátricas. *Ergon*; 2010. p. 606-13.
- 7.*** Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura. Of adults and children: Report from an international working group. *Blood*. 2009; 113: 2386-93.
- 8.*** Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Bussel JB, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2010; 115: 168-86.
- 9.*** Monteagudo, E, Fernández-Delgado R, Sastre A, Toll T, Llorca A, Molina J, Astigarraga I, Dasí MA, Cervera A, en representación del Grupo de Trabajo de la PTI de la Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas. Protocolo de estudio y tratamiento de la trombocitopenia inmune primaria (PTI-2010). *An Pediatr (Barc)*. 2011; 74(6): 414.e1-414.e8.
- 10.*** Stasi R. Immune pathophysiology of primary immune thrombocytopenia *Hematology Education: the education program*

for the Annual Congress of the European Hematology Association. 2011; 5: 173-8.

- 11.*** Newland A. The diagnosis and management of chronic immune thrombocytopenia in adults. *Hematology Education: the education program for the annual congress of the European Hematology Association* 2011; 5: 184-90.
- 12.* Stasi R, Sarpatwari A, Segal JB, Osborn J, Evangelista ML, Cooper N, et al. Effects of eradication of *Helicobacter pylori* infection in patients with immune thrombocytopenic purpura: a systematic review. *Blood*. 2009; 113: 1231-40.
- 13.*** Mitchell WB, Miller AA, Bussel JB. Thrombopoietic agents in immune thrombocytopenia. *Hematology Education: the education program for the annual congress of the European Hematology Association*. 2011; 5: 179-83.
- 14.** Calleja Gero ML, Sevilla J, Madero L. ¿Cuál es el pronóstico de trombopenia inmunitaria crónica? *An Pediatr (Barc)*. 2011; 74(5): 317-23.
- 15.* Watts RG. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a 10-year natural history study at the Childrens Hospital of Alabama. *Clin Pediatr*. 2004; 43: 691-702.
- 16.* Klaassen RJ, Blanchette VS, Barnard D, Wakefield CD, Curtis C, Bradley CS, et al. Validity, reliability, and responsiveness of a new measure of health-related quality of life in children with immune thrombocytopenic purpura: the Kids' ITPTools. *J Pediatr*. 2007; 150(5): 510-5, 515.e1.

Bibliografía recomendada

- Scott Nelson JP, Montgomery RR. Enfermedades de las plaquetas y de los vasos sanguíneos. En: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, eds. Tratado de Pediatría Nelson. 18ª ed. Cap. 484. p. 2081-9.
- En este Tratado de Pediatría, se dedica un capítulo a los trastornos de las plaquetas y de los vasos sanguíneos. Diagnóstico diferencial práctico de los síndromes trombocitopénicos en la infancia.
- Amigo Bello MC. Fisiopatología y trastornos de la coagulación. *Pediatr Integral*. 2008; XII(5): 469-80.
- Revisión detallada y práctica de la fisiopatología y trastornos de la hemostasia.
- Toll MT. Trombocitopenia. Trombocitopatías. Trombocitosis. En: Cruz M, eds. Tratado de Pediatría. 9ª edición. Madrid: Ergon; 2006. p. 1528-33.
- Descripción de las alteraciones plaquetarias en la edad pediátrica, su diagnóstico y tratamiento.
- Menéndez Suso JJ, Lodoso Torrecilla B, Plaza López de Sabando D. Púrpura en urgencias. Decisiones en urgencias pediátricas. *Ergon*; 2010. p. 606-13.
- Libro práctico y funcional centrado en patologías urgentes que ayuda a realizar el diagnóstico fisiopatológico y/o etiológico, aplicar la terapéutica

más recomendable y las actitudes recomendadas a seguir con los pacientes. Se describe de forma detallada y práctica "Púrpura en urgencias".

- Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura. Of adults and children: Report from an international working group. *Blood*. 2009; 113: 2386-93.

Publicación donde se establece el Consenso Internacional de estandarización de la terminología, definiciones y criterios de respuesta de la PTI para adultos y niños.

- Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Bussel JB, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2010; 115: 168-86.

Publicación donde se establecen las directrices del Consenso Internacional en el diagnóstico y manejo de la Trombopenia Inmune Primaria teniendo en cuenta los nuevos conocimientos sobre su fisiopatología y los nuevos avances terapéuticos.

- Monteagudo, E, Fernández-Delgado R, Sastre A, Toll T, Llorca A, Molina J, Astigarraga I, Dasí MA, Cervera A, en representación del Grupo de Trabajo de la PTI de la Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas. Protocolo de estudio y tratamiento de la trombocitopenia inmune primaria (PTI-2010). *An Pediatr (Barc)*. 2011; 74(6): 414.e1-414.e8.

Documento de referencia del Grupo de Trabajo de la PTI de la Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas sobre las recomendaciones protocolizadas actuales para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad. Se explica el protocolo de tratamiento de forma clara y detallada.

- Stasi R. Immune pathophysiology of primary immune thrombocytopenia *Hematology Education: the education program for the Annual Congress of the European Hematology Association*. 2011; 5: 173-8.
- Trabajo de revisión muy completo sobre los conocimientos actuales de la fisiopatología de la PTI.

- Newland A. The diagnosis and management of chronic immune thrombocytopenia in adults. *Hematology Education: the education program for the annual congress of the European Hematology Association* 2011; 5: 184-90.

Documento actualizado sobre el diagnóstico y manejo de la trombocitopenia inmune crónica publicado en el Congreso Anual de la Asociación Europea de Hematología.

- Mitchell WB, Miller AA, Bussel JB. Thrombopoietic agents in immune thrombocytopenia. *Hematology Education: the education program for the annual congress of the European Hematology Association*. 2011; 5: 179-83.

Revisión actualizada de los nuevos agentes trombotopoyéticos, su biología, perfil clínico, toxicidad y potencial uso en el futuro.

Caso clínico

Niño de 5 años de edad que es llevado a la consulta por sus padres porque, desde hace 24 h, presenta exantema petequial que ha ido aumentando en número y tamaño. No ha presentado fiebre, vómitos, diarrea, pérdida de peso ni dolores articulares. Hace una semana, ha presentado un proceso febril diagnosticado de viriasis que no precisó tratamiento.

Antecedentes personales y familiares

Segundo hijo de un matrimonio sano que no tiene antecedentes de consanguinidad. Embarazo, parto y periodo neonatal normales. Crecimiento y desarrollo normal. Calendario vacunal completo. No hay antecedentes personales patológicos ni familiares de interés.

Exploración física

Presenta aceptable estado general, coloración normal de piel y mucosas, exantema petequial de distribución generalizada y alguna petequia en mucosa bucal. No signos de hemorragia en otra localización. No se palpan adenias cervicales, axilares ni inguinales. Auscultación cardiopulmonar normal. Abdomen normal, no se palpan masas ni visceromegalias. Genitales normales. Faringe normal. Otoscopia normal. Exploración articular y neurológica normal. Peso y talla en percentil 50-75. Temperatura 37,1°C axilar. Tensión arterial 10/6.

Se deriva al Hospital para estudio.

Exámenes complementarios

Analítica realizada en Hospital: hematíes $4,1 \times 10^{12}/L$, hemoglobina: 13,2 g/dl, hematocrito: 38,1%, VCM: 98

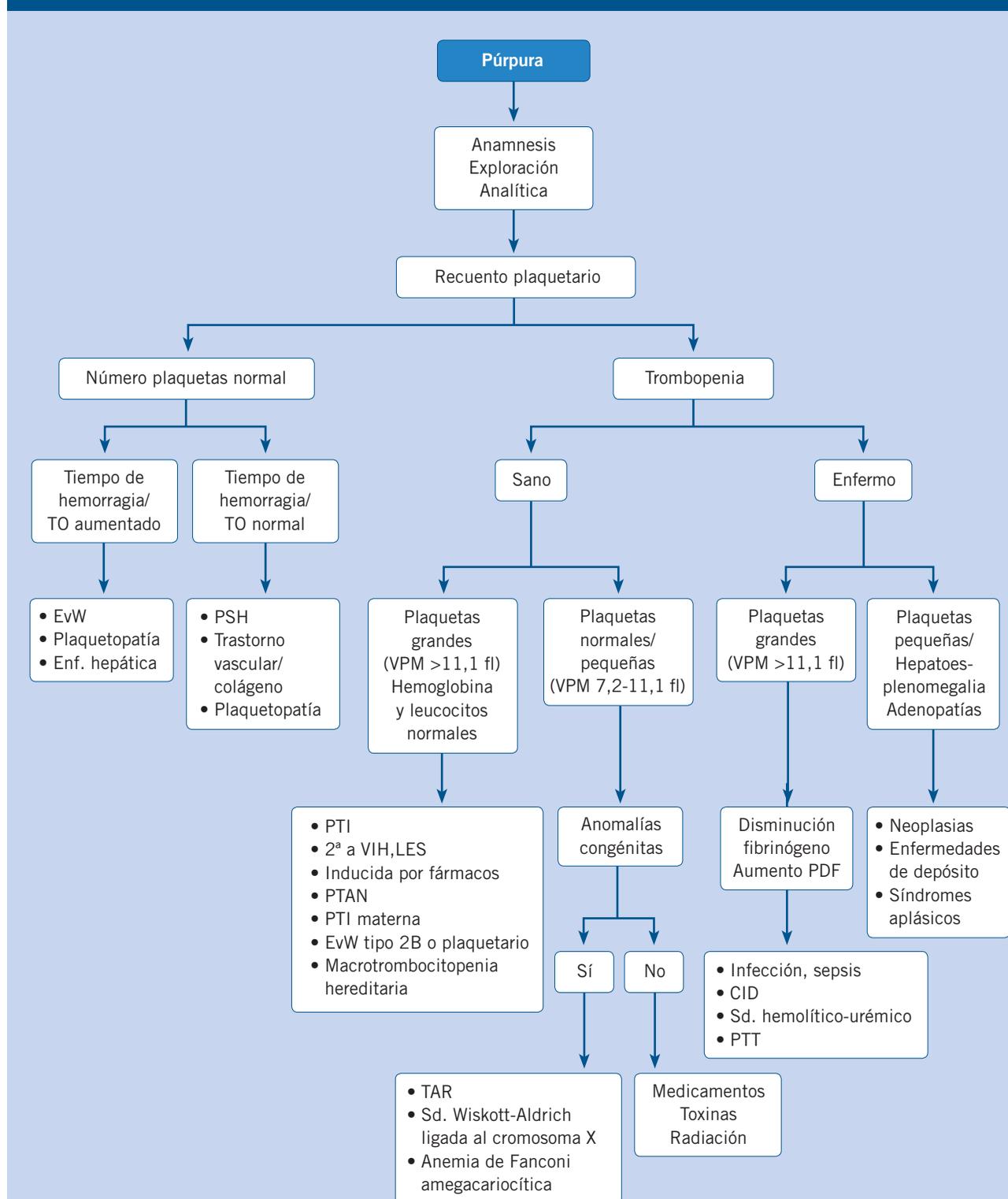
fl, leucocitos: $5,2 \times 10^9/L$. Fórmula leucocitaria: linfocitos 52%, neutrófilos: 38%, monocitos: 8%, eosinófilos: 2%. Plaquetas: 10.000/ μl . Frotis de sangre periférica: plaquetas escasas, alguna de tamaño grande. En el estudio, no se aprecian fórmulas inmaduras. Test de Coombs directo negativo. Pruebas de coagulación normal, tiempo de hemorragia normal. Bioquímica: glucosa, urea y creatinina normales; SGOT: 28 UI/L, SGPT: 46 UI/L, GGT: 50 UI/L, LDH: 254 UI/L. Inmunoglobulinas: normales. Estudio inmunológico de la población linfocitaria: normal. Analítica de orina: normal. Serología vírica: negativa (hepatitis A, B, C, Epstein-Barr, citomegalovirus, parvovirus B19). Anticuerpos antitransglutaminasa tisular IgA: negativos. Hormonas tiroideas: normales. Anticuerpos antitiroglobulina y anti TPO (anti-tiroperoxidasa): negativos.

En el aspirado medular, presenta una médula hiper celular con hiperplasia de la serie megacariocítica y con normalidad de las otras series.

Evolución

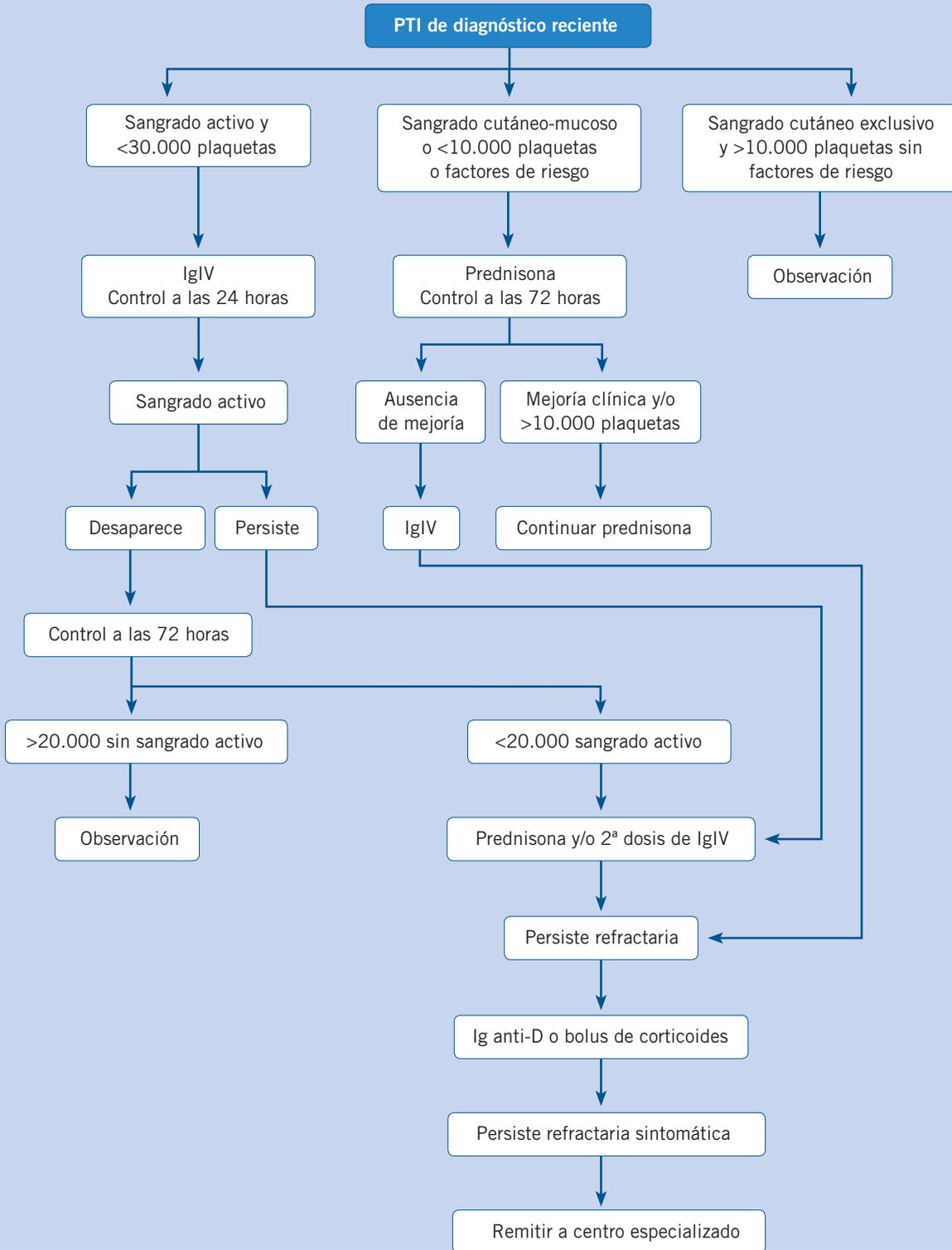
Con los resultados analíticos obtenidos y la exploración clínica realizada, se hace el diagnóstico de púrpura trombocitopénica inmune con sangrado cutáneo mucoso. Se decide tratamiento con prednisona i.v. durante 7 días a dosis de 4 mg/kg/día durante 4 días y 2 mg/kg/día durante 3 días. A las 72 horas, no hay nuevas lesiones cutáneo mucosas y el recuento plaquetario es de 50.000/ μl . A los 15 días, el número de plaquetas es de 160.000/ μl . A los 4 meses del diagnóstico, persiste el recuento plaquetario normal.

Algoritmo 1. Diagnóstico diferencial de la púrpura en la infancia



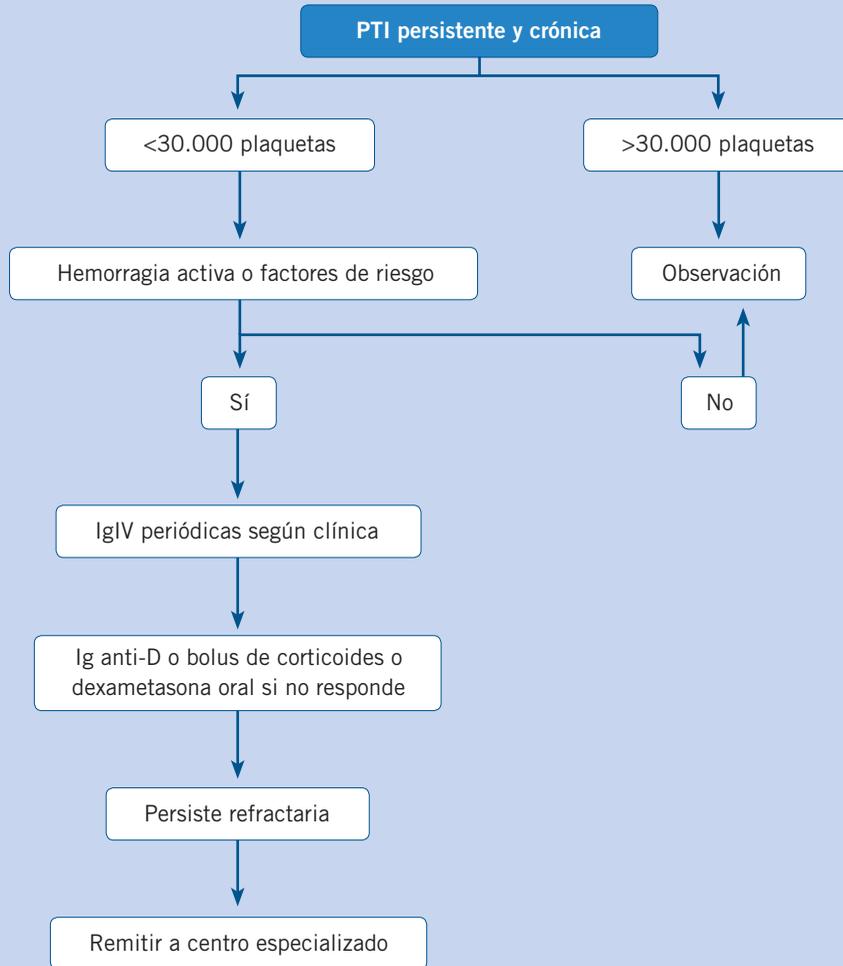
TO: tiempo de obturación; VPM: volumen plaquetario medio; PDF: productos de degradación del fibrinógeno; EvW: enfermedad de von Willebrand; PSH: púrpura de Schönlein-Henoch; TAR: trombocitopenia con aplasia de radio; CID: coagulación intravascular diseminada; PTT: púrpura trombótica trombocitopénica; LES: lupus eritematoso sistémico; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; PTAN: púrpura trombocitopénica aloinmunitaria neonatal.

Algoritmo 2. Tratamiento de la PTI de diagnóstico reciente



IgIV: inmunoglobulina intravenosa; Ig anti-D: inmunoglobulina anti-D, si es Rh+.

Algoritmo 3. Tratamiento de la PTI persistente o crónica





© Interpretación del hemograma y pruebas de coagulación

M. Melo Valls*, T. Murciano Carrillo**

*Servicio de Oncohematología Pediátrica. **Servicio de Pediatría.
Hospital de Sabadell. Corporació sanitària Parc Taulí. Sabadell. Barcelona



Pediatr Integral 2012; XVII(5): 413.e1-413.e6

Recibido: junio 2012

Disponible en Internet desde el 30 de julio de 2012

Interpretación del hemograma

Introducción

El hemograma, con todos sus parámetros, que se analizan según su normalidad o patología, pueden detectar posibles trastornos que ayudarán al diagnóstico de diversas patologías.

Como todas las herramientas que podemos usar en medicina, se debe utilizar de forma racional, selectivamente y para beneficio del niño. Plantaremos su realización en pacientes ambulatorios cuando haya sintomatología que lo justifique, si hay sospecha de enfermedades hematológicas o infecciosas o para monitorización de respuesta de algunos tratamientos.



El entorno familiar

J.A. Marina

Catedrático de Filosofía. Director de la Universidad de Padres (UP)



Pediatr Integral 2012; XVI(5): 414-417

El entorno familiar y el desarrollo infantil.

Los objetivos de la Pediatría son claros: favorecer y vigilar el buen desarrollo del niño, ayudar a prevenir las enfermedades y tomar las medidas necesarias en el caso de que aparezcan. Esto exige a los pediatras una continua colaboración con las familias y un trabajo pedagógico dirigido a ellas, para que conozcan las ideas generales de higiene, prevención y cuidado. La manera más eficiente de tratar determinados problemas de salud es mediante contrastados programas de colaboración con las familias (Carr, 2009). Pero el buen desarrollo no se limita al aspecto biológico, sino también al psicológico, lo que hace inevitable que la colaboración con los padres deba extenderse más allá de la salud. Dentro de las funciones de la crianza está incluida la educación y los pediatras se encuentran irremediablemente involucrados en ella.

Siempre se ha admitido el importante papel de la familia en la educación, aunque interpretándolo de maneras muy diferentes, como ha mostrado Christine Hardyment en su estudio sobre los manuales para padres publicados a lo largo de la historia (Hardyment, 2007). El éxito de libros como *Commonsense book of Baby and Child Care*, del pediatra Benjamin Spock, publicitado como el libro más vendido después de la *Biblia*, es una buena prueba de la influencia de los pediatras en la educación infantil (Spock, 1946). Hasta mediados del pasado siglo se aceptó que madres y padres estaban innatamente preparados para educar a sus crías, pero los cambios sociales, los nuevos tipos de familia, los conocimientos científicos, las nuevas expectativas, hicieron que fuera necesario fomentar una “educación parental”. En los años cincuenta se dedicaron a ello prestigiosas figuras: Arnold Gesell, Alfred

Adler, Carl Rogers, Selma Freiberg, Erik Erikson, Haim Ginott, John Holt y John Bowlby. Se iniciaron programas de ayuda a las familias para facilitar sus competencias educadoras, el *Head Start*, en EE.UU. (1960), o el *Home School Program for Preschool Youngsters*, en Israel (1969). En los ochenta y noventa, en especial en EE.UU., se elaboraron programas para enfrentarse a situaciones difíciles: 1) padres con mala situación económica o escasa educación; 2) prevención de los abusos infantiles; 3) prevención de la delincuencia juvenil; 4) crianza de los niños con discapacidades y/o problemas de conducta; y 5) madres adolescentes (Smith y cols., 2002). Después de años de educación permisiva, vivimos una ola de “miedo al niño”, y proliferan libros sobre “el niño tirano”, o “el niño rey”. En los medios de comunicación aparece con insistencia el enfrentamiento entre modos distintos de enfocar temas educativos, como por ejemplo el protagonizado por dos pediatras españoles –González y Estivil (Iriberry, 2012). Resulta imposible separar la pediatría de la familia y de sus tareas educativas. Esto justifica la existencia de esta sección de “pedagogía para pediatras”.

En este artículo quiero tratar la influencia del entorno familiar en la educación. La estructura familiar ha cambiado de forma drástica y acelerada en los últimos años, lo que plantea nuevos retos a los educadores. El aumento de los divorcios, de las familias reconstituidas, de mujeres que quieren ser madres solas por elección, de familias monoparentales, la aparición de la familia homosexual, el aumento de familias multiculturales, el retraso de la maternidad, la maternidad adolescente, la dificultad de hacer compatible el mundo familiar y laboral, la custodia compartida, hacen más compleja la convivencia familiar y las tareas educativas (Beck y Beck-Gernsheim, 1998,

Consultorio abierto

Envíe su consulta a: J.A. Marina. E-mail: jamarina@telefonica.net

Beck y Beck-Gernsheim, 2012). Las tensiones generadas tienen su rompedor en las consultas de los pediatras, de los médicos de familia, de los psicólogos, y de los departamentos de orientación escolar.

Problemas educativos planteados por las nuevas situaciones familiares

El divorcio

El número de divorcios aumenta y, posiblemente, alcanzaremos la tasa estadounidense, superior al 60% de los matrimonios. ¿Cuál es el efecto que el divorcio de los padres produce en los niños? Depende de cuál sea la situación previa. Una situación de conflicto familiar permanente suele ser más destructiva para los hijos que un divorcio amistoso. Los procesos que llevan al divorcio suelen ser largos, y provocan cambios en la relación con los niños que, sin duda, les afectan emocionalmente (Gottman y Levinson, 1992). Se suele decir que el divorcio reduce las habilidades sociales de los niños, pero Hetherington ha mostrado que los niños de familias conflictivas divorciadas presentan un índice parecido de dificultades de ajuste social que los hijos de familias conflictivas no divorciadas, por lo que puede deducirse que es la hostilidad íntima el factor determinante (Hetherington, 1979, 1999). Hetherington y Kelly han estudiado a 1.400 familias y 2.500 niños durante tres décadas, para estudiar los efectos del divorcio en EE.UU. A los veinte años del divorcio, el 80% de los niños habían sido capaces de adaptarse bien a la nueva vida, un porcentaje parecido al de las familias no divorciadas. “Al parecer, escribir, proceder de una familia donde no haya habido divorcios no es una garantía de éxito para la vida adulta”. Por lo que sabemos, los factores de riesgo para los niños son: el periodo de tensiones antes del divorcio, el comportamiento de los padres después del divorcio, la red social de apoyo que el niño mantiene y los cambios económicos que experimenta. Por regla general, una familia divorciada ve disminuido su nivel de vida.

¿Cuál es la respuesta de los niños al conocer la noticia de la separación de los padres? Depende mucho de la edad y, por ello, es importante aconsejar a los padres sobre el modo de decirselo. Cerca de la mitad de los niños con padres separados siente un intenso temor de ser también abandonados, por lo que es prioritario que el niño tenga la seguridad de que sus padres, por encima de todas las desavenencias que haya entre ellos, le seguirán queriendo. También es frecuente, sobre todo en niños pequeños, que se sientan culpables de la separación de los padres (Castells, 2009).

El aumento de divorcios está cambiando la concepción de la familia, precisamente para proteger a los hijos. La indisolubilidad del matrimonio está siendo sustituida por la indisolubilidad de las responsabilidades respecto de los hijos.

Familias monoparentales

Hay tres tipos distintos de familias monoparentales: por muerte de uno de los cónyuges, por divorcio o separación y por elección voluntaria que, a su vez, hay que dividir en maternidad biológica o maternidad adoptiva. La maternidad biológica sola *by choice* es una figura reciente y en aumento.

En el año 2005, según datos Eurostat, en Suecia el 49% de los nacimientos se daba en madres solteras, en Francia el 42,2%, la media europea es del 25,6%, y en España del 20,5%. La edad media en España de la maternidad solitaria (biológica o adoptiva) es entre 35 y 45 años. Desde el punto de vista de la educación, el mayor problema deriva de las condiciones económicas. Las madres o padres solos se enfrentan a los retos de la parentalidad sin tener el apoyo de otro adulto comprometido y esto puede exceder su competencia. El principal riesgo para el desarrollo de los niños que viven en una familia monoparental puede derivar del continuo patrón de estrés, agotamiento, depresión y aislamiento social de la familia. La disciplina puede ser errática, y el niño puede correr riesgo social o depresión. Pero las madres y padres solos también pueden educar exitosamente a sus hijos si disponen de los siguientes factores protectores: una red social de soporte, estatus financiero seguro, calidad de las fuentes alternativas de cuidado, capacidad para mantener la apropiada disciplina, capacidad de soportar el cansancio, de establecer relaciones sociales y de colaborar con otros adultos en la educación de sus hijos (Sargent, 1992, L. Flaquer, E. Almeda y Navarro-Varas, 2006, Morris, 2008).

La maternidad solitaria *by choice* está relacionada con una distinta relación con los hijos. Los sociólogos señalan que se está produciendo una polarización del amor femenino en el niño, y no en la pareja. Una cierta decepción lleva a buscar el cumplimiento afectivo en la relación solitaria con el hijo, como el único amor seguro, lo que puede producir dificultades para la independización posterior del hijo.

Familias reconstituidas

Aproximadamente el 65% de las mujeres divorciadas y el 75% de los hombres vuelven a formar una nueva familia, lo que en el caso de tener hijos del primer matrimonio plantea problemas educativos especiales. Un dato sorprendente es que los divorcios de segundas nupcias son un 10% más frecuente que los de las primeras, lo que añade más inestabilidad a la situación. La constitución de una nueva familia plantea muchos problemas nuevos. El primero suele ser informar al hijo de la aparición de una nueva pareja. Le siguen la búsqueda de una nueva identidad familiar, la aparición de nuevas lealtades, el sesgo afectivo hacia los hijos propios, los sistemas de custodia compartida. El mejor resumen de la situación la hace Amato. Cuando el divorcio se asocia con el paso a una situación de mayor estrés, conflicto y adversidad, los niños de familias divorciadas tienden a estar peor ajustados a la realidad social que los niños miembros de familias no divorciadas de baja conflictividad. Pero cuando el divorcio supone el paso a una situación más armoniosa, menos conflictiva, la situación del niño es equiparable a la de las familias con bajo nivel de hostilidad (Amato y cols., 1995).

Las familias reconstituidas se enfrentan con grandes dificultades, porque tienen una historia previa con frecuencia dolorosa y se crean complejas dinámicas entre la pareja, entre cada uno de los nuevos cónyuges con los hijos aportados por su pareja, de los hijastros entre sí, de los hijastros con los hijos del nuevo matrimonio. Conviene que tengan en cuenta los siguientes aspectos: 1) las parejas deben analizar

el rol que desempeñará cada uno de ellos de en la crianza de los hijos del nuevo cónyuge, así como los cambios en las reglas del hogar que podrían ser necesarios. Incluso cuando ya habían convivido antes de casarse, es probable que los niños respondan de manera distinta al padrastro o la madrastra después del casamiento porque ahora ya asume el rol oficial; 2) la integración suele resultar más fácil cuando se cambia de domicilio en vez de ir a vivir al domicilio de uno de los miembros; 3) las parejas reconstituidas suelen al principio dedicar más tiempo a las exigencias de los hijos que a afianzar su relación, lo que a veces plantea problemas íntimos; 4) los niños de 10 a 14 años suelen ser los que se adaptan con más dificultad. Los mayores de 15 son ya más independientes, y los menores de 10 suelen aceptar con más facilidad la presencia de un nuevo adulto; 5) el acercamiento a los hijos de su pareja ha de hacerse con calma y teniendo en cuenta el estado emocional y el sexo del niño. Los niños y las niñas de familias reconstituidas indicaron que prefieren las muestras de afecto verbal, como elogios y cumplidos, en lugar de abrazos y besos. Las niñas, en especial, dicen que se sienten incómodas con las demostraciones de afecto de su padrastro. En general, los niños parecen aceptar a su padrastro con mayor rapidez que las niñas; 6) después de un divorcio, los niños suelen adaptarse mejor a sus nuevas vidas cuando el padre que se ha mudado lo visita constantemente y mantiene una buena relación con ellos. No obstante, una vez que los padres vuelven a casarse, a menudo reducen o mantienen niveles inferiores de contacto con sus hijos. Como promedio, reducen sus visitas a la mitad dentro del primer año; 7) los padres no deben hablar en contra de sus excónyuges delante de los niños; y 8) en las mejores condiciones, la adaptación a la nueva familia puede tardar entre dos y cuatro años (Bray y Kelly, 1998, Wisdom y Green, 2002).

Familias homosexuales

Hasta el momento, las investigaciones se han hecho para intentar justificar la aprobación o desaprobación de las leyes sobre la familia homosexual. Según Charlotte J. Patterson, muestran que las parejas homosexuales tienen competencias (e incompetencias) educativas parecidas a las parejas heterosexuales. Pero admite que han de hacerse más estudios para conocer las diferencias entre las parejas lesbianas y gays (Patterson, 2002). Es posible que haya que distinguir entre “parejas homosexuales” e “ideología homosexual”. Durante mucho tiempo, los movimientos gays se manifestaron como esencialmente transgresores, y antifamiliaristas. El interés por la parentalidad acompaña al interés por la normalización de las relaciones homosexuales (Roudinesco, 2004).

Las relaciones de pareja y la educación de la infancia

En los cursos de la UNIVERSIDAD DE PADRES *on-line*, hemos integrado los mejores programas de *parenting*, pero tras la experiencia de cinco años los hemos ampliado organizando una ESCUELA DE PAREJAS CON HIJOS, conscientes de que las relaciones conyugales, matrimoniales o de pareja tienen una enorme importancia en la salud y la educación del

niño. Es evidente que el asesoramiento familiar cae fuera de competencias pediátricas, pero también lo es la conveniencia de que los pediatras conozcan algunos de los métodos que pueden ayudar a las parejas a resolver sus problemas de convivencia. Los estudios científicos sobre la relación entre la calidad de las relaciones parentales y el desarrollo infantil comenzaron en los años sesenta con la aparición de las “teorías sistémicas de la familia”. La idea central es que la familia es un todo y que el comportamiento de cada uno de sus miembros repercute en el todo completo, por lo que se produce una causalidad circular. Lo que es común es que la incapacidad de los padres para resolver sus tensiones cambia sus relaciones con los hijos, aunque de manera diferente en el caso del padre y de la madre. La buena relación marital predice la implicación del padre en el cuidado del niño, y la satisfacción con la paternidad. Como señala Feldman “en nuestras clases altas y medias la calidad de la diada parental, reportada por el esposo o la esposa, es el más consistente y poderoso predictor de la implicación paterna” (Feldman y cols., 1983). Parece que la mala relación conyugal influye más en el comportamiento del padre que en el de la madre y que, en ocasiones, aumenta la dedicación de esta al cuidado de los hijos (Belsky y cols., 1984).

Las desavenencias maritales pueden tener una influencia directa sobre el desarrollo infantil por los cambios que producen en la calidad de la crianza (Faubert y Long, 1991). La exposición a conflictos no resueltos está asociada con afectos negativos y pobre capacidad de afrontamiento en el niño (Cummings, 1991). Los conflictos son inevitables y los hijos de las parejas que muestran una relación de hostilidad mutua tienden a ser descritos por los maestros como exhibiendo características antisociales (Katz y Gottman, 1993). Cuando los maridos se muestran violentos y emocionalmente distantes al enfrentarse a problemas conyugales, sus niños son descritos como víctimas de ansiedad y manteniendo comportamientos defensivos. Pero, cuando los conflictos son expresados constructivamente, son de grado moderado, se expresan en un contexto de calidez y estabilidad familiar y dan pruebas de solucionarse, permiten aprender a los niños a negociar los conflictos y resolver las desavenencias (Davies y Cummings, 1994).

Conocer los problemas que afectan a las familias con hijos y los métodos para poder ayudarlos informalmente o, al menos, para detectar las situaciones de riesgo, puede resultar muy útil, tanto para los pediatras como para los docentes. Las relaciones de pareja se construyen sobre la personalidad de sus miembros, sus creencias acerca de los roles masculinos o femeninos y la capacidad de comunicarse. La sociología indica que es posible que en la cultura occidental hombres y mujeres tengan diferentes expectativas sobre el matrimonio. El hombre aspira a que todo funcione bien, es decir, a un bienestar instrumental, mientras que la mujer suele aspirar a una relación afectiva más profunda (Beck y Beck-Gersheim, 1998). Podemos prevenir algunos momentos conflictivos: la aparición de un niño supone un cambio radical en las relaciones y modo de vida de la pareja, la distribución de las tareas domésticas, la relación con la familia, la vuelta al trabajo de la madre y, más adelante, el modo de educar a los hijos suele ser motivo

de conflictos. Conviene todavía tranquilizar a las madres que tienen que volver al trabajo, porque continúan arrastrando un complejo de culpabilidad. Sin embargo, los estudios que tenemos muestran que el llevar a un niño a una guardería, o a un centro de educación infantil de buena calidad, no afecta a las relaciones de apego con su madre (Nichd, 2001), mejora las competencias cognitivas y lingüísticas (Lamb, 1999) y sociales. Un estudio longitudinal llevado a cabo durante 14 años, en Suecia, muestra que el tiempo que el niño pasa en la guardería antes de los tres años influye en las habilidades sociales del niño y esa competencia se mantiene a lo largo de la infancia y de la primera adolescencia (Campbell y cols., 2000). Algunos estudios han mostrado que la educación en las guarderías aumenta la agresividad y la desobediencia del niño, al fomentar su independencia y autonomía. A pesar de las alarmistas afirmaciones de Belsky (Belsky, 1999) parece que esos efectos no son muy importantes porque no se mantienen al llegar a la escuela (Egeland y Hiester, 1995).

Ya se que estos temas pueden parecer a muchos pediatras alejados de su práctica inmediata, sobrecargada y urgente, pero todos los educadores –y creo que los pediatras lo somos– vemos implicados en asuntos que no son directamente de nuestra competencia, pero que no podemos eludir. Por eso quiero recordarles un texto que ya incluí en el primero de los artículos de esta serie, escrito por un prestigioso pediatra estadounidense:

“¿Es que me equivoco al pensar que el pediatra puede ayudarme a educar a mis niños?” Escucho con frecuencia esta pregunta formulada por madres llenas de ansiedad. Las que se atreven a exponer sus preocupaciones tienen más posibilidad de encontrar ayuda. Muchos padres buscan desesperadamente apoyo y no saben dónde encontrarlo. Una de las personas a las que tienen tendencia a acudir es el pediatra o el médico de familia, alguien interesado por la salud física del niño. Esperan encontrar en ellos la misma atención hacia su salud mental” (Brazelton, 2006).

Bibliografía

- Amato PR, Loomis LS, Booth A. Parental divorce, marital conflict and offspring well-being during the early adulthood. *Social Forces*. 1995; 73: 895-915.
- Beck U, Beck-Gersherim E. *El normal caos del amor*. Barcelona: El Roure; 1998.
- Beck U, Beck-Gersherim E. *Amor a distancia*. Barcelona: Paidós; 2012.
- Belsky J. Quantity of nonmaternal care and boys' problem behavior/adjustment at ages 3 and 5: exploring the mediating role of parenting. *Psychiatry*. 1999; 62(1): 1-20.
- Belsky J, Gilstrap B, Rovine M. The Pennsylvania's infant and family development Project. *Child Dev*. 1984; 55: 692-705.
- Bray JH, Kelly J. *Stepfamilies*. Nueva York: Broadway Books; 1998.
- Brazelton TB, Sparrow JD. *Touchpoint*. Cambridge, Mass: Da Capo Lifelong Books; 2006.
- Campbell JJ, Lamb ME, Hwang CP. Early child-care experiences and children's social competence between 1'5 and 15 years of age. *Applied Development Science*. 2000; 4: 166-75.
- Castells P. *Los padres no se divorcian de sus hijos*. Madrid: Aguilar; 2009.
- Cummings FM, Ballard M, Lake M. Resolution and children's responses to interadult anger. *Dev Psychol*. 1991; 35: 462-70.
- Davies PT, Cummings EM. Marital Conflict and child adjustment: An emotional security hypothesis. *Psychol Bull*. 1994; 116: 387-411.
- Egeland B, Hiester M. The long-term consequences of infant day-care and mother-infant attachment. *Child Dev*. 1995; 66: 474-85.
- Fauber RL, Long N. Children in Context: The role of the family in child psychotherapy. *J Consult Clin Psychol*. 1991; 59: 813-20.
- Feldman SS, Nash SC, Aschenbrenner BG. Antecedents of fathering. *Child Dev*. 1983; 54: 1628-36.
- Flaquer L, Almeda E, Navarro-Varas. *Monoparentalidad e infancia*. Barcelona: Fundación La Caixa; 2006.
- Gottman JM, Levinson RW. Toward a typology of marriage based effective behavior: Preliminary differences in behavior, physiology, health, and risk for dissolution. *J Pers Soc Psychol*. 1992; 62: 221-33.
- Hetherington EM. *Toward a life-course conception of divorce and its effects on children*. Washington: National Institute of Education; 1979.
- Hetherington EM. *Coping with divorce, single parenting, and remarriage: A risk and resiliency perspective*. Lawrence Erlbaum, Mahwah, (NJ); 1999.
- Hetherington EM, Kelly J. *For better or for worse*. Nueva York: Norton; 2002.
- Hardymernt CH. *Dream Baby*. Londres: Frances Lincoln Limited Publisher; 2007.
- Iriberrí A. ¿Método o Libertad? La crianza aviva la polémica. *Diario Vasco*. 2012; 27-6-2012.
- Katz LF, Gottman JM. Pattern of marital conflict predict children's internalizing and externalizing behavior. *Dev Psychol*. 1993; 29: 940-50.
- Laamb ME. Non parental child care. En: Lamb ME, ed. *Parenting and Child Development in "nontraditional" families*. Lawrence Erlbaum, Mahwah, NJ; 1999.
- Morris R. *Guía para familias monoparentales*. Madrid: Pearson; 2008.
- Nichd. Early Child Care Research Network. Child Care and family predictors of MacArthur preschool attachment and stability from infancy. *Dev Psychol*. 2001; 37: 847-62.
- Patterson CJ. Lesbian and Gay Parenthood. En: Bornstein MH, ed. *Handbook of Parenting*. Lawrence Erlbaum, Mahwah, NJ; 2002.
- Roudinesco E. *La familia en desorden*. Barcelona: Anagrama; 2004.
- Sargent J. Family variation. En: Levine MD, Carey WB, Crocker AC, eds. *Developmental behavioral pediatrics*. Filadelfia: Saunders; 1992.
- Smith C, Perou R, Lesesne C. Parent Education. En: Bornstein MH, ed. *Handbook of Parenting*, Erlbaum, Mahwah, NJ; 2002. p. 389-410.
- Wisdom S, Green J. *Stepcoupling*. Nueva York: Three Rivers Press; 2002.



El Rincón del Residente

Coordinadores:

J. Rodríguez Contreras, J. Pérez Sanz, D. Gómez Andrés
Residentes de Pediatría. Hospital Infantil Universitario La Paz. Madrid

El Rincón del Residente es una apuesta arriesgada de Pediatría Integral. No hemos querido hacer una sección por residentes para residentes. Yendo más allá, hemos querido hacer una sección por residentes para todo aquel que pueda estar interesado. Tiene la intención de ser un espacio para publicaciones hechas por residentes sobre casos clínicos, imágenes y revisión bibliográfica. ¡Envíanos tu caso! Normas de publicación en www.sepeap.org

Caso clínico MIR. Haz tu diagnóstico

Lactante con dificultad respiratoria



M. García San Prudencio*, B. Fernández-Marcote Martínez*, V. Sanz Santiago**, E. Cañedo Villarroya***

*MIR de Pediatría, **Médico Adjunto del Servicio de Neumología, ***Médico Adjunto del Servicio de Pediatría. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid



Resumen

Muchos lactantes consultan por síntomas catarrales, a veces acompañados de fiebre o signos de dificultad respiratoria. La causa más frecuente son infecciones respiratorias banales, pero en ocasiones puede deberse a otras patologías más graves que necesitan mayor atención, como en el caso que presentamos.

Abstract

Many infants present catarrhal symptoms with fever or respiratory distress. The most of them present mild respiratory infections, but sometimes it can be due to another more serious pathology that needs special cares, as our clinical case shows.

Pediatr Integral 2012; XVI(5): 418-420

Caso clínico

Niña de 2 meses y medio de edad que ingresa procedente de Urgencias de su hospital de zona por cuadro de rinorrea de 4 días de evolución junto con

dificultad respiratoria y fiebre (máximo 38,5°C). Refieren ambiente catarral en domicilio. Al ingreso, se realiza análisis de sangre con resultados normales y radiografía de tórax que informan como atelectasia de lóbulo superior derecho. Se

inicia tratamiento con adrenalina nebulizada y oxigenoterapia en gafas nasales. Cuatro días más tarde empeora progresivamente, presentando accesos de tos con rubefacción facial y agotamiento (sin gallo ni cianosis), por lo que precisa oxigenoterapia de alto flujo. Continúa empeorando respiratoria y radiológicamente, por lo que se inicia antibioterapia y asistencia respiratoria con ventilación mecánica no invasiva en modalidad de CPAP. Se realiza ecocardiograma que muestra una comunicación interauricular (CIA) tipo *Ostium secundum* moderada, con leve repercusión hemodinámica y *shunt* izquierda-derecha. En nuevo análisis de sangre, se obtiene: hiperleucocitosis: $62.240/\text{mm}^3$ con linfocitosis, trombocitosis (plaquetas: $662.000/\text{mm}^3$), coagulopatía (TP: 50%, fibrinógeno aumentado) y PCR: 4,52 mg/dl. Se decide intubación para ventilación mecánica, pero tras la sedación realiza una pausa de apnea. Ante todos estos acontecimientos se decide traslado a la UCIP de nuestro hospital.



Figura 1.

Exploración física en UCIP

FC: 183 lpm, FR: 40 rpm, T^a: 36,1°C, TA: 78/42 mmHg; SatO₂: 100%, con FiO₂: 0,4.

Regular estado general. Intubada y sedoanalgesiada. No aspecto séptico. Coloración pálida de piel y mucosas. Bien hidratada y perfundida. Auscultación cardíaca: soplo sistólico I-II/VI en borde esternal izquierdo. Auscultación pulmonar: ruidos de secreciones en ambos hemitórax con espiración alargada. Abdomen normal. FANT. Pupilas isocóricas y normorreactivas.

Pruebas complementarias

- *Análisis de sangre*: leucocitos $56.730/\text{mm}^3$ (neutrófilos: $30.910/\text{mm}^3$, linfocitos: $20.810/\text{mm}^3$, monocitos: $1.550/\text{mm}^3$, cayados: 14%). Hemoglobina: 11,1 g/dl; plaquetas: $578.000/\text{mm}^3$; fibrinógeno: 347 mg/dl; IP: 71%; bioquímica: normal. Gasometría: normal. PCR: 3,1 mg/dl; procalcitonina: 0,94 ng/ml.
- *Ecocardiograma*: CIA tipo *Ostium secundum* pequeña (7 mm) con repercusión hemodinámica leve-moderada y signos iniciales de hipertensión pulmonar.
- *Rx tórax*.

1. ¿Qué infección respiratoria sospecharía?
 - a. VRS.
 - b. Adenovirus.
 - c. *Bordetella pertussis*.
 - d. Neumococo.
 - e. Influenza.

2. ¿Cuál le parece la causa más probable del empeoramiento y mala evolución?
 - a. Sobreinfección bacteriana.
 - b. Cardiopatía congénita: CIA.
 - c. Mala técnica de asistencia ventilatoria.
 - d. Se trata del debut de una leucemia aguda.
 - e. Es el proceso natural de la enfermedad.
3. ¿Qué tratamiento le parece más apropiado?
 - a. Cirugía cardíaca correctora.
 - b. Cefotaxima endovenosa.
 - c. Claritromicina oral.
 - d. Sólo oxigenoterapia y ventilación mecánica.
 - e. Hiperhidratación, rasburicasa, meropenem y vancomicina endovenosa.
4. ¿Estaría indicada alguna medida de profilaxis en los convivientes?
 - a. Ninguna.
 - b. Vacunación completa porque probablemente no estén inmunizados.
 - c. Macrólido a todos los convivientes.
 - d. Macrólido solo a los tosedores.
 - e. Macrólido y completar calendario vacunal en los no inmunizados.

Comentarios

- 1c: la tos persistente, con dificultad respiratoria, cianosis y estridor en un lactante debe hacer sospechar tos ferina.
- 2b: el soplo cardiaco y la dificultad respiratoria con signos de edema pulmonar en la radiografía de tórax debe hacernos sospechar afectación o descompensación cardiológica.
- 3c: la tos ferina debe tratarse con un macrólido (azitromicina o claritromicina), principalmente para prevenir el contagio.
- 4e: los convivientes deben recibir también profilaxis con un macrólido o completar la pauta vacunal si es el caso.

Discusión

En su hospital de origen le realizaron test de detección de VRS, siendo negativo, y PCR para *Bordetella pertussis*, que resultó positivo, por lo que iniciaron tratamiento con claritromicina. Tras su traslado a la UCIP de nuestro centro, comienza con fiebre e inestabilidad hemodinámica, acidosis mixta, hipertensión pulmonar y aumento de PCR, por lo que se inicia soporte inotrópico y antibioterapia de amplio espectro con meropenem y vancomicina. Ante el shock multifactorial (cardiogénico y séptico) y los signos de hipertensión pulmonar, la evolución parece compatible con una tos ferina maligna y se decide realizar exanguinotransfusión, con lo que mejoran los parámetros hemodinámicos pudiéndose descender las drogas vasoactivas hasta su retirada. Tras un mes de ingreso, se consigue disminuir la asistencia ventilatoria hasta ser dada de alta de UCIP con oxigenoterapia en gafas nasales. Como complicaciones, un mes después del ingreso presenta crisis convulsivas, sin objetivarse alteraciones en RM craneal ni en el EEG. Se inicia entonces tratamiento con levetiracetam sin volverse a objetivar nuevas crisis.

La tos ferina maligna es el cuadro más grave que produce la *Bordetella pertussis*, siendo más frecuente en menores de 3 meses que no han recibido la vacunación completa. Se caracteriza por: tos paroxística, pausas de apnea y fallo respi-

ratorio progresivo con bronconeumonía e hiperleucocitosis extrema, que conduce a hipertensión pulmonar e hipoxemia rápidamente progresivas, refractarias al tratamiento convencional, y que ocasiona shock y muerte en un 70% de los casos. Lo característico de nuestro caso es que finalmente tuvo una evolución favorable. Puede presentar complicaciones neurológicas en forma de convulsiones (2%) o encefalopatía (0,5%), nutricionales por vómitos repetidos, y las debidas a los efectos de la presión durante los paroxismos de la tos (neumotórax, atelectasias, hematomas subdurales...). Se debe realizar profilaxis con macrólidos a todos los convivientes del paciente para evitar nuevos contagios.

En los últimos años, está aumentando la incidencia de casos graves de tos ferina en lactantes no vacunados, relacionada con cepas circulantes en la población adolescente y adulta, quienes constituyen un reservorio. Por este motivo, es importante introducir en la población adulta y adolescente la vacuna dTpa (tétanos, difteria tipo adulto y tos ferina acelular tipo adulto), protegiendo así a los lactantes no inmunizados.

Palabras clave

Lactante; Tos ferina; Disnea; Infant; Whooping cough; Respiratory distress.

Bibliografía

1. Pilorget H, Montbrun A, Attali T. Malignant pertussis in the young infant. *Arch Pediatr*. 2003; 10: 787-90.
2. Kundrat SL, Wolek TL, Rowe-Telow M. Malignant pertussis in the pediatric intensive care unit. *Dimens Crit Care Nurs*. 2010; 29(1): 1-5.
3. Paddock CD, Sanden GN, Cherry JD. Pathology and pathogenesis of fatal *Bordetella pertussis* infection in infants. *Clin Infect Dis*. 2008; 47(3): 328-38.
4. Pierce C, Klein N, Peters M. Is leukocytosis a predictor of mortality in severe pertussis infection? *Intensive Care Med*. 2000; 26(10): 1512-4.
5. Kliegman, Behrman, Jenson, Stanton. Nelson. Tratado de Pediatría. 18ª edición. Elsevier Saunders; 2009.



Investigar en Atención Primaria

En esta nueva sección se van a presentar los capítulos del libro "Manual de Iniciación a la Investigación en Pediatría de Atención Primaria" recientemente editado por la SEPEAP. Consideramos esencial potenciar y desarrollar los conocimientos, habilidades y actitudes de los pediatras de Atención Primaria en el campo de la investigación, que contribuirá a mejorar el cuidado de nuestros pacientes. Os animamos a que nos enviéis vuestros trabajos de investigación, que tras la evaluación por el Consejo editorial, podrán ser publicados en la revista. ¡Esperamos vuestras aportaciones!
Consejo editorial de PI

ⓔ Trabajo en grupo (equipo multicéntrico)



A. Bercedo Sanz

Centro de Salud Buelna. Servicio Cántabro de Salud

Pediatr Integral 2012; XVI(5): 421.e1-421.e10

Disponible en Internet desde el 30 de julio de 2012

La consulta del pediatra de Atención Primaria (AP) es el marco idóneo para desarrollar una actividad investigadora de calidad porque no sólo atiende a la mayor parte de la población pediátrica sino que tiene un contacto muy estrecho con el niño y adolescente, así como con sus familias, educadores y centros escolares. Para llevar a cabo investigación en mayúsculas en Pediatría de Atención Primaria (PAP), será necesario trabajar en grupo y desterrar la idea de etapas pasadas en la que un pediatra aislado sin relación con otros profesionales podía investigar. Se deben buscar *alian-*

zas mediante la creación de *grupos o equipos multicéntricos* docentes-investigadores, redes de investigación, locales, regionales, nacionales e incluso internacionales, en el que se sumen los esfuerzos de los diferentes profesionales de la salud y afines, y donde tengan cabida todos los pediatras interesados en investigar, tanto de AP como del hospital. En este contexto es importante también resaltar que la investigación en el siglo XXI requiere la colaboración de profesionales de diferentes campos y no sólo de la salud para que aporten sus diferentes puntos de vista en la tarea investigadora a realizar.

XX CONGRESO



DEL 23 AL 25 DE MAYO DE 2013



SOCIEDAD
ESPAÑOLA DE
GASTROENTEROLOGÍA,
HEPATOLOGÍA Y
NUTRICIÓN
PEDIÁTRICA

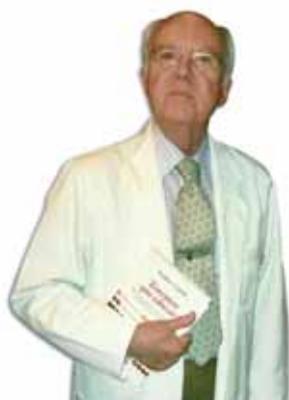


SECRETARÍA TÉCNICA

ERGON TIME
C/ Arboleda, 1
28221 Majadahonda (Madrid)
Tel. 91 636 29 30 - Fax 91 636 29 31
ergontime@ergon.es



Crítica de libros



Carlos Marina
Pediatra y Profesor de la
Universidad Europea de
Madrid (UEM)



TDAH - UN NUEVO ENFOQUE
Cómo tratar la falta de atención y la hiperactividad
Marta Castells/Paulino Castells
Barcelona: Ediciones Península; 2012

“A este niño tan insoportable, por qué no le dan ya su pastillita?” Típica queja del educador o cuidadora de la insufrible criatura afectada por tan inexplicable inquietud. Nuevamente el Dr. Paulino Castells se ocupa del niño falto de atención e hiperactivo; pero esta vez con la eficaz colaboración de su hermana Marta, Doctora en Farmacia y experta en Nutrición y Dietética. El resultado de esta sinergia fraterna no ha podido resultar mejor: estamos ante el más completo y actual enfoque de cómo plantear tanto la necesaria actividad diagnóstica como la más oportuna acción terapéutica ante el niño afectado de un posible trastorno de déficit de atención con o sin hiperactividad (TDAH). Tema de permanente interés para el pediatra, siempre interesado en su imprescindible puesta al día en tan inquietante alteración de la conducta.

¿Qué nos recomiendan los hermanos Castells antes de llegar a un precipitado diagnóstico de TDAH? Pues, ni más ni menos, que no nos olvidemos de cumplimentar la más detallada historia clínica de cada niño a considerar. Precisamente, una completa *anamnesis* va a ser el primer paso a dar. Sólo un enfoque global y multidisciplinar va a poder proporcionar

una visión integral de nuestro paciente. No olvidaremos consignar antecedentes a valorar, tanto pre como postnatales, vacunaciones, intolerancias, alergias, cualquier patología previa, con especial incidencia en alimentación, ejercicio y sueño, sin olvidar las características del entorno familiar, escolar y social.

Entre los *exámenes complementarios* a realizar ante sospecha de TDAH no hay que olvidar el hemograma completo, con determinación de ferritina entre otros parámetros, junto con el control de orina, saliva (análisis genético para TDAH), heces y cabello (minerales).

Marta Castells, como experta en Nutrición y Dietética, contribuye sobremanera al “Nuevo enfoque” ante el TDAH: destaca muy detallada y oportunamente el enorme valor de una alimentación variada y equilibrada, tanto en macro como en micronutrientes, precursores, en la bioquímica del cerebro, de los neurotransmisores implicados en el TDAH.

Paulino Castells, por su parte, se encarga de valorar la magnitud clínica del trastorno detectado: cómo afecta a las relaciones familiares, escolares y sociales. Toma el pulso, en suma, a cómo está la situación cotidiana en que se mueve el crío.

La *actitud terapéutica* del TDAH vendrá determinada por su repercusión en la conducta del niño: comenzando con pautas educativas sencillas, junto con tratamiento dietético o psicoterapéutico, evitando, de entrada, medicación específica alguna. Retrasando, pues, la famosa pastillita hasta valorar bien las circunstancias y urgencia de la situación planteada. “No habrá que precipitarse ni empecinarse en una sola línea de tratamiento”, insiste el Dr. Castells.

El libro, que se lee con verdadera fruición, capta inmediatamente el interés del pediatra preocupado por su responsabilidad en llevar a cabo la más adecuada actitud –tanto diagnóstica como terapéutica– ante este peculiar y realmente complejo trastorno conductual. Se recomienda muy especialmente seguir el “Programa de tratamiento –plan paso a paso–” tan minuciosamente expuesto en el anexo de las páginas finales.

Todo el esfuerzo terapéutico comenzará en la familia –elemento clave del tratamiento–: cambios en el estilo de vida –aire libre, ejercicio, control del ocio y sueño–, junto con la más completa optimización nutricional, precederán, previa valoración de los resultados obtenidos, al posible *tratamiento farmacológico* disponible con los psicoestimulantes a base de *metilfenidato* y *atomoxetina*, que actúan incrementando la presencia de neurotransmisores *catecolaminas* (*dopamina* y *noradrenalina*) en el espacio intersináptico de las conexiones neuronales cerebrales. La mejora de la capacidad de concentración y la reducción del exceso de movimientos y acciones impulsivas serán la deseada respuesta a la medicación establecida.

La correcta combinación multidisciplinaria de las pautas médico-psicológicas, nutricionales y educativas, tanto en el hogar como en la escuela, reservando el efectivo tratamiento puramente farmacológico para cuando sea necesario, constituye el mensaje final de tan recomendable libro de los hermanos Castells.

Visita nuestra web

Director: Dr. A. Redondo Romero



www.sepeap.org

A través de nuestra Web puedes encontrar:

- Información de la Agencia Oficial del Medicamento.
- Criterios del Ministerio de Sanidad y Consumo sobre la valoración de méritos para la fase de selección de Facultativos Especialistas de Área.
- Puedes bajar los CD-ROM de los Congresos Nacionales de la SEPEAP.
- Puedes acceder a los resúmenes de los últimos números de *Pediatría Integral*.
- También puedes acceder a los números anteriores completos de *Pediatría Integral*.
- Información sobre Congresos.
- Informe sobre Premios y Becas.
- Puedes solicitar tu nombre de usuario para acceder a toda la información que te ofrecemos.
- Ofertas de trabajo.
- Carpeta profesional.
- A través de nuestra Web tienes un amplio campo de conexiones.

Nuestra web: www.sepeap.org ¡Te espera!

Pediatría Integral

Volumen XVI, Número 4

"Dermatología 2"

Editorial

C. Coronel Rodríguez

1. Acné

J. Pascual Pérez, M.C. de Hoyos López

2. Alteraciones del pelo y las uñas

J.M. Azaña Defez

3. Sarna, pediculosis y picaduras de insectos

J. García Dorado, P. Alonso Fraile

4. Trastornos de la pigmentación: léntigos, nevus y melanoma. Fotoprotección

G. Garnacho Saucedo, J.C. Moreno Giménez

Regreso a las bases

Principios de la terapéutica médica dermatológica

R. de Luca, L. Noguera Morel, P. Maldonado Cid,

M. Feito Rodríguez

Brújula para Educadores

La nueva ciencia de la prevención. *J.A. Marina*

El Rincón del Residente

Imagen en Pediatría Clínica. Haz tu diagnóstico

B. Fernández Caamaño, M.M. Romero López,

B. Calderón Llopis

A Hombros de Gigantes. +Pediatri@

D. Gómez Andrés

Investigar en Atención Primaria

Ética e investigación clínica en Pediatría

I. Galende Domínguez

Temas de los próximos números

Volumen XVI, Número 6

"Oncología 1"

1. Bases genéticas y moleculares de los tumores infantiles

A. González-Meneses López

2. Detección precoz del cáncer en AP

V. Losa Frías

3. Leucemias. Leucemia linfoblástica aguda

Á. Lassaletta Atenza

4. Linfomas. Enfermedad de Hodgkin y linfoma no Hodgkin

J. Sánchez de Toledo

5. Tumores cerebrales

F. Villarejo Ortega

6. Síndromes de histiocitosis

L. Madero López

Volumen XVI, Número 7

"Oncología 2"

1. Tumores de la cresta neural. Neuroblastoma

D. Fernández Álvarez

2. Tumores renales

C. Gancedo García

3. Tumores óseos y rabdiomiosarcomas

A. Muñoz Villa

4. Tratamiento del cáncer en pediatría

S. Fernández Plaza

5. Seguimiento en AP del niño oncológico. Secuelas tardías

M. Muriel Ramos

Fe de erratas

En la pregunta 23 del Cuestionario de Acreditación, relacionada con el artículo *Asma: educación sanitaria, auto-control y medidas preventivas* (*Pediatr Integral* 2012; XVI(2): 141-148) aparece como respuesta correcta la e cuando la correcta es la d. Se procede a la anulación de la pregunta.