sepeap

Pediatría Integral

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

VOLUMEN XX
NÚMERO 5
JUNIO 2016
CURSO VI

Programa de Formación Continuada en Pediatría Extrahospitalaria

Sumario

Editorial

Formación continuada: derecho y deber
T. de la Calle Cabrera 285

Temas de Formación Continuada

Anemias en la infancia y adolescencia. Clasificación y diagnóstico
A. Hernández Merino 287

Anemia ferropénica
L.C. Blesa Baviera 297

Anemias hemolíticas en la infancia
H. González García, R. Garrote Molpeceres, E. Urbaneja Rodríguez 308

Fisiopatología y trastornos de la coagulación hereditarios más frecuentes
A. Cervera Bravo, M.T. Álvarez Román 318

Púrpuras. Tromboctopenia inmune primaria
A. Fierro Urturi 331

ⓔ Regreso a las Bases

Interpretación del hemograma y pruebas de coagulación
M. Melo Valls, T. Murciano Carrillo 346

ⓔ El Rincón del Residente

Casos clínicos MIR. Haz tu diagnóstico

Fiebre y tumefacción cervical dolorosa tras picadura de garrapata
F. Campayo Losa, J. Almendros Vidal, A.L. Leandro Fonseca, J. M. Olmos García

Cefalea, proptosis y dolor ocular en paciente con antecedente catarral
M. Palomares Cardador, P. Gacimartín Valle, E. Urbaneja Rodríguez, R. Garrote Molpeceres 347

ⓔ Representación del niño en la pintura española

Álvarez de Sotomayor, el maestro de la pintura academicista
J. Fleta Zaragozano 348

Noticias 349

HEMATOLOGÍA

ACTIVIDAD ACREDITADA · 6 · CRÉDITOS POR NÚMERO

Comisión de Formación Continuada · SISTEMA NACIONAL DE SALUD · Comisión de Formación Continuada de las Profesiones Sanitarias de la Comunidad de Madrid

Pediatría Integral

sepeap

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

Programa de Formación Continuada en Pediatría Extrahospitalaria

Directora Ejecutiva
Dra. M.I. Hidalgo Vicario

Subdirectores Ejecutivos
Dr. J. de la Flor i Brú
Dra. T. de la Calle Cabrera

Jefe de Redacción
Dr. J. Pozo Román

Consejo Editorial

Junta Directiva de la SEPEAP

Presidente de Honor
† Dr. F. Prandi Farras

Presidente de Honor
Dr. J. del Pozo Machuca

Presidente
Dr. V. Martínez Suárez

Vicepresidente
Dr. J. Pellegrini Belinchón

Secretario
Dr. C. Coronel Rodríguez

Tesorero
Dr. L. Sánchez Santos

Vocales
Dr. A. Hernández Hernández
Dra. M.Á. Learte Álvarez
Dr. J. García Pérez
Dr. F. García-Sala Viguer
Dra. B. Pelegrin López

Vocales Regionales

Andalucía oriental
Dr. J.M. González Pérez

Aragón, La Rioja y Soria
Dr. J.C. Bastarós García

Asturias-Cantabria-Castilla y León
Dra. R. Mazas Raba

Baleares
Dr. E. Verges Aguiló

Canarias. Las Palmas
Dra. Á. Cansino Campuzano

Canarias. Tenerife
Dra. I. Miguel Mitre

Castilla la Mancha
Dr. J.L. Grau Olivé

Cataluña
Dr. J. de la Flor i Bru

Comunidad Valenciana
Dr. I. Manrique Martínez

Galicia
Dr. M. Sampedro Campos

Madrid
Dra. G. García Ron

Murcia
Dra. Á. Casquet Barceló

Navarra
Dr. R. Pelach Paniker

Director Fundador: Dr. J. del Pozo Machuca

Grupos de Trabajo (Coordinadores)

Actualizaciones Bibliográficas
Dr. J. López Ávila

Asma y Alergia
Dr. J. Pellegrini Belinchón

Docencia y MIR
Dra. O. González Calderón

Educación para la Salud y Promoción del Desarrollo Psicoemocional
Dr. P.J. Ruiz Lázaro

Investigación y Calidad
Dr. V. Martínez Suárez

Nutrición y Patología Gastrointestinal
Dr. C. Coronel Rodríguez

Pediatría Social
Dr. J. García Pérez

Simulación
Dr. L. Sánchez Santos

Sueño
Dra. M.I. Hidalgo Vicario
Dra. C. Ferrández Gomáriz

Técnicas Diagnósticas en A.P.
Dr. J. de la Flor i Brú

TDAH
Dra. M.I. Hidalgo Vicario

Vacunas
F. García-Sala Viguer

En portada

La hemostasia es el mecanismo que se pone en marcha para impedir la hemorragia tras una lesión vascular, en donde participa la pared del vaso sanguíneo, las plaquetas y los factores de coagulación. Hemostasia 1ª comprende la vasoconstricción y la activación plaquetaria. Hemostasia 2ª es el proceso por el que se activa la cascada de la coagulación, dando lugar a la fibrina estable.

Pediatría Integral on line y normas de publicación en:
www.pediatriaintegral.es

Periodicidad:
10 números / año

Suscripción:
Gratuita para los socios de SEPEAP.
Los no socios deberán contactar con la Secretaría Técnica por correo electrónico.

Secretaría Técnica:
secretaria@pediatriaintegral.es

Publicidad:
publicidad@pediatriaintegral.es

ECPCP

Miembro de la European Confederation of Primary Care Pediatrician

© SEPEAP Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria
www.sepeap.org

Pediatría Integral

Fundada en 1995

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.

PEDIATRIA 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 ilegal 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 reprodujeren o plagiaren, 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 PEDIATRIA 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 6 CRÉDITOS POR NÚMERO

Comisión de Formación Continuada · SISTEMA NACIONAL DE SALUD · Comisión de Formación Continuada de las Profesiones Sanitarias de la Comunidad de Madrid

Actividad Acreditada por la Comisión de Formación Continuada de las Profesiones Sanitarias de la Comunidad de Madrid, integrada en el Sistema de Acreditación de la Formación Continuada de los Profesionales Sanitarios de carácter único para todo el Sistema Nacional de Salud.

Visite la web oficial de la Sociedad: **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

También puede consultar la revista en su edición electrónica: **www.pediatriaintegral.es**

Asociación Española de Pediatría · AEP · Biblioteca Nacional de España · BNE · CEDRO Nº asociado: E00464 · CSIC Consejo Superior de Investigaciones Científicas · Embase™ · HINARI Research in Health · Índice Médico Español · latindex · Scopus®

Edita
Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria (SEPEAP)

Secretaría de redacción
Javier Geijo Martínez
secretaria@pediatriaintegral.es

Publicidad
Javier Sáenz Pérez
publicidad@pediatriaintegral.es

I.S.S.N. 1135-4542
SVP: 188-R-CM
Depósito Legal M-13628-1995

sepeap

Pediatría Integral

Official publication of the Spanish Society of Community Pediatrics and Primary Care

VOLUME XX
NUMBER 5
JUNE 2016
COURSE VI

Continuing Education Program in Community Pediatrics

Summary

Editorial

Continuous training: right and duty
T. de la Calle Cabrera 285

Topics on Continuous Training in Paediatrics

Anemias in childhood and adolescence. Classification and diagnosis
A. Hernández Merino 287

Iron deficiency anemia
L.C. Blesa Baviera 297

Hemolytic anemias in childhood
H. González García, R. Garrote Molpeceres, E. Urbaneja Rodríguez 308

Pathophysiology and the most frequent hereditary coagulation disorders
A. Cervera Bravo, M.T. Álvarez Román 318

Purpuras. Primary immune thrombocytopenia
A. Fierro Urturi 331

ⓔ Return to the Fundamentals

Interpretation of hemogram and coagulation tests
M. Melo Valls, T. Murciano Carrillo 346

ⓔ The Resident's Corner

Clinical Case-Residents. Make your diagnosis

Fever and painful cervical swelling after tick bite
F. Campayo Losa, J. Almendros Vidal, A.L. Leandro Fonseca, J. M. Olmos García

Headache, proptosis and ocular pain in a patient with cold symptoms
M. Palomares Cardador, P. Gacimartín Valle, E. Urbaneja Rodríguez, R. Garrote Molpeceres 347

ⓔ Representation of children in Spanish painting

Álvarez de Sotomayor, the master of academic painting
J. Fleta Zaragozano 348

News 349

HEMATOLOGY

ACCREDITED BUSINESS 6 CREDITS BY NUMBER

Comisión de Formación Continuada
SISTEMA NACIONAL DE SALUD
Comisión de Formación Continuada de las Profesiones Sanitarias de la Comunidad de Madrid

> “El ser médico implica necesariamente estudio y actualización de conocimientos, imprescindibles para atender mejor a los pacientes y para el avance de la Medicina. Es fundamental que el pediatra entienda la formación continuada y el estudio como parte principal de su trabajo”

T. de la Calle Cabrera

Subdirectora de Pediatría Integral. Pediatra de Área, Centro de Salud Tamames. Salamanca

Editorial

FORMACIÓN CONTINUADA: DERECHO Y DEBER

Cuando Inés Hidalgo me propuso tomar el relevo a Juan Carlos Silva como subdirectora de Pediatría Integral, además de la lógica gratitud y orgullo porque hubiera pensado en mí, me pregunté si yo era la persona adecuada para ese puesto. Al fin y al cabo, no tengo ninguna experiencia en este tipo de actividades. Pero por otra parte, me emocionó la idea por lo que supone para mí Pediatría Integral y la formación médica continuada.

Pediatría Integral, desde su constitución hace más de 20 años, en otra época de la Pediatría, ha buscado promover la formación integral del pediatra, especialmente del pediatra extrahospitalario, que puede tener más difícil acceso a oportunidades de formación. Esa fue la razón de su nombre, que ha mantenido inalterable con el paso del tiempo, al igual que su filosofía. Inicialmente, se pensó como un programa a distancia de formación continuada, pero se ha convertido en la revista de revisiones y actualizaciones pediátricas referente en la Pediatría Española, con participación como autores de pediatras procedentes de todos los campos y tipos de asistencia pediátrica en nuestro país y, por tanto, reflejo de nuestra complicada y diversa organización asistencial.

El equipo directivo hasta este momento, con Inés Hidalgo a la cabeza y Josep de la Flor y Juan Carlos Silva como subdirectores, ha renovado la imagen de la revista y afianzado su lugar en las hemerotecas, manteniendo su filosofía inicial de revista para la formación pediátrica y reforzando la rigurosidad y actualización constante de sus contenidos, así como su función de órgano de expresión de la Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria (SEPEAP).

Y es que la labor de esta revista es imprescindible. La formación continuada, denominación actual del deber y derecho de estudio del médico, repetidamente se olvida y se desprestigia en nuestro país, dando la impresión de que las administraciones y nuestros gerentes la minusvaloran continuamente. Sin embargo, desde que existe nuestra profesión e incluso seguramente antes, el ser médico implica necesariamente estudio y actualización de conocimientos, imprescindibles para atender mejor a los pacientes y para el avance de la Medicina. Esto que parece una obviedad deberíamos marcarlo a fuego en la mente y el corazón de nuestros estudiantes y residentes, dado que, cuando salgan al mercado de trabajo, seguramente no encuentren aliciente, ni tiempo, ni mucho menos exigencia, de formación continuada (dígase estudio) en su puesto de trabajo.

Las competencias del pediatra son tres, como la misma Administración reconoce: la asistencia, la docencia y la investigación. Las dos últimas, junto al estudio inherente a las mismas, son imprescindibles para que la primera se produzca en las mejores condiciones de seguridad, efectividad y satisfacción para el paciente. Por desgracia, la relación no es inmediata ni se ve en el corto plazo. El paciente pide que se le atienda lo antes posible de la mejor forma, las gerencias exigen que la asistencia eficiente y la disminución de las listas de espera sea el punto fundamental del trabajo médico…,

nadie exige ni controla al médico que el tratamiento que pauta a un niño con una faringoamigdalitis sea el más eficaz, eficiente y seguro.

Por estas razones, es tan fundamental que el pediatra entienda la formación continuada y el estudio como parte principal de su trabajo. Las Sociedades Científicas han asumido la labor de facilitar y promover esta formación. Porque en realidad, en la vida cotidiana, puede no resultar tan sencillo.

En la antigüedad, cuando el médico estudiaba, tenía unas fuentes de conocimiento bien definidas a las que dirigirse. Actualmente, aunque parezca una paradoja, puede ser más complicado saber dónde y qué estudiar. Vivimos una situación de "intoxicación informativa", con muchísima información a nuestro alcance, pero de muy distinta procedencia y calidad. Si sumamos esto al escaso tiempo para formación de que dispone el pediatra, es fácil comprender que existe un problema. El profesional puede desperdiciar ese poco tiempo en fuentes de escasa calidad, o incluso desperdiciarlo buscando qué estudiar.

Por este motivo, un programa de formación de calidad como el que ofrece Pediatría Integral es fundamental. Los autores son pediatras especialistas en el tema que revisan. Cada tema se trata en profundidad, aportando información suficiente tanto para la formación del pediatra extrahospitalario como de un pediatra con otro campo de actuación, que necesite información de un tema fuera de su área. La revista, al aportar actualizaciones de todos los temas pediátricos periódicamente, cada 4 años, facilita la actualización permanente de conocimientos.

El pediatra extrahospitalario necesita todavía más que le faciliten la formación. Encorsetado en los horarios de la atención continuada de los centros de salud, en muchas ocasiones trabajando en solitario como único pediatra de la zona, extenuado por la alta demanda, y con la sensación de que lo único que la gerencia le exige es que saque adelante su trabajo asistencial sin demasiadas quejas, ni suyas ni del paciente. Sin embargo, su formación es básica para el éxito del modelo español de asistencia pediátrica. El niño merece que el profesional que le trate tenga la mejor formación, además del tiempo necesario para hacerlo bien. Pediatría Integral puede ayudar a ese médico a optimizar el tiempo que puede dedicarle al estudio y a la actualización de sus conocimientos.

Nuestra profesión, la pediatría, es a mi parecer una hermosa forma de entender y aplicar la medicina. Tratamos niños de forma integral. Todos los pediatras, nos dediquemos al campo que sea, tenemos el derecho y el deber de atender al niño como un todo, en su realidad física, psíquica y social. Esto implica mucho esfuerzo y estudio por nuestra parte, pero debemos entender ese estudio como un derecho y un deber. Un derecho que poseemos y debemos defender y proteger frente a la administración, los gestores, los mismos usuarios… Un deber que debemos asumir como parte de la vida que hemos elegido.

Pediatría Integral, con ese nombre tan adecuado, nos facilita la tarea a todos.

Como subdirectora de Pediatría Integral, intentaré colaborar y ayudar en todo lo posible para que pueda seguir haciendo realidad esa filosofía de formación continua de los pediatras españoles que siempre he admirado.

Cuestionario de Acreditación

Los Cuestionarios de Acreditación de los temas de FC se pueden realizar en "on line" a través de la web: www.sepeap.org y www.pediatriaintegral.es.
Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 85% de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".

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 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.

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

Pediatr Integral 2016; XX (5): 287–296

Introducción y definición[1-3]

Las anemias se definen por la reducción de la concentración de la hemoglobina y/o el hematocrito. 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 hemoglobina y/o el hematocrito por debajo de -2 desviaciones estándar (DE) (o el percentil 3):

- *Hemoglobina (Hb).* La concentración de este pigmento eritrocitario se expresa en gramos (g) por 100 mL (dL) de sangre completa.
- *Hematocrito (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 Hcto muestran amplias variaciones fisiológicas en función de la edad, sexo (Tabla I), raza y altura sobre el nivel del mar[4,5]:

- *Edad:* las cifras de Hb son máximas (16,5-18,5 g/dL) en el recién nacido y durante los primeros días

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

		Hb (g/dL)		Hcto (%)		Hematíes (millones/μL)		VCM (fl)		HCM (pg)		CHCM (g/dL)	
Edad		***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: hematocrito; VCM: volumen corpuscular medio. Adaptado de: Nathan, DG, Oski, FA. Hematology of Infancy and Childhood, 4th ed, WB Saunders, Philadelphia, PA; 1993, p. 352 and The Harriet Lane Handbook, Mosby, St Louis 1993, p. 231.*

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.
- *Raza:* en los niños negros, pueden observarse cifras normales con aproximadamente 0,5 g/dL menos que en los blancos caucásicos 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 a medida que el individuo se ubica a mayor altura sobre el nivel del mar.

De forma simplificada, la OMS (2008) establece los siguientes niveles de Hb para definir la anemia:

- De los 6 meses de edad a los 5 años: 11 g/dL.
- De los 5 a los 12 años: 11,5 g/dL.
- Adolescentes, 12-15 años: 12 g/dL.
- Mujeres no gestantes: 12 g/dL.
- Mujeres gestantes: 11 g/dL.
- Varones, a partir de los 16 años: 13 g/dL.

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 en 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 hemopoyético principal hasta 1-2 semanas después del nacimiento. Hacia el 4º 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 este 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 la síntesis y liberación de eritopoyetina (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 CO_2 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 disbalances en estos procesos, tanto por déficit en la producción, como 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 (alfa y beta), cada una de las cuales tiene unido un grupo *hem*; las cadenas polipeptídicas alfa y beta 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 3-6 meses de edad, solo 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 adecuada (p. ej., depresión de la médula ósea).
- Trastornos resultantes de la destrucción incrementada (hemólisis) o pérdida de hematíes (hemorragia).

Clasificación fisiopatológica[6]

Desde este punto de vista, las anemias pueden clasificarse según la respuesta reticulocitaria: anemias regenerativas e hiporregenerativas. 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 en el 1,5% después y ya de forma estable toda la vida (o, en cantidades absolutas, 50.000-100.000/µL).

- 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 crónicas; 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 esta 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 observadas 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 de la enfermedad crónica. En estos casos, pueden intervenir diferentes mecanismos patogénicos e incluyen los siguientes casos: enfermedades infecciosas crónicas, enfermedades del colágeno (lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide juvenil, dermatomiositis y enfermedad mixta del tejido conectivo), insuficiencia renal crónica, y los tumores sólidos y otras neoplasias no hematológicas.
  - Estímulo eritropoyético ajustado a un nivel más bajo. En este último grupo, se incluyen las anemias crónicas arregenerativas secundarias, p. ej.: 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.

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
			- Enzimopatías
			- Trastornos de la membrana: esferocitosis hereditaria
		- Alteraciones extrínsecas de los hematíes	- Inmunitarias
			- Toxinas
			- Infecciones
			- Microangiopáticas: CID, síndrome hemolítico-urémico
Anemias macrocíticas	- Déficit de ácido fólico, vitamina B_{12}. Hipotiroidismo (ver otros casos en la tabla IV)		

CID: coagulación intravascular diseminada

Clasificación morfológica[6]

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):

- **Anemia microcítica** (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** (VCM > 100 fl). Incluye a la anemia megaloblástica, ya sea secundaria a deficiencia de ácido fólico o vitamina B_{12}.
- **Anemia normocítica**. 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.

Los valores límites citados deben tomarse solo como referencia general y, en cada caso, deben tomarse las referencias ajustadas a cada edad (Tabla I).

Clasificación según la forma de instauración[6]

- **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), anemias secundarias a enfermedades sistémicas (nefropatías, infecciones crónicas, neoplasias, etc.) y síndromes de insuficiencia medular.

Diagnóstico[7,8]

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), 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 en 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 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 pueden reflejar la presencia de un trastorno hereditario ligado al sexo (como la deficiencia de glucosa-6-P-deshidrogenasa).
- 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, anticomiciales), hierbas y productos homeopáticos, agua con nitratos, oxidantes, productos con plomo, etc.
- Dieta: debe indagarse, sobre todo, la ingesta de dietas pobres en hierro, y la cantidad y el tipo de leche que se usa.
- Historia neonatal: edad gestacional, grupo sanguíneo (del paciente y 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: datos, como anemia, ictericia, esplenomegalia, litiasis biliar o 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 cardiocirculatoria, 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 reconocimiento, 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 causada por la hemorragia aguda; si esta 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.

La anemia causada por **hemólisis** puede ser aguda o crónica y de intensidad leve a grave. Además de lo indicado en el apartado anterior, puede acompañarse de ictericia (por la libe-

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 de 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 B12
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

ración aumentada de bilirrubina con el metabolismo de la Hb), de 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 ungueal) es un dato específico, pero poco sensible; también, la taquicardia como manifestación de gravedad. En las anemias crónicas moderadas, se observa frecuentemente un soplo sistólico en la auscultación cardiaca. La ictericia y hepatoesplenomegalia características de la hemólisis son, igualmente, datos específicos, pero con relativamente escasa sensibilidad.

En la tabla III, se exponen una serie de signos físicos que pueden orientar hacia una causa determinada de anemia.

Estudios complementarios

Los estudios complementarios básicos, que a menudo son 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 hacer 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, sus 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% (50.000-100.000/µL). 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 de 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 acción de tóxicos, o, finalmente, deficiencia de eritropoyetina.

La interpretación correcta de la cifra de reticulocitos necesita el ajuste de la cifra bruta (%) a la cifra real de 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 de **plaquetopenia** es sugestiva de hipoplasia de la médula ósea por fármacos o tóxicos, deficiencia de folatos o vitamina B_{12} 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 µg/dL.
- **Índice de saturación de la transferrina** (capacidad de unión de la transferrina al hierro): es la razón entre la sideremia y la capacidad de unión del hierro a 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

Índice de producción reticulocitaria (IPR)

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

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

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

Vida media del reticulocito (según el hamatocrito)

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.

Tabla IV. Causas de anemia según los parámetros morfológicos y funcionales

Anemia: Hb, IPR, VCM, CHCM			
Respuesta inadecuada: IPR < 2			**Respuesta adecuada: IPR ≥ 3**
Microcítica, hipocrómica	***Normocítica, normocrómica***	***Macrocítica***	***Trastornos hemolíticos***
- Déficit de hierro: • Pérdida sanguínea crónica • Dieta inadecuada • Intolerancia a PLV • Celíaca • Menstruación - Talasemia: • Beta: mayor, menor • Alfa: menor - Enfermedad inflamatoria crónica - Déficit de cobre - Anemia sideroblástica - Intoxicación por aluminio, plomo (¿) - Otras	- Enfermedad inflamatoria crónica: • 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	- Déficit de vitamina B_{12}: • Anemia perniciosa • Resección ileal • Vegetarianismo estricto • Alteraciones transporte intestinal • Déficit congénito de transcobalamina - Déficit de folato: • Malnutrición • Malabsorción • Antimetabolitos • Hemólisis crónica • Fenitoína • Cotrimoxazol - Valproato - Hipotiroidismo - Hepatopatía crónica - Síndrome de Down - Síndrome de Lesch-Nyhan - Insuficiencia de MO: • Mielodisplasia • Anemia de Fanconi • Anemia aplásica • Síndrome de Blackfan-Diamond • Síndrome de Pearson - Anemias diseritropoyéticas - Drogas: • Alcohol • Zidovudina	- Hemoglobinopatías: Hb SS, S-C, S-betatalasemia - Enzimopatías: • Déficit de G6PD • Déficit de PK - Membranopatía: • Esferocitosis congénita • Eliptocitosis - Factores extrínsecos: • CID, SHU, PTT • Quemaduras • Abetalipoproteinemia • Enfermedad de Wilson • Déficit de vitamina 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-kinasa; PLV: proteínas de leche de vaca; PTT: púrpura trombótica trombocitopénica; SHU: síndrome hemolítico urémico; VCM: volumen corpuscular medio.

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

según la edad. Las estimaciones de los valores normales son siempre controvertidos, pero en general se estiman en:

- Hasta el año de edad: por encima de 12-16 µg/L. Después del año de edad, por encima de 10-12 µg/L.
- Valores por debajo de estas cifras indican ferropenia.
- En los adultos, los valores máximos de ferritina se sitúan en 200 µg/L en mujeres antes de la menopausia y en 300 µg/L en varones y mujeres posmenopaúsicas.

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[6]

La anemia ferropénica es, con mucho, la forma más frecuente y se describe con detalle en otro capítulo. Se describen a continuación, brevemente, los demás tipos de anemia más importantes en la infancia.

En los recién nacidos, las causas de anemia más frecuentes son: hemorragia, enfermedad hemolítica inmune, infección congénita, transfusión feto-fetal y anemia hemolítica congénita. Hasta los 6 meses de edad, una causa frecuente de anemia (aparte de la "anemia fisiológica") son las hemoglobinopatías. Y, a partir de los 6 meses de edad, la ferropenia es la causa más usual.

En la tabla IV y en el algoritmo del final del artículo, se presentan todos los tipos de anemias distribuidos según criterios fisiopatológicos y morfológicos.

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.

Los mecanismos son variados. En la nefropatía, hay también déficit en la producción de eritropoyetina. 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. Las citoquinas incrementan la acción de la hepcidina, que, a su vez, bloquea a la ferroprotina y, por tanto, la absorción de hierro y su liberación desde los macrófagos.

Esferocitosis 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 síndromes de drepanocitosis, de los cuales la forma homocigota o anemia de células falciformes es la más importante. Es una enfermedad hemolítica crónica intensa, a cuyos síntomas se añaden los debidos a la isquemia que origina la oclusión de vasos sanguíneos por masas de hematíes falciformes, entre los 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, la profilaxis con penicilina en los primeros años de vida y las inmunizaciones correctas. Estos pacientes necesitan un control continuado toda su vida, en el que han 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; esta es estructuralmente normal por lo general.

La alfaglobina depende de 4 genes, 2 en cada cromosoma 16, mientras que la beta-globina depende de un solo gen en cada cromosoma 11. Son numerosos las variantes genéticas posibles y los cuadros clínicos derivados. Las formas minor de alfa o beta-talasemia son frecuentes en determinadas regiones del mundo y se caracterizan 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.

Los genes de la talasemia se encuentran muy extendidos: litoral mediterráneo, gran parte de África, Oriente Medio, subcontinente indio y sureste asiático. Las zonas geográficas donde la drepanocitosis y las talasemias son prevalentes guardan relación con las regiones donde el paludismo por *Plamodium 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-fosfato-deshidrogenasa (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 la que la transferencia pasiva de anticuerpos maternos frente a los hematíes fetales provoca la hemólisis. En este caso, se trata de una anemia hemolítica isoinmune. Otras entidades tienen un carácter autoinmune y pueden ser idiopáticas o secundarias a infecciones (virus de Epstein-Barr, *Micoplasma* spp., etc.), 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, Mahoney DH, Armsby C. Approach to the child with anemia. UpToDate 2016. [Actualizado el 04/jun/2015; consultado el 20/02/2016]. Disponible en: www.uptodate.com.

3. Fernández-Delgado Cerdá R. Anemias. Definición y enfoque diagnóstico diferencial. En: Moro M, Málaga S, Madero L. Cruz. Tratado de Pediatría. 11ª Edición; 2014. p. 1813-6.

4. Nathan DG, Oski FA. Hematology of infancy and childhood (4th ed). Philadelphia (PA): WB Saunders. 1993; p. 352.

5. The Harriet Lane Handbook. St Louis: Mosby. 1993; p. 231.

6. Hernández Merino A. Anemias en la infancia. Pediatr Integral. 2012; 16: 357-65.

7.** 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.

8. 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 hemopoyesis y las hemoglobinas.

Sandoval C, Mahoney DH, Armsby C. Approach to the child with anemia. UpToDate 2016. [Actualizado el 04/jun/2015; consultado el 20/02/2016]. 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, una vez al año y en la que se pueden encontrar otros numerosos temas relacionados. En inglés y previa subscripción de pago.

Cervera Bravo A. Cela de Julián E. Anemia falciforme. Manejo en Atención Primaria. Rev Pediatr Aten Primaria. 2007; 9: 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. Pediatría en Atención Primaria. 2ª Edición. Barcelona: Masson S.A.; 2005. p. 611-6.

Una exposición general del problema de las anemias en Pediatría. De utilidad para hacer un acercamiento 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 microcitosis, 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: una niña de 9 años de edad acude a la consulta, porque en una analítica hecha en las urgencias hospitalarias presentaba anemia (Hb 10,2 g/dL), solicitando una evaluación general por este motivo.

La niña no tiene ninguna sintomatología relacionada y tampoco antecedentes personales relevantes. Una hermana de 18 meses de edad ha sido diagnosticada de enfermedad celíaca recientemente.

Exploración física: la exploración general es normal, sin hallazgos patológicos reseñables.

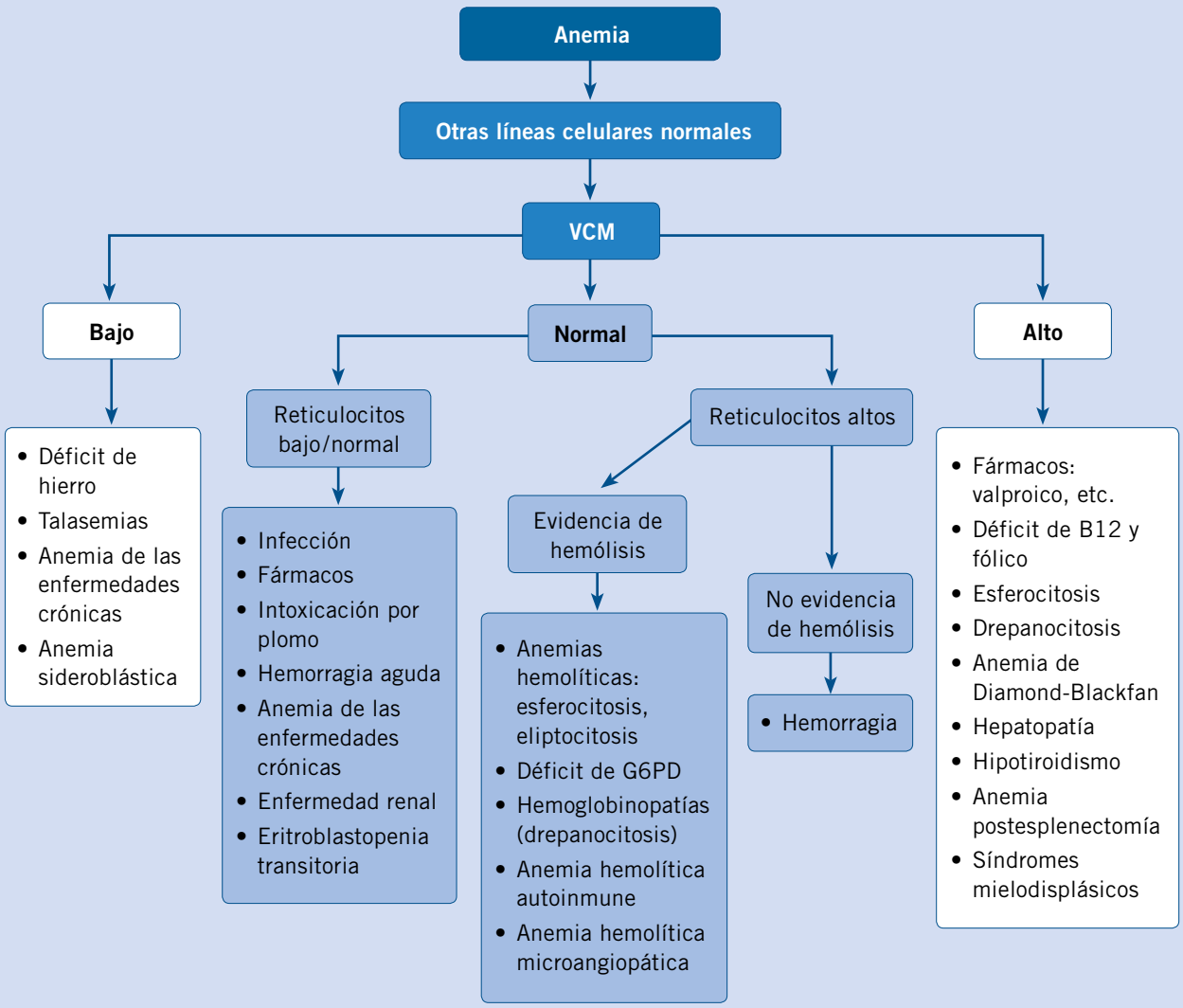
Pruebas complementarias: hematíes: 4 x 10^6/microL, Hb: 10,1 g/dL, VCM: 71 fL, sideremia: 15 microg/dL, ferritina: 10 microg/L. HLA DQ2: positivo. Anticuerpos antitransglutaminasa: elevados más de 10 veces el valor normal.

Diagnóstico: enfermedad celíaca.

Evolución: tras la exclusión del gluten y el consejo nutricional, las cifras de Hb se situaron en límites normales.

Tratamiento: el tratamiento de la enfermedad celíaca incluye básicamente la exclusión del gluten de la dieta de forma definitiva y el asesoramiento dietético-nutricional.

Algoritmo diagnóstico a partir de los datos hematológicos básicos



VCM: volumen corpuscular medio; G6PD: glucosa 6-fosfato deshidrogenasa.

Cuestionario de Acreditación

A continuación, se expone el cuestionario de acreditación con las preguntas de este tema de Pediatría Integral, que deberá contestar "on line" a través de la web: www.sepeap.org.
Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 85% de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".

Anemias en la infancia y adolescencia. Clasificación y diagnóstico

1. **En una anemia microcítica, la prueba complementaria RECOMENDADA en primera instancia es:**
   a. Función hepática.
   b. Estudio de hemoglobinas.
   c. Endoscopia digestiva.
   d. Hierro sérico, ferritina e índice de saturación de la transferrina.
   e. Sangre oculta en heces.

2. **El tratamiento de la talasemia minor INCLUYE:**
   a. Transfusiones de concentrados de hematíes.
   b. Hierro oral.
   c. Ácido fólico.
   d. Quelantes del hierro.
   e. Ninguno de los anteriores.

3. **En un niño con anemia hipocroma y microcítica que, después de un mes de tratamiento con hierro oral, no muestra signos de recuperación de la anemia, debe pensarse en estas causas, EXCEPTO UNA:**
   a. Talasemia minor.
   b. Pérdidas ocultas de sangre por el aparato digestivo.
   c. Esferocitosis hereditaria.
   d. Falta de cumplimiento del tratamiento.
   e. Síndrome de malabsorción.

4. **En la hemorragia aguda, señale la afirmación que es FALSA:**
   a. Si la respuesta de la médula ósea es adecuada, se observa reticulocitosis en unos días.
   b. La hemoglobina y el hematocrito descienden rápidamente.
   c. No siempre es fácil identificar el lugar de sangrado.
   d. Con pérdidas importantes (alrededor del 25%), puede ocasionar un shock hipovolémico.
   e. Las plaquetas no muestran cambios.

5. **En un adolescente, ante los siguientes hallazgos analíticos: hemoglobina 8,5 g/dL, VCM 85 fl, bilirrubina normal, hierro sérico 10 microg/dL, índice de saturación de la transferrina 15% y ferritina 150 microg/L. ¿Qué tipo de anemia pensaría que tiene el paciente?**
   a. Anemia por déficit de vitamina B_{12}.
   b. Anemia inflamatoria (de proceso crónico).
   c. Anemia ferropénica.
   d. Anemia por déficit de ácido fólico.
   e. Anemia hemolítica aguda.

Caso clínico

6. **Respecto a la enfermedad celíaca, señale la afirmación FALSA:**
   a. La paciente recibió lactancia materna y ello condiciona un menor riesgo de desarrollar la enfermedad celíaca.
   b. La paciente tiene el mismo riesgo de enfermedad celíaca que la población general.
   c. La ausencia de diarrea descarta la enfermedad celíaca en el paciente con anemia ferropénica.
   d. La determinación del alelo HLA DQ2 o DQ8, de resultar positiva, establecería el diagnóstico de enfermedad celíaca.
   e. Todas son falsas.

7. **Señale la afirmación FALSA de las siguientes:**
   a. La ferropenia y la anemia ferropénica son manifestaciones habituales de la enfermedad celíaca, pero solo en los lactantes y niños pequeños.
   b. La hipertransaminasemia es una manifestación usual de la enfermedad celíaca, pero solo en niños mayores y adolescentes.
   c. Las formas de presentación clínica son variadas en adolescentes, pero en los niños pequeños la mayoría responden al patrón clínico clásico con distensión abdominal y malnutrición.
   d. b y c son falsas.
   e. Todas son falsas.

8. **En un paciente sin síntomas ni signos de enfermedad, con un familiar en primer grado con enfermedad celíaca, señale la afirmación CORRECTA:**
   a. El primer paso sería la determinación del HLA. Si es negativo, se descarta la susceptibilidad genética para desarrollar celíaca.
   b. El primer paso sería la determinación del HLA. Si es negativo, el diagnóstico de celíaca no queda descartado, habrá que hacer una biopsia intestinal.
   c. Si el estudio genético es positivo y los anticuerpos antitransglutaminasa son normales, el diagnóstico de celíaca queda descartado en ese momento, y se les debe recomendar dieta normal y seguimiento.
   d. Todas son falsas.
   e. a y c son correctas.

Anemia ferropénica

L.C. Blesa Baviera

Pediatra EAP CS Valencia Serrería II. Valencia

Resumen

El déficit de hierro es la deficiencia de micronutrientes más común en el mundo. En primer lugar, se explica el conocimiento actual sobre el metabolismo del hierro en el niño. En la anemia ferropénica, existe un fracaso en la síntesis de hemoglobina por falta de hierro; la ferropenia sin anemia 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 una ingesta adecuada de alimentos ricos en hierro. Es recomendable una profilaxis con hierro oral en determinados grupos de riesgo y recomendaciones nutricionales para todos los niños.

Abstract

Iron deficiency is the most common micronutrient deficiency worldwide. Firstly this article explains the current knowledge of iron metabolism in the child. Iron deficiency anemia occurs when the body doesn't have enough iron, leading to the decreased production of hemoglobin; iron deficiency without anemia 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: decreasing intake, increased requirements and/or increased losses. The clinic will come derived from iron deficiency and 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. Treatment should be etiologic whenever possible and it may include taking iron supplements and eating iron–rich foods. It is advisable a prevention with oral iron in certain groups of risk and nutritional recommendations for all children.

Palabras clave: Anemia ferropénica; Ferropenia.

Key words: *Iron deficiency anemia; Iron deficiency.*

Pediatr Integral 2016; XX (5): 297–307

Introducción

Micronutriente es el término usado para referirnos a los minerales y las vitaminas esenciales obtenidos de la dieta que sostienen las funciones moleculares y celulares normales[1]. Importancia capital tiene el hierro (Fe), mineral que es componente esencial de la hemoglobina (Hb), la mioglobina y varias enzimas, como: citocromos, catalasas, peroxidasas, oxidasas e hidroxilasas. Sus principales funciones son: fijar reversiblemente el oxígeno (O_2) para su transporte o almacenamiento y aceptar y liberar electrones para generar fuentes inmediatas de energía[2], pero además, participa en otras reacciones bioquímicas de gran importancia, como las relacionadas con el metabolismo del O_2 y la síntesis de ADN. Por estos motivos, es vital para la supervivencia, la proliferación y la diferenciación celular de diversos tejidos, entre ellos, el tejido nervioso y el sistema inmunitario[2,3]. El déficit de Fe es la carencia de micronutriente más frecuente en el mundo[1] y la causa más común de anemia.

La ferropenia (FeP) consiste en la deficiencia de los depósitos sistémicos de Fe, con potencial efecto nocivo, especialmente en la infancia. Si esta situación se agrava o se mantiene en el tiempo, se desarrollará anemia ferropénica (AFe), con mayor repercusión clínica. La AFe, la enfermedad hematológica más frecuente de la infancia, es la anemia producida por el fracaso de la función hematopoyética medular en la síntesis de Hb debido a la carencia de Fe[4].

Recuerdo fisiológico del metabolismo del hierro

El mecanismo principal para la regulación de la homeostasis del Fe es el grado de absorción intestinal. Apenas existe mecanismo específico de excreción. Persisten todavía aspectos no bien conocidos[2-5].

El Fe, como metal de transición, es un excelente catalizador por su capacidad para el intercambio de electrones en condiciones aeróbicas. Estas características hacen de él un elemento imprescindible en funciones celulares esenciales, como: la síntesis de ADN, el transporte de O_2 y la respiración celular. Su capacidad para coexistir en dos formas de oxidación, ferrosa, reducida o divalente (Fe^{++}), y férrica, oxidada o trivalente (Fe^{+++}), le proporciona la mayor parte de sus propiedades, pero al mismo tiempo, cuando su concentración supera la cantidad tolerada por la célula, lo convierte en un tóxico; pues desempeña un papel decisivo en la génesis de especies muy reactivas (radicales libres) a partir de la molécula de O_2[6], que provocan daño oxidativo de importantes componentes celulares. No es raro, entonces, que se hayan desarrollado mecanismos que permitan mantener un estricto control de los niveles de este mineral. La absorción del Fe está regulada por los enterocitos, y en su gestión intervienen mecanismos complejos en el que tres proteínas tienen un papel relevante: la transferrina (Tf), en relación al transporte; la ferritina (Ft), en relación a la reserva; y el receptor de transferrina (RTf), en relación a la entrada y uso celular. En el organismo, el Fe se transporta y almacena en forma de Fe^{+++}, mientras que actúa en forma de Fe^{++}. En las últimas 2 décadas, se han descubierto nuevas proteínas y nuevas funciones de las ya conocidas que participan en la homeostasis del Fe, que han permitido avanzar hacia una mayor comprensión de su complejo metabolismo.

Ingesta

Una gran variedad de frutos secos, semillas, legumbres, verduras y frutas proporcionan el denominado Fe vegetal o no hemo (90% del ingerido). Las carnes rojas, el hígado y la yema de huevo, y, en menor medida, los pescados y otras carnes, proporcionan el Fe hemo o animal (10% restante). La leche de vaca (LV) y la de mujer (LM) son relativamente pobres en Fe (0,2-1 mg/l)[3,5]. Las fórmulas adaptadas enriquecidas o fortificadas en Fe (todas las presentes en nuestro país) poseen 5-13 mg/l: 5-8 mg/l las fórmulas de inicio (FI) y 8-13 mg/l las fórmulas de continuación (FC). Las recomendaciones de contenido de Fe elemental de la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (ESPGHAN) de 2005 son de 0,3-1,3 mg/100 Kcal para las FI y de 1-1,7 mg/100 Kcal para las FC, que se trasladan a la normativa europea (y española) de 2006, aunque en las FC se amplía a 0,6-2 mg/100 Kcal[2,5,7]. En una comunicación más reciente del Comité de Nutrición de la ESPGHAN[8], se recomienda que las fórmulas fortificadas en Fe deben llevar un contenido de 4-8 mg/l para las FI y superior, pero sin determinar de manera óptima, para las FC. Las necesidades de ingesta de Fe durante la infancia se expresan en la tabla I.

Absorción enterocitaria

Alrededor del 10% del Fe presente en los alimentos considerados de forma global. Particularmente, en torno a un 3-8% en forma de complejos férricos (Fe no hemo: ferroso y férrico, este último insoluble a pH > 3), y entre un 10-25% como parte del grupo hemo (Hb y mioglobina), que se absorbe mucho mejor. El Fe de la LM se absorbe 2-3 veces mejor que el contenido en la LV[7,9].

- Los iones ferrosos presentes en la luz intestinal, o bien los iones férricos reducidos a forma ferrosa tras la actuación de agentes reductores dietéticos, como el ácido ascórbico, o la acción de una ferrirreductasa presente en el polo apical (luminal) del enterocito, el citocromo B duodenal, se absorben por los enterocitos de las crestas de las microvellosidades, predominantemente a nivel duodenal y en menor medida en el tramo alto yeyunal, mediante la proteína transmembrana transportadora de iones metálicos divalentes (DMT1, *Divalent metal transporter*).
- Otros iones férricos, solubilizados en pH ácido y quelados por mucinas intestinales, también pueden ser absorbidos directamente por el enterocito, aunque con mucha menor eficiencia, a través de un mecanismo en el que interviene una proteína de membrana, la β3-integrina, y una proteína en la cara citoplasmática, la mobilferrina, que se integran en un complejo citoplásmico llamado paraferritina, en el que también participan una reductasa, la flavinmonooxigenasa y la β2-microglobulina, resultando todo ello en la reducción del Fe^{+++} absorbido.
- Por otra parte, el Fe hemo tiene un transportador específico en la membrana apical, el HCP1 (*Heme Carrier Protein*), todavía no bien caracterizado; parte de este Fe hemo, ya en el interior enterocitario, liberará su contenido en Fe mediante hemo-oxigenasas[2,3,5,6] (Fig. 1).
  - Factores que aumentan la absorción: aumento de la ingesta de Fe (hasta un determinado límite), Fe presente en 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.

Tabla I. Recomendaciones de ingesta media diaria *(Dietary Reference Intakes)* de hierro según la edad

Edad	*0-6 meses*	*7-12 meses*	*1-3 años*	*4-8 años*	*9-13 años*	*14-18 años (chicos)*	*14-18 años (chicas)*
Ingesta media (mg/día)	0,27*	11	7	10	8	11	15

Tomada de: Monteagudo E, Ferrer B. Acta Pediatr Esp. 2010; 68:248.
**Lactantes alimentados al pecho.*

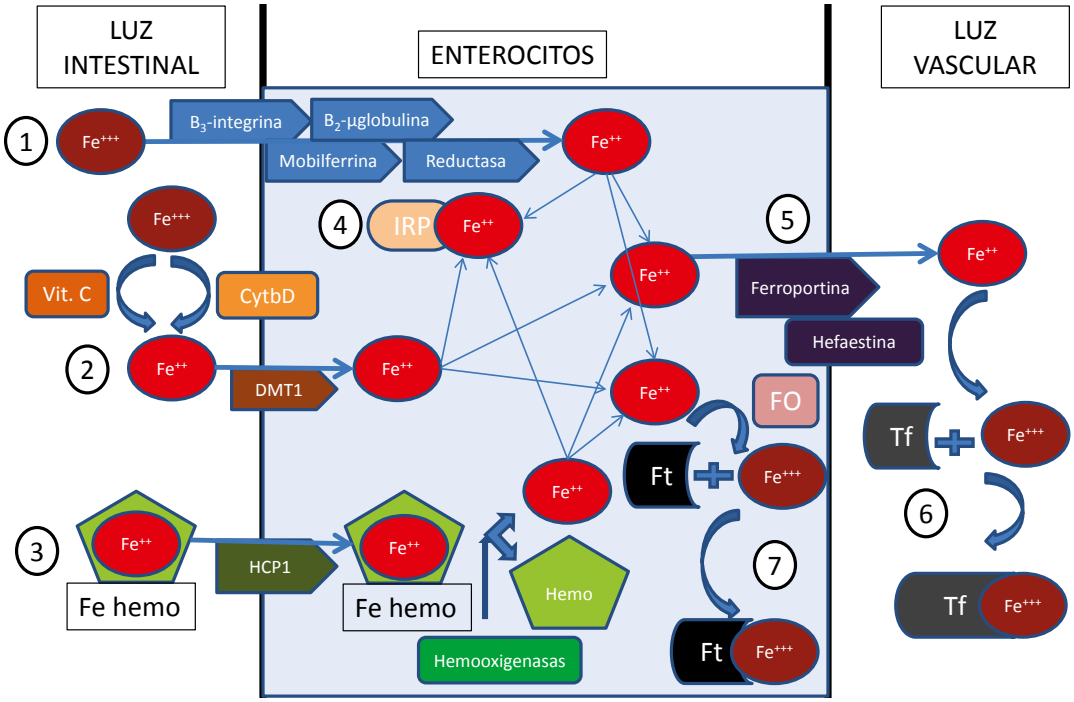


Figura 1. Metabolismo del hierro (Fe) en los enterocitos de las crestas intestinales vellositarias: absorción enterocitaria y paso a sangre.

Se aprecian los mecanismos de absorción desde la luz intestinal de los iones férricos (Fe^{+++}) **(1)**, los iones ferrosos (Fe^{++}) **(2)** y el hierro hemo **(3)**, así como los tres destinos posibles del Fe^{++} citoplasmático: su integración en las proteínas reguladoras de Fe **(4)**, su paso a sangre mediante la ferroportina **(5)**, con posterior oxidación por la hefaestina y unión con la transferrina en su forma férrica **(6)**, y su almacenamiento tras conversión a Fe^{+++} como ferritina **(7).** Vit. C: Vitamina C; CytbD: Citocromo b duodenal; DMT1: transportador de metal divalente 1; HCP1: proteína transportadora de Hemo; IRP: proteínas reguladoras de hierro; FO: ferrooxidasa; Ft: ferritina; Tf: transferrina.

- 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[4].

En el citoplasma del enterocito, el Fe ferroso proveniente de cualquiera de las vías anteriores, puede almacenarse, previa oxidación por una ferrioxidasa y tras unión en esa forma férrica a la apoferritina, para formar Ft. Otra parte del pool citoplasmático ferroso, según su concentración, se integrará en las proteínas reguladas por el Fe, conocidas como IRP (*Iron-regulatory proteins*) tipos 1 y 2, que actuando como sensores de Fe y según su afinidad por unos *locus* específicos denominados IRE *(Iron-responsive element),* en los extremos proximales o terminales del ARN mensajero de diferentes proteínas relacionadas con el metabolismo del Fe, impedirán o favorecerán su traducción (Fig. 1). Este constituye otro de los mecanismos de regulación del metabolismo férrico, conocido como postranscripcional: si hay ferropenia, aumenta la expresión del RTf (y de otras proteínas favorecedoras de su absorción) y disminuye la de la Ft; en situación de exceso de Fe, sucede lo contrario.

En la membrana basolateral de los enterocitos situados en la cripta de las microvellosidades, y como otro mecanismo de regulación intestinal de la captación y destino del Fe, existen RTf1 que permiten la reentrada de hierro tras la unión a su ligando, la Tf. Esta unión está modulada por una proteína dimérica semejante a las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad de clase I, la proteína HFE (H por histocompatibilidad y FE por hierro) o de la hemocromatosis. La función de la HFE no está todavía completamente aclarada, pero parece desempeñar un papel clave en el conjunto de mecanismos sensores que condicionan el valor de Fe en el enterocito inmaduro de la cripta y, por tanto, en la cantidad del mismo que se absorberá cuando este enterocito madure y se sitúe en la cresta[6]. Si la HFE no ejerce su acción, como sucede en la hemocromatosis, se estimulará la absorción enterocitaria de Fe, lo que conducirá a la sobrecarga férrica.

Paso a sangre y transporte plasmático

Además de las dos vías anteriores, otra parte del *pool* citoplasmático ferroso es conducido a la membrana basolateral (o vascular) del enterocito, donde pasa a sangre mediante una proteína transmembrana transportadora, la ferroportina, con posterior conversión de la forma ferrosa a férrica por una proteína ferroxidasa acoplada, análoga a la ceruloplasmina, pero de localización intestinal, la hefaestina (Fig. 1). Existe un inhibidor de la ferroportina, la hepcidina, de origen hepático, que evitaría la salida plasmática del Fe, y constituye el principal regulador sistémico del metabolismo del Fe: se estimula en situaciones de inflamación y sobrecarga de Fe, y se inhibe en situaciones de hipoxia y deficiencia

de Fe. Ya en la luz vascular, y en su forma férrica, se une en su mayor parte a una betaglobulina plasmática, la Tf, que constituye su principal proteína de transporte en sangre. Cada molécula de Tf posee dos sitios activos de unión para el Fe (di-Tf, si une dos átomos de Fe, mono-Tf, si une solo uno, apo-Tf, si ninguno); en condiciones normales, solo están ocupados alrededor de un tercio de los sitios disponibles. Existe una pequeña proporción de Fe unido a la apoferritina, para constituir la Ft sérica, y, en caso de abundancia, a otros componentes plasmáticos (albúmina, compuestos de bajo peso molecular, citrato…). Se han descrito proteínas implicadas en el paso a sangre del Fe hemo enterocitario que no ha sufrido la acción de las hemoxigenasas, pero su papel no está todavía aclarado.

Captación celular

La presencia de un RTf, conocido como tipo 1 (RTf1), en las membranas celulares de todas las células nucleadas, permite la incorporación del Fe al interior celular. El complejo Fe-Tf-RTF1 es internalizado en vesículas ácidas endosómicas, donde el Fe es liberado de la Tf, reducido a Fe^{++} y trasladado por el DMT1 al citoplasma de la célula para su uso[6]. Hay mayor expresión del RTf en aquellas células con requerimientos de Fe más altos, como sucede en los eritroblastos, las células del sistema retículo-endotelial (SRE) y los hepatocitos. En los eritroblastos, el Fe liberado en el citoplasma será utilizado en las mitocondrias para formar hemo, o bien será almacenado en forma de Ft. Existe otro receptor de Tf (RTf2), con diferencias respecto al RTf1 y que se expresa predominantemente en hepatocitos. El hepatocito ejerce su papel regulador en función del nivel de Fe en sangre, en el que intervienen varias proteínas reguladoras, entre las que destacan: la hemojuvelina, la HFE y el RTf2, se piensa que mediante la expresión de hepcidina[3]. También, se han descrito otros mecanismos de incorporación celular del Fe independientes de la Tf, pero son menos conocidos y menos importantes.

Distribución

- Compartimento funcional o de utilización: a) 0,1-0,2% en plasma: Fe sérico; b) 65-70% en hematíes y eritroblastos maduros: Fe hemoglobínico (1 g de Hb = 3,5 mg de Fe); c) 5-10% en músculos: Fe mioglobínico; y d) 1-3% en el interior celular: Fe enzimático.
- Compartimento de reserva o de depósito (22-30%): en las células del SRE, principalmente hígado y bazo, y precursores medulares: Fe de depósito, en forma de Ft (glucoproteína esferoidal soluble, en cuyo interior puede albergar hasta 4.500 átomos de Fe) y hemosiderina (Ft agregada, insoluble, con liberación de Fe mucho más lenta que en el caso de la Ft).

Excreción

Cuantitativamente poco importante, pero cualitativamente constituye la única manera que tiene el organismo de deshacerse del exceso de Fe. En heces, orina y piel, por descamación celular, principalmente de enterocitos, con sus depósitos de Ft (se pueden variar en cierta manera según la regulación postranscripcional previamente referida), también en bilis y sudor. Se calcula en unos 0,3-0,5 mg/día 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 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 a plasma donde se une a la transferrina, siendo de estas dos fuentes desde donde se reutiliza por los eritroblastos.

Particularidades en la edad pediátrica

El feto recibe el Fe a través de la placenta de manera activa, incluso en situaciones de carencia materna. Las reservas acumuladas intraútero (80% en el tercer trimestre) 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 4-5 g, lo que implica que el crecimiento del niño precisa absorber diariamente una cantidad aproximada de 0,5-0,8 mg/día, 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 ≈ 0,8-1 mg. Si la absorción estimada es del 10%, la dieta diaria debe aportar unos 10 mg de Fe. En la adolescente fértil, se añaden unas pérdidas menstruales de 0,5-1,5 mg/día.

Epidemiología

La prevalencia pediátrica es mayor en lactantes y en mujeres adolescentes. Las diferencias entre poblaciones dependerán principalmente de condicionantes socioeconómicos relacionados con la alimentación de la mujer gestante y la infancia.

La carencia de Fe es el trastorno nutricional más extendido y común del mundo, afectando a más del 30% de la población mundial[1,9]. Estudios en países desarrollados han mostrado un considerable descenso en las últimas décadas, atribuido a las mejoras nutricionales y a la instauración de programas preventivos[10]. En los países subdesarrollados, la frecuencia es 2-4 veces superior[2], como consecuencia, sobre todo, de la alimentación deficiente secundaria a la pobreza. Los estudios en Europa varían entre un 9-34% de FeP y un 3-8% de AFe 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. Un subestudio del EuroGrowth[11] de 2001, referente al estatus férrico determinado a la edad de 12 meses en 533 niños sanos de 10 países europeos, mostró un 7,2% de FeP y un 2,3% de AFe. En España, un estudio de prevalencia de 2002, realizado en Navarra[12], con una muestra de 94 lactantes, observó un 9,6% de FeP y un 4,3% de AFe. En edades posteriores, la prevalencia es menor, 2-5% de FeP y <1% de AFe, con un repunte en las mujeres adolescentes.

Tabla II. Etiopatogenia

Disminución del aporte	1. Origen prenatal: ferropenia, diabetes o preeclampsia materna, embarazo múltiple, recién nacido de bajo peso o prematuridad; dispondrán de menores depósitos adquiridos intraútero
	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 –a menudo asociada a sobrepeso–, 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: 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 absortiva (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: Primaria: raras, como en la atransferrinemia congénita o alteraciones en la síntesis del Hem Secundaria: hipotransferrinemias secundarias a nefrosis, malnutrición o hepatopatía
Aumento de las necesidades	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	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 Helicobacter pylori, 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 meno-metrorragia

Etiopatogenia

Las causas incluyen un aporte insuficiente, unos requerimientos elevados y/o una pérdida excesiva[5].

La infancia, especialmente los primeros 2 años, 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. La adolescencia es otro periodo de riesgo por su mayor ritmo de crecimiento y, en el caso de las chicas, se añaden las pérdidas menstruales.

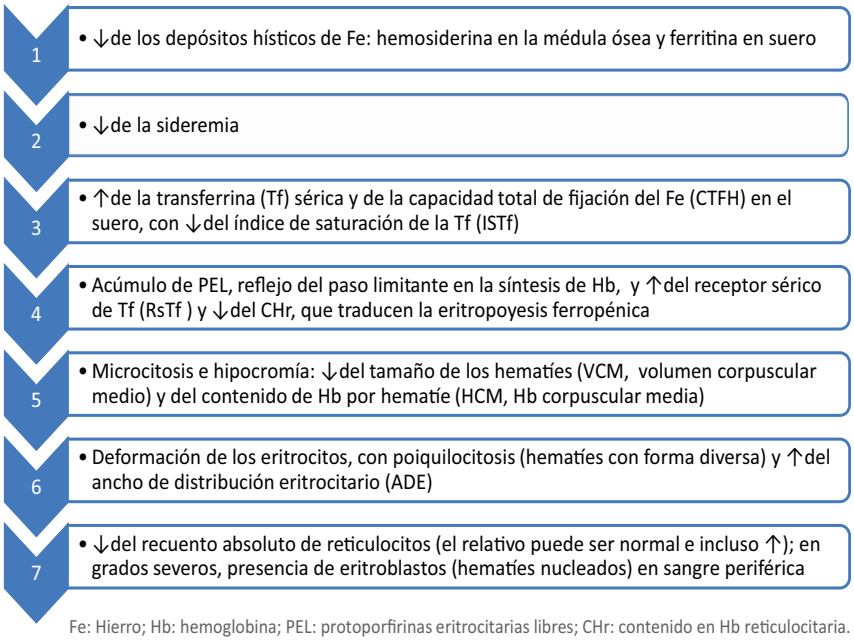
Distinguimos tres grupos fundamentales no excluyentes: disminución del aporte, aumento de las necesidades y aumento de las pérdidas (Tabla II). En todos los casos de AFe y, sobre todo en niños mayores, debe considerarse la pérdida de sangre como causa posible.

Fisiopatología

El déficit de hierro transcurre por tres etapas progresivas: FeP latente, FeP sin anemia (o FeP manifiesta) y AFe.

Se distinguen tres estadios sucesivos, de intensidad sintomática creciente, en el déficit de Fe: 1) *FeP 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) *FeP sin anemia*: aumenta el déficit de Fe, evidenciado en su menor disponibilidad sérica, con mayor afectación analítica bioquímica, pero sin afectación del hemograma, y aparición de sintomatología atribuible al déficit de las enzimas tisulares que contienen Fe; y 3) *AFe*: alteraciones hematológicas propias, mayor afectación de las anomalías previas y sintomatología de anemia.

Los síntomas iniciales de la carencia de Fe, relacionados en gran parte con su función en determinadas reacciones enzimáticas, afectan fundamentalmente a las funciones: cerebral, diges-



Fe: Hierro; Hb: hemoglobina; PEL: protoporfirinas eritrocitarias libres; CHr: contenido en Hb reticulocitaria.

Figura 2. Sucesión de acontecimientos bioquímicos y hematológicos conforme progresa la deficiencia de hierro.

tiva e inmunológica, mejorando todas ellas cuando se corrige la FeP antes de que se corrija la anemia. Varios de los efectos a largo plazo sobre el SNC tendrían relación con alteraciones en el neurometabolismo, en la función de los neurotransmisores y en la mielinización, la sinaptogénesis y la dendritogénesis durante la etapa de desarrollo cerebral, algunos persistentes, incluso tras la corrección de la deficiencia de Fe[13]. Una de las consecuencias, entre otras alteraciones neurobiológicas, sería la disminución en la velocidad de conducción visual y auditiva[2]. La fisiopatología derivada de la disminución de Hb es común a otras anemias.

Clínica

Secundaria, tanto a la ferropenia como a la anemia, aunque la mayor parte se encuentran asintomáticos[9]. A destacar en la primera infancia, sus efectos sobre la maduración cerebral del niño.

Ferropenia

- Repercusión sobre el sistema nervioso central: irritabilidad, déficit de atención, dificultad de aprendizaje y disminución de rendimiento. Si sucede en épocas tempranas, se produce una alteración en su maduración, con afectación de la función cognitiva, motora y conductual[13]; 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[2,5].
- Pica: trastorno de la conducta alimentaria de patogenia desconocida, consistente en la ingestión de sustancias no nutritivas, como tierra (geofagia) o hielo (pagofagia).
- Alteraciones digestivas: anorexia (quizás la más precoz), queilitis angular, glositis, hipoclorhidria y atrofia vellositaria.
- Alteraciones dermatológicas: xerosis, descamación cutánea, pelo ralo y escaso, uñas quebradizas y coiloniquia (en forma de cuchara).
- Alteraciones inmunológicas: afectan a la quimiotaxis, a la función bactericida de los neutrófilos y a otras formas de respuesta inmunitaria. Sigue la controversia sobre si favorece o dificulta ciertas infecciones, pues afecta la función inmunitaria, pero, por otra parte, los patógenos también precisan Fe para su metabolismo, como sucede en el caso de la malaria.
- 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: el signo más clásico, pero habitualmente no es visible hasta valores de Hb < 7-8 g/dl.
- Con valores de Hb más bajos (generalmente <5-6 g/dl): taquicardia, soplo cardíaco sistólico, dilatación cardíaca, irritabilidad, anorexia y letargia.
- Astenia y fatigabilidad excesiva.
- Predisposición al accidente cerebral vascular *(stroke)* en la infancia: la AFe 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.

Diagnóstico

Una analítica sanguínea confirmará el diagnóstico. Puede ser tras sospecha clínica, por sintomatología sugestiva o pertenencia a grupo de riesgo, o hallazgo casual. La determinación de ferritina sérica constituye el parámetro aislado accesible más fiable para valorar los depósitos de Fe[14].

Se produce una sucesión de acontecimientos bioquímicos y hematológicos conforme progresa la deficiencia de Fe, que se inicia con la FeP latente, continúa con la FeP manifiesta, y culmina en la AFe[4,15] (Fig. 2).

Otros hallazgos presentes en la AFe 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.
- Hipercelularidad 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 subóp-

tima sensibilidad y especificidad de los parámetros evaluados y a la relativa arbitrariedad de los límites de normalidad. El diagnóstico tradicional de FeP se basa en una estrategia costosa, combinando varias determinaciones para aumentar la especificidad, no exenta de error, que incluye un descenso de la sideremia, del índice de saturación de la Tf (ISTf) y de la Ft, y un aumento de la capacidad total de fijación del Fe (CTFH), mientras que el diagnóstico de AFe añade las alteraciones hematológicas. Sin embargo, la valoración de cada uno de estos parámetros debe realizarse cuidadosamente. La sideremia es muy fluctuante, con amplio rango de normalidad que, además, desciende en los procesos infecciosos e inflamatorios. Del mismo modo, variará el ISTf, pues este se obtiene del cociente entre la sideremia y la CTFH. La Ft es fiel reflejo de los depósitos de Fe, pero con los inconvenientes de su variabilidad biológica y de su comportamiento como reactante de fase aguda. Recientemente, se han añadido el aumento de las protoporfirinas eritrocitarias libres (PEL) y del receptor sérico de la Tf (RsTf), 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 contenido en Hb reticulocitaria (CHr), aunque no disponible en todos los contadores celulares[10]. 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 concentración proporcional a la de este, 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 ferroterapia apoyan claramente el diagnóstico de AFe.

El diagnóstico diferencial de la AFe se debe realizar con otras entidades que cursan con anemia microcítica e hipocrómica, fundamentalmente con el rasgo talasémico, pero también con la intoxicación por plomo, la anemia de las enfermedades crónicas y otras (Tabla IV). Para diferenciar entre AFe y rasgo talasémico, si solo disponemos inicialmente de datos hematológicos del hemograma, son de utilidad varios índices hematológicos que nos permitirán aproximarnos al diagnóstico y seleccionar aquellos pacientes candidatos a pruebas adicionales de laboratorio para confirmar la presencia de talasemia. Los más conocidos y tradicionales en nuestro ámbito son los índices de Mentzer y de England-Frazer, pero hay descritos varios más. Ninguno de ellos es óptimo y la valoración del poder discriminatorio de los diferentes índices es inconsistente, pues varía de unos estudios a otros. En un metaanálisis reciente, la mejor puntuación la obtenía el M/H ratio (% hematíes microcíticos/% hematíes hipocrómicos), pero no validado todavía en población pediátrica[16].

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; [a]Según la OMS <12 µg/L si <5 años y <15 µg/L en >5 años; <30 µg/L si coexistencia de proceso inflamatorio; [b] Para algunos autores <12% si <4 años; [c] Recibe diferentes nomenclaturas: Capacidad Total de Fijación o captación de Hierro (CTFH, o TIBC en inglés), o Capacidad Total de Saturación de la Transferrina; [d] Rango 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.

Tratamiento

Cuatro opciones complementarias: etiológico, dietético, farmacológico y sustitutivo, en el que la ferroterapia 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 conseguiremos corregir el déficit si no tratamos inicialmente la causa.

Tabla IV. Diagnóstico diferencial anemias microcíticas

	VCM	*ADE*	*Ft*	*ISTf*	*CTFH*	*PEL*	*RsTf*	*Otros*
Anemia ferropénica	↓	↑	↓	↓	↑	↑	↑	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 fentolitros)/recuento de hematíes (en unidades de millón por mm³), si = 12-13: resultado indefinido; I de E-F: índice de England-Frazer = VCM (en fentolitros) – recuento de hematíes (en unidades de millón por mm³) – [5 x Hb (en g/dL)] – 3,4.

Dietético

En cualquier caso, y 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 LV, esta debe suprimirse o sustituirse por una fórmula apropiada.

Farmacológico (Tabla V)

De elección la vía oral. Las sales ferrosas (gluconato, succinato, 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, B_{12}) o zinc, pero sí puede ser recomendable administrarlo con vitamina C (aunque aumenta el coste) 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, epigastralgia, 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; tener presente que por la posible presencia de ovoalbúmina o caseína en su composición pueden estar contraindicados en algunos pacientes alérgicos.

El Fe parenteral, excepcional en Atención Primaria (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 un mayor coste y una mayor toxicidad, a destacar el dolor intenso y la pigmentación permanente en la zona de administración intramuscular, y reacciones alérgicas, hipotensión, vómitos y dolor abdominal en la vía endovenosa, especialmente si la infusión es rápida. En el caso del hierro sacarosa, la dosis total calculada mediante la siguiente fórmula se reparte en dosis (0,15 mL = 3 mg/kg, diluido en infusión intravenosa lenta) cada 1-2 días: Fe (mg) = [peso (kg) x (Hb deseada [g/dL] – Hb inicial [g/dL])] x 2,4 + depósito de Fe (mg); depósito de Fe: Si < 35 kg = 15 mg/kg peso; si > 35 kg = 500 mg.

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 ferroterapia 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 AFe refractaria al tratamiento con Fe son: 1) diagnóstico incorrecto, sobre

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

Compuesto	*Nombre Comercial*	*Presentación*	*Hierro elemento por unidad*
Sales ferrosas (Fe^{++}) orales			
Glicina Sulfato	Ferbisol Ferro Sanol	50 cápsulas 568 mg	100 mg
	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 bebibles12 ml, 157 mg/vial	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	105 mg
	Tardyferon	30 comprimidos recubiertos 256 mg	80 mg
Sales férricas (Fe^{+++}) orales			
Ferrimanitol ovoalbúmina	Ferroprotina	30 comprimidos solubles 300 mg	40 mg
		30 sobres granulado 300 mg 15 sobres granulado 600 mg	40 mg 80 mg
		15-30 ampollas bebibles 100 mg/10 ml	20 mg
	Kylor Profer	30 comprimidos solubles 300 mg	40 mg
		30 sobres granulado 300 mg 15 sobres granulado 600 mg	40 mg 80 mg
	Syron	30 comprimidos solubles 300 mg	40 mg
		15 sobres granulado 600 mg	80 mg
Ferrocolinato	Podertonic niños Podertonic adultos	20 sobres bebibles 500 mg/5 ml 20 sobres bebibles 1 g/10 ml	56 mg 112 mg
Succinil-caseinato	Ferplex Ferrocur Lactoferrina	20 viales bebibles 800 mg/15 ml	40 mg
Hierro parenteral			
Carboximaltosa	Ferinject	5 viales IV 10 ml 5 viales IV 2 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	Feriv FME EFG Normon EFG Venofer	5 ampollas IV 5 ml	100 mg 1 ml = 20 mg

todo con otros tipos de anemia hipocrómica y microcítica; 2) enfermedad intercurrente-concomitante que disminuye su absorción y/o utilización (p. ej., enfermedad celíaca); 3) pérdidas mantenidas de sangre oculta; 4) errores dietéticos persistentes (p. ej., alto consumo de 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[2] todavía por determinar: debido a su potencial oxidativo, puede contribuir a la generación de radicales libres; un exceso del aporte puede interferir con la absorción de otros micronutrientes, como el zinc; y en algunos estudios, se ha observado un retraso en los incrementos de peso y/o talla en el niño sano con depósitos adecuados, y aunque este último hecho es controvertido y de escasa magnitud, indican una alerta sobre la ausencia de inocuidad de la ferroterapia.

Sustitutivo

Solo en casos severos hospitalarios con signos de disfunción cardíaca o infección concomitante, mediante transfusión lenta de concentrado de hematíes (+/– furosemida) a dosis de 2-3 ml/kg.

Prevención

Recomendaciones nutricionales para todos y suplementación con Fe en niños de riesgo con antecedentes o condiciones que les hacen propensos al déficit de Fe.

Recomendaciones nutricionales universales, unánimes para todas las sociedades sanitarias[2,5,8,17]: LM exclusiva 4-6 meses, uso de fórmulas lácteas fortificadas en Fe (4-8 mg/l para las FI y superior para las FC, en general >7 mg/l)[8,18] 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 hemo y vitamina C y separada de lácteos a partir de los 6 meses, no usar fórmulas no enriquecidas en Fe y leche de vaca antes del año de

Tabla VI. Grupos de riesgo

Grupo perinatal	- Prematuros - Pequeños para la edad gestacional - Gestaciones múltiples - Hemorragias útero-placentarias - Hemorragias neonatales - Múltiples extracciones analíticas - Ferropenia materna severa
Grupo del lactante	- Lactancia materna o fórmula de inicio no enriquecida con Fe exclusivas > 6 meses - Introducción tardía de alimentos con Fe hemo > 6 meses - Introducción precoz de leche de vaca
Grupo de mayores de un año a adolescentes	- Dietas desequilibradas: hipocalóricas, ingesta excesiva de lácteos, vegetarianas, pica… - Hemorragias intensas o recurrentes, especialmente adolescentes mujeres con pérdidas menstruales abundantes - Actividad deportiva intensa - Situaciones patológicas: infecciones frecuentes, parasitosis, cardiopatías cianógenas - Tratamiento prolongado con corticoides orales o antiinflamatorios

edad y evitar el exceso de productos lácteos (>500 ml/día) o de alimentos ricos en sustancias que dificulten la absorción de Fe. A nivel obstétrico, es una práctica universal la suplementación con ferroterapia 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[18].

En cuanto a la necesidad de administrar suplementos orales y de hacer cribado sistemático, no hay un claro consenso[17]. La suplementación universal con Fe a edades tempranas, además del efecto preventivo frente a la AFe posterior, mostró en algunos estudios ciertos beneficios en el desarrollo cerebral, pero una revisión sistemática reciente[19], realizada para población sin riesgo, no encontró evidencias de dichos beneficios, aunque tampoco observó perjuicios, y los efectos sobre los parámetros hematológicos fueron variables[17]. Actualmente, en países desarrollados como el nuestro, solo se recomienda la prevención a los grupos de riesgo[18]. Otro aspecto controvertido sería la indicación o no de una analítica de despistaje a una edad determinada. Las recomendaciones de la *US Preventive Services Task Force*[20] concluyen que la evidencia actual es insuficiente para recomendar el despistaje universal de AFe entre los 6-24 meses. Por tanto, solo estaría indicada en grupos de riesgo, tanto para indicar la suplementación como para controlar la duración de la misma. Estas indicaciones podrían no ser las mismas para poblaciones con prevalencias más elevadas de FeP-AFe. Por ejemplo, la Academia Americana de Pediatría recomienda despistaje universal entre los 9-12 meses de edad, con determinación de Hb y evaluación de factores de riesgo[10].

Suplementación de Fe para grupos de riesgo (Tabla VI): para el grupo perinatal se recomienda ferroterapia oral a dosis de 2-4 mg/kg/d desde el primer-segundo mes en los prematuros (mayor dosis cuanta 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, por lo que, en general, no se recomienda suplementar si el lactante toma leche suficientemente fortificada en Fe (>12 mg/l para el prematuro[18]). Si toma FI se descontará, en la cantidad de Fe a suplementar, 1,5 mg/kg/d que proporciona la leche.

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 FeP-AFe, además de diagnosticar y corregir las causas que la han producido, tratarla adecuadamente hasta su normalización. En casos de AFe 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. Bailey RL, West KP, Black RE. The epidemiology of global micronutrient deficiencies. Ann Nutr Metab. 2015; 66: 22-33.
2.*** Monteagudo E, Ferrer B. Deficiencia de hierro en la infancia. Acta Pediatr Esp. 2010; 68: 245-51 y 305-11.
3. González García H. Metabolismo del hierro en el niño. Bol Pediatr Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León. 2013; 53: 181-6.
4. Madero L, Cruz M. Anemias nutricionales. En: M Cruz. Tratado de pediatría 10ª ed. Madrid: Ergon S. A.; 2011: p. 1635-9.
5.*** 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.e1-10.
6. Guix P, Parera M, Castro JA, et al. Aspectos moleculares de la absorción duodenal de hierro. Papel del gen HFE. Gastroenterol Hepatol. 2003; 26: 86-93.
7. Fernández-Palacios L, Ros G, Frontela C. Nutrientes clave en la alimentación complementaria: el hierro en fórmulas y cereales. Acta Pediatr Esp. 2015; 73: 269-76.
8.*** Domellöf M, Braegger C, Campoy C, et al. ESPGHAN Committee on Nutrition. Iron requirements of infants

and toddlers. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2014; 58: 119-29.

9. Lerner N, Sills R. Anemia ferropénica. En: Kliegman R, Behrman R, Jenson H, Stanton B, eds. Nelson tratado de pediatría 19ª ed. esp. Barcelona: Elsevier España S. L.; 2013: p. 1722-5.

10.** Baker R, Greer F, and the American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Diagnosis and prevention of iron deficiency and iron deficiency anemia in infants and young children (0-3 years of age). Pediatrics. 2010; 126: 1040-50.

11. Male C, Persson LA, Freeman V, et al, 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.

12. Durá T, Díaz L. Prevalencia de la deficiencia de hierro en lactantes sanos de 12 meses de edad. An Esp Pediatr. 2002; 57: 209-14.

13.** Lozoff B, Beard J, Connor J, et al. Long-lasting neural and behavioral effects of iron deficiency in infancy. Nutr Rev. 2006; 64: S34-43.

14. Peyrin-Biroulet L, Williet N, Cacoub P. Guidelines on the diagnosis and treatment of iron deficiency across indications: a systematic review. Am J Clin Nutr. 2015; 102; 1585-94.

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

16. Hoffmann JJ, Urrechaga E, Aguirre U. Discriminant indices for distinguishing thalassemia and iron deficiency in patients with microcytic anemia: a meta-analysis. Clin Chem Lab Med. 2015; 53: 1883-94.

17. Sánchez FJ, Valenzuela D, Campos A. ¿Aportan beneficios el cribado sistemático de anemia ferropénica y los suplementos de hierro en lactantes? Evid Pediatr. 2015; 11: 50.

18.** Sánchez FJ y Grupo Previnfad/PAPPS Infancia y Adolescencia. Prevención y cribado de la ferropenia en lactantes. Rev Pediatr Aten Primaria. 2012; 14: 75-82.

19.* McDonagh MS, Blazina I, Dana T, et al. Screening and routine supplementation for iron deficiency anemia: a systematic review. Pediatrics. 2015; 135: 723-33.

20. Siu AL, US Preventive Services Task Force. Screening for iron deficiency anemia in young children: USPSTF Recommendation Statement. Pediatrics. 2015; 136: 746-52.

Bibliografía recomendada

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

Completa 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.e1-10.

Estudio de las consecuencias y de los aspectos nutricionales y preventivos de la ferropenia.

– Domellöf M, Braegger C, Campoy C, et al. ESPGHAN Committee on Nutrition. Iron requirements of infants and toddlers. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2014; 58: 119-29.

Actualización de los conocimientos y recomendaciones referentes a los requerimientos de hierro en la infancia.

– Sánchez FJ y Grupo Previnfad/PAPPS Infancia y Adolescencia. Prevención y cribado de la ferropenia en lactantes. Rev Pediatr Aten Primaria. 2012; 14: 75-82.

Excelente artículo sobre aspectos preventivos, enfocado al pediatra de Atención Primaria.

Caso clínico

Anamnesis

Lactante varón de 9 meses de edad en seguimiento ambulatorio por su pediatra por falta de medro, que es remitido para estudio hospitalario ante curso desfavorable. Madre VHC, consumidora ocasional de drogas durante el embarazo (cocaína, alcohol). Nacido pequeño para la edad gestacional a las 38 semanas (PN: 2400 g, en percentil 10 de gráfica de referencia; longitud y perímetro craneal al nacer en percentiles 3-10). Lactancia artificial desde el nacimiento, introducción de la alimentación complementaria desde el 5º mes. Alimentación actual: 3 biberones de 120-150 cc de leche de continuación con cereales con gluten, una papilla de pollo con verduras, una papilla de fruta variada y un derivado lácteo o fruta a media mañana. La familia es controlada por la trabajadora social desde el nacimiento por el contexto socioeconómico desfavorable. No vomitador, regurgitador en primeros meses que se resolvió posteriormente; habitualmente, una deposición diaria de consistencia dura. Presenta curvas de peso, talla y perímetro craneal por debajo de percentil 3 de gráficas de referencia desde el nacimiento, con empeoramiento-estancamiento desde los 7 meses. En dicho momento, se apreció una anemia ferropénica, por la que está siendo tratado con hierro oral (Glutaferro®) los dos últimos meses. Negativización de marcadores VHC en su seguimiento.

Exploración física

P: 5,69 Kg (<p3, z-score -4,11). T: 64 cm (<p3, z-score -3,96). Pc: 40 cm. Buen estado general, leve palidez cutánea, nanismo armónico con escaso panículo adiposo, exploración por aparatos sin hallazgos relevantes salvo distensión abdominal marcada.

Exploraciones complementarias

Hemograma: 7.450 leucocitos con fórmula leucocitaria normal. Hb: 9,6 g/dl. Hematócrito: 31%. VCM: 63 fL. ADE: 18,3. HCM: 20 pg/célula. CHCM: 31 g/dl. Plaquetas: 151.000.

Pruebas de coagulación: Normales.

Bioquímica: GOT: 119 U/l (VR 1-48). GPT: 98 U/l (VR 1-33). Hierro: 20 mcg/dl (VR 50-150): transferrina: 258 mg/dl (VR 200-360). Índice de saturación de transferrina: 6,1% (VR 20-50). Ferritina: 17 ng/ml (VR 20-300). Inmunoglobulinas G, A y M: normales. Prealbúmina: 14 mg/dl (VR 20-40), resto de parámetros sin hallazgos relevantes.

Serología celíaca: anticuerpos antitransglutaminasa tisular IgA: 642 U/ml (VR 0-8). Anticuerpos antiendomisio IgA: positivo, titulación 1/640.

Tipaje HLA clase II (DQ) de celiaquía: genotipo HLA DQ2.5 cis heterocigoto con DQ2.2, susceptibilidad alta para enfermedad celíaca.

Cuestionario de Acreditación

A continuación, se expone el cuestionario de acreditación con las preguntas de este tema de Pediatría Integral, que deberá contestar "on line" a través de la web: www.sepeap.org.
Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 85% de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".

Anemia ferropénica

9. Respecto al metabolismo del hierro, elija la respuesta FALSA:
a. El hierro hemo, presente en alimentos de origen animal, tiene una mejor absorción que el hierro vegetal.
b. Tanto la leche materna como la leche de vaca son ricas en hierro.
c. La absorción predominante se produce a nivel duodenal en su forma ferrosa.
d. La proteína de transporte principal es la transferrina.
e. Existe un receptor específico de transferrina en las membranas celulares.

10. Todas las siguientes son causas de anemia ferropénica, EXCEPTO:
a. El aumento de la absorción enterocitaria de hierro.
b. El aumento de las necesidades.
c. El aumento de las pérdidas por hemorragias.
d. La carencia nutritiva.
e. La prematuridad.

11. SON manifestaciones de anemia ferropénica:
a. El trastorno de la conducta alimentaria conocido como pica.
b. Palidez, astenia y fatigabilidad excesiva.
c. Predisposición al accidente cerebral vascular (*stroke*).
d. Irritabilidad, déficit de atención, dificultad de aprendizaje y disminución del rendimiento.
e. Todas son ciertas.

12. En el diagnóstico de la anemia ferropénica, señale la opción CORRECTA:
a. La sideremia, el índice de saturación de la transferrina (ISTf) y la ferritina (Ft) están aumentados.
b. La transferrina (Tf) y la capacidad total de fijación del hierro (CTFH) están disminuidas.
c. Se produce un acúmulo de protoporfirinas eritrocitarias libres (PEL).
d. El contenido de hemoglobina reticulocitaria (CHr) está aumentado.
e. El receptor sérico de transferrina (RsTf) está disminuido.

13. En el tratamiento y la prevención de la anemia ferropénica, es CORRECTO que…
a. El tratamiento etiológico puede obviarse en la mayoría de las ocasiones.
b. El tratamiento farmacológico es primordial, siendo de elección las sales férricas por vía oral.
c. Suele ser necesario administrar el hierro de forma parenteral por la intolerancia del hierro oral.
d. Las recomendaciones dietéticas universales y la suplementación a los grupos de riesgo constituyen hoy día las dos medidas preventivas más importantes.
e. La ferroterapia oral es inocua, por lo que debería promoverse la suplementación universal a todos los lactantes.

Caso clínico

14. ¿CUÁL de los siguientes presentes en este lactante, constituye un factor de riesgo para el desarrollo de ferropenia-anemia ferropénica?
a. Contexto socioeconómico desfavorable durante el embarazo y la infancia.
b. El antecedente de regurgitaciones.
c. Madre VHC+.
d. Alimentación artificial con fórmula enriquecida en hierro e introducción de carne a partir del 5º-6º mes.
e. Todas las anteriores.

15. Referente a las exploraciones del paciente, señale la FALSA:
a. Los datos hematológicos son compatibles con anemia microcícita e hipocrómica.
b. El hallazgo de distensión abdominal marcada es un dato relevante.
c. Presenta algunos datos de ferropenia en la bioquímica.
d. Para la valoración de los resultados analíticos no hay que considerar el antecedente de ferroterapia previa.
e. Los resultados de la serología y los marcadores genéticos de celiaquía son determinantes.

16. En relación al tratamiento de este lactante, es CIERTO que:
a. La medida fundamental será establecer una dieta exenta en gluten durante 3 meses, una vez confirmada la fuerte sospecha de enfermedad celíaca.
b. Se continuará la ferroterapia oral hasta la normalización analítica y repleción de los depósitos, y una vez eliminada la causa que producía la deficiencia de hierro.
c. La existencia de una probable causa nutricional de deficiencia de hierro es suficiente para no tener que descartar otras posibles causas.
d. La falta de mejoría analítica tras un mes de ferroterapia oral, no constituye un dato de alarma.
e. Está indicado el tratamiento con hierro parenteral.

Anemias hemolíticas en la infancia

H. González García, R. Garrote Molpeceres, E. Urbaneja Rodríguez

Unidad de Hemato-Oncología Infantil.
Hospital Clínico Universitario de 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 (bilirrubina indirecta), incremento de lacticodeshidrogenasa 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 al eritrocito. Estas incluyen: las anemias hemolíticas autoinmunes, la anemia microangiopática, las 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 2016; XX (5): 308–317

Introducción. Síndrome hemolítico en la infancia[1-5]

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

En la *anemia hemolítica*, se produce una reducción de la vida media de los hematíes por destrucción anormalmente elevada (hemólisis). La médula ósea intenta compensarla aumentando la producción eritroide, respuesta mediada por la eritropoyetina. Como consecuencia, se incrementa 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; e 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 intravascular 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 hemosiderina 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 evidencia: 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.

Tabla I. Características diferenciales de la hemólisis extravascular e intravascular

	Extravascular	*Intravascular*
Características clínicas	Puede ser asintomática en formas leves 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 (< 6g/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 por anticuerpos calientes	Hemoglobinuria paroxística *a frigore* Anemia microangiopática Algunos defectos enzimáticos Malaria

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

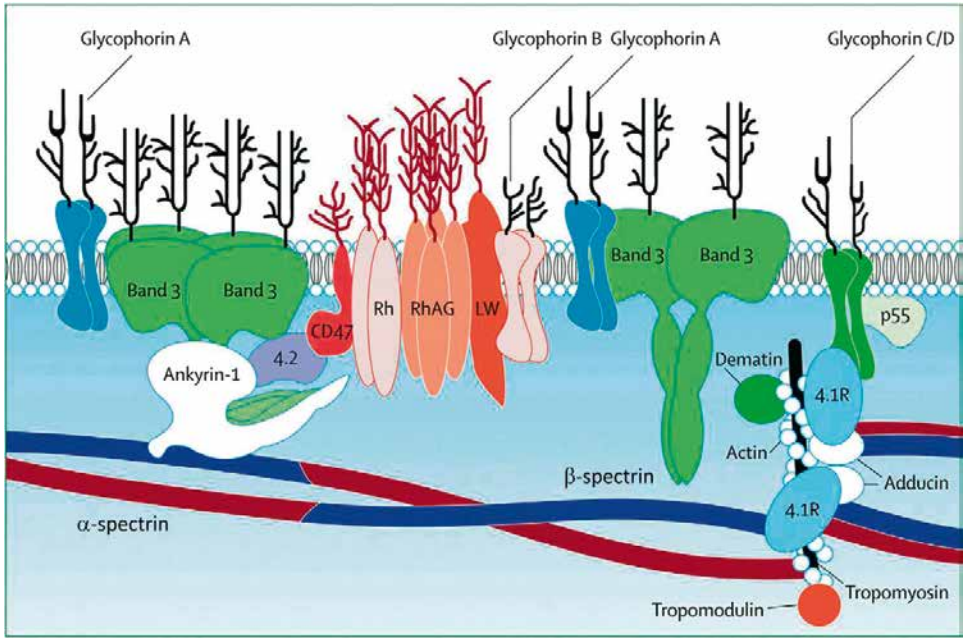


Figura 1. Representación esquemática de la membrana eritrocitaria. **Las proteínas integrales** de la membrana (*banda 3, las glucoforinas A, B, C, D y E, estomatina y proteínas de antígenos del Rh y grupos sanguíneos*) atraviesan la capa lipídica. **Las proteínas estructurales** del citoesqueleto recubren 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. (Perrotta S, Gallagher PG, Mohandas N. Hereditary spherocytosis. Lancet. 2008; 372: 1411-26).

Clasificación de las anemias hemolíticas[3-5]

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[5-8]

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, acarreando 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.

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 2.000 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* (40-60% de casos en el norte de Europa) y *banda 3* (65% en el sur de Europa) (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 esferocítica (pérdida de área de superficie sin perder volumen).

Clínicamente, la EH puede manifestarse con una gravedad muy variable.

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

Proteína	*Gen*	*Enfermedad asociada*
Ankirina	ANK1	Esferocitosis hereditaria moderada o leve
Banda 3	SLC4A1	Esferocitosis hereditaria leve o moderada Ovalocitosis del sudeste asiático Estomatocitosis hereditaria Acantocitosis hereditaria *Hidrops fetalis* no inmune
α-espectrina	SPTA1	Eliptocitosis hereditaria Piropoiquilocitosis hereditaria Esferocitosis hereditaria grave autosómica recesiva *Hidrops fetalis* no inmune
β-espectrina	SPTB	Esferocitosis hereditaria leve o moderada Eliptocitosis hereditaria Piropoiquilocitosis hereditaria *Hidrops fetalis* no inmune
Proteína 4.2	EPB42	Esferocitosis hereditaria japonesa leve o moderada
Proteína 4.1	EPB41	Eliptocitosis hereditaria
Glucoforina C	GYPC	Eliptocitosis hereditaria

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 suelen oscilar entre 6 y 10 g/dl. El volumen corpuscular medio es normal, pero la concentración de hemoglobina corpuscular media suele estar aumentada y existe aumento de hematíes hipercrómicos (>5%). En el frotis sanguíneo, se aprecian esferocitos. La fragilidad osmótica está aumentada en el test de resistencia osmótica. La fluorescencia está disminuida en el test de la eosín-5-maleimida (test EMA), por citometría de flujo, de reciente implantación, que precisa menos sangre y, además, es útil en recién nacidos. 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[5,9-11]

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 deshidrogenada* y el déficit de *piruvato cinasa* (Fig. 2).

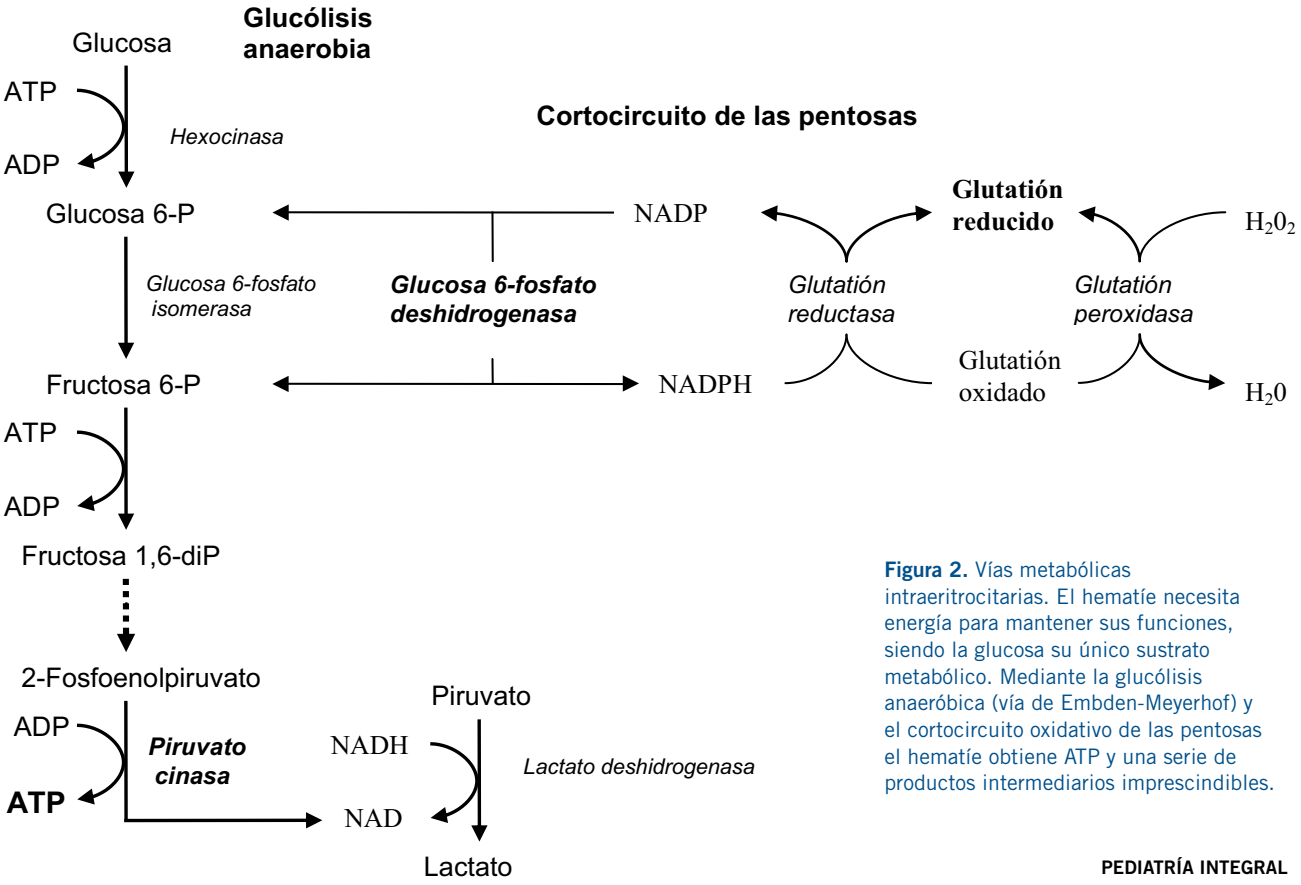


Figura 2. Vías metabólicas intraeritrocitarias. El hematíe necesita energía para mantener sus funciones, siendo la glucosa su único sustrato metabólico. Mediante la glucólisis anaeróbica (vía de Embden-Meyerhof) y el cortocircuito oxidativo de las pentosas el hematíe obtiene ATP y una serie de productos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

Déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenada

En la ruta metabólica del cortocircuito de las pentosas, se produce nicotinamida adenindinucleótido fosfato reducido (NADPH), reacción mediada por la *glucosa-6-fosfato deshidrogenada (G6PD)* (Fig. 2). El NADPH es necesario para mantener el *glutatión reducido*, que protege a la hemoglobina de la acción oxidativa del peróxido de hidrógeno. Cuando disminuye el glutatión reducido, la hemoglobina desnaturalizada 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 hemicigotos 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 del 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 o 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 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[5, 12-14]

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

La hemoglobina A1 del adulto es una hemoproteína tetramétrica (α2:β2). El gen estructural de la α-globina está duplicado (α1 y α2) y se encuentra en el cromosoma 16, por lo que cada célula diploiede 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

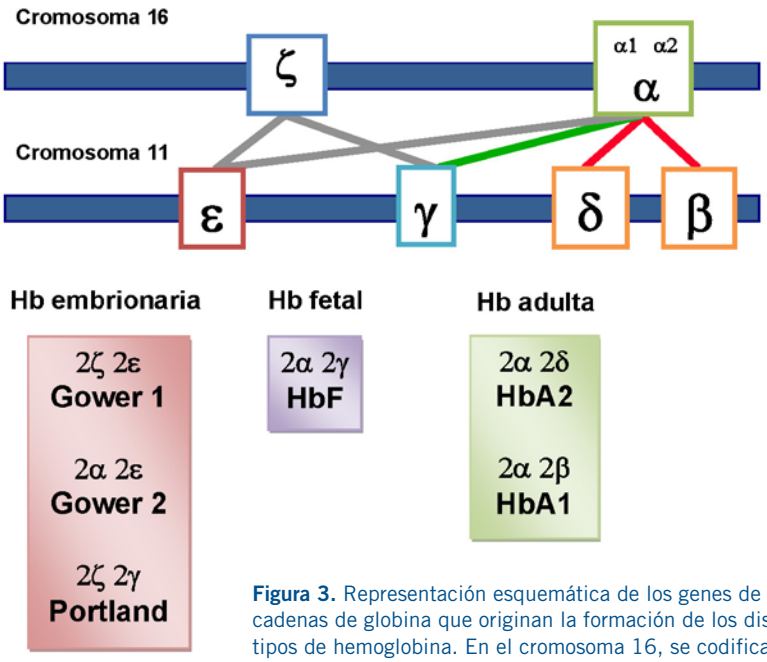


Figura 3. Representación esquemática de los genes de las cadenas de globina que originan la formación de los distintos tipos de hemoglobina. En el cromosoma 16, se codifican las cadenas α (genes α1 y α2) y su variante ontogénica fisiológica, las cadenas ζ. Las cadenas δ, β, variantes embrionarias ε y 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.

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.

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.

Tabla IV. Cuadro resumen de los síndromes talasémicos

Trastorno	*Anomalía genética*	*Fenotipo clínico*
β-talasemia		
Talasemia *maior* (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 $\beta^0/\beta^{variante}$	Hemólisis moderada, anemia intensa, en ocasiones, dependiente de transfusiones, sobrecarga férrica
Talasemia *minor* (rasgo)	Heterocigotos β^0/β o β^+/β	Microcitosis, anemia leve
α-talasemia		
Portador silente	(-α/αα)	Asintomático con hemograma normal
Rasgo de α-talasemia	(-α/-α) o (--/αα)	Microcitosis y anemia leve
Hemoglobina H	(--/-α)	Anemia hemolítica crónica no dependiente de transfusiones Cuerpos de Heinz HbH (β4) 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 (β4) o Hb Bart (γ4)

Tomado, con modificaciones, de: Andreoli T, Carpenter C, et al: Andreoli and Carpenter`s Cecil Essentials of Medicine, 7th ed. Philadelphia, Saunders, 2007.

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.

Alfatalasemias

Se conocen más de 30 mutaciones o delecciones 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 alfatalasemias pueden ser sintomáticas intraútero. La presencia de dos genes α condiciona la presencia de las combinaciones genotípicas que se correlacionan con fenotipos clínicos específicos dependiendo de la capacidad de síntesis de cadenas (Tabla IV): deleción de los cuatro genes: (--/--) *(Hydrops fetalis)*. Deleción de tres genes: (--/-α) [*enfermedad de la HbH* (β4)]. Deleción de dos genes: (-α/-α) o (--/αα) *(talasemia α minor)*. Deleción de un solo gen: (-α/αα) *(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, una 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 (α4) 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 la 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 cardiaca 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 espera de que se generalice la terapia génica.

En la β *talasemia intermedia,* la anemia en menos intensa. Los niños con β *talasemia minor* 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 HbF 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 normonuclear fagocítico por la hiperhemólisis y los infartos esplénicos, acaban interfiriendo 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 recomienda 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, puede 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 hemoglobinopatía, 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[15-18]

La anemia hemolítica inmune presenta la prueba de Coombs directa positiva.

Anemias hemolíticas adquiridas inmunitarias

En ellas, se produce una lesión de la membrana por anticuerpos de naturaleza IgG (que preferentemente actúa a ≥37ºC de temperatura) o IgM (más activos a temperaturas frías) con o sin la activación del complemento. El diagnóstico se establece por una

Tabla V. Clasificación y características de la anemia hemolítica autoinmune (AHA) en la infancia

Amplitud térmica del anticuerpo	*Características*	*Existencia o no de enfermedad asociada*
AHA por anticuerpo caliente	Anticuerpo IgG que se une al hematíe a 37ºC y origina hemólisis extravascular	**Formas primarias.** En la infancia, precedidas de proceso febril vírico. En ocasiones, evolucionan, después de un tiempo variable, a formas secundarias **Formas secundarias:** - Síndrome de Evans - Enfermedades autoinmunes (lupus eritematoso) - Inmunodeficiencias (síndrome linfoproliferativo autoinmune) - Neoplasias: leucemia, linfoma o tumor sólido
Enfermedad por crioaglutininas	Un anticuerpo policlonal IgM aglutina los hematíes a temperaturas bajas y fija el complemento originando obstrucción de la microvascularización (acrocianosis) y en la circulación general, hemólisis intravascular o extravascular de predominio hepático	**Forma primaria,** excepcional en la infancia **Forma secundaria,** a infección específica: mycoplasma o virus de Epstein-Barr
Hemoglobinuria paroxística *a frigore*	Anticuerpo IgG (hemolisina bifásica) que se une al hematíe a temperaturas bajas y fija el complemento a 37ºC, originando severa hemólisis intravascular	**Forma primaria transitoria,** de inicio agudo, precedida de proceso febril inespecífico y típica del lactante

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 isoinmune, por paso transplacentario de anticuerpos maternos activos frente a los eritrocitos del feto.

En las anemias hemolíticas autoinmunes (AHA), el niño produce autoanticuerpos antieritrocitarios y los hematíes son lisados en el SMF o por el complemento y se clasifican en función de la amplitud térmica del anticuerpo y de la existencia o no de enfermedad asociada (Tabla V). En la AHA 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 presenta precedido de una infección generalmente viral, como un síndrome hemolítico agudo (palidez, ictericia, fiebre y esplenomegalia). 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 (1-2 mg/kg hasta la normalización de la tasa de hemoglobina con descenso posterior lento), siendo el pronóstico favorable, aunque el test de Coombs directo puede permanecer positivo. La transfusión debe reservarse para casos graves con afectación hemodinámica. Las recaídas frecuentes y crónicas se asocian a evolución hacia formas secundarias, donde 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, excepcionales en la infancia, y secundarias a infecciones por Mycoplasma y Epstein-Barr, fundamentalmente. Se manifiesta por un síndrome hemolítico agudo menos sensible a los corticoides, pero generalmente autolimitado y prevenible, evitando la exposición al frío. En la hemoglobinuria paroxística a *frígori,* la hemolisina de Donalh-Landsteiner (IgG que reacciona a bajas temperaturas contra el antígeno P) fija grandes cantidades de complemento 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 neoantígeno o un verdadero mecanismo autoinmune.

Anemias hemolíticas adquiridas no inmunitarias

Dentro de las anemias hemolíticas de causa mecánica en niños, destacan: la microangiopática del síndrome hemolítico-urémico, la coagulación intravascular diseminada, los portadores de válvulas cardiacas mecánicas y los hemangiomas gigantes. 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.

Función del pediatra de Atención Primaria

El pediatra de AP realizará el diagnóstico de sospecha de las anemias hemolíticas a partir de la historia familiar y los síntomas y signos acompañantes. El abordaje diagnóstico inicial, mediante determinaciones analíticas básicas orientadas, facilitará la posterior derivación

para determinaciones específicas en el ámbito más especializado. Una vez realizado el diagnóstico, será el encargado de promover y ejecutar las medidas de prevención específicas, como las vacunaciones en el paciente esplenectomizado o con drepanocitosis, y la administración de ácido fólico en los pacientes con anemias hemolíticas crónicas.

Bibliografía

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

1.** Sandoval C. Approach to the child with anemia. UpToDate v. 19.3. [actualizado el 4/06/2015; consultado el 14/02/2016]. Disponible en: www.uptodate.com.

2.** Arias Álvarez MA. Anemias en la infancia y otros trastornos eritrocitarios. En: Del Pozo Machuca J, Redondo Romero A, et al. editores. Tratado de Pediatría Extrahospitararia. Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria. 2º ed. Majadahonda (Madrid). Ergon, S.A.; 2011.

3.* Brugnara C, Oski FA, Nathan DG. Diagnosis approach to the anemia patient. En: Orkin SH, Nathan DG, et al, editors. Nathan and Oski`s Hematology of Infancy and Childhood. 7th ed. Philadelphia: Sauders Elsevier; 2009. p. 455-66.

4.* Prudencio García-Paje M. Aproximación diagnóstica al paciente con anemia. En Madero L, Lassaletta A, Sevilla J editores. Hematología y Oncología Pediátricas. 3ª ed. Majadahonda (Madrid). Ergón; 2015.

5.*** Recht M. Overview of hemolytic anemias in children. UpToDate v. 19.3. [actualizado el 18/03/2015; consultado el 10/02/2016]. Disponible en: www.uptodate.com.

6.** Grace RF, Lux SE. Disorders of the red cell membrana. En: Orkin SH, Nathan DG, et al, editors. Nathan and Oski´s Hematology of Infancy and Childhood. 7th ed. Philadelphia: Sauders Elsevier; 2009. p. 657-847.

7.*** Cervera Bravo A. Alteraciones de la membrana del hematíe. En: Madero L, Lassaletta A, Sevilla J, editores. Hematología y Oncología Pediátricas. 3ª ed. Majadahonda (Madrid): Ergón; 2015.

8.** Christensen RD, Yaish HM, Gallagher PG. A Pediatrician's Practical Guide to Diagnosing and Treating Hereditary Spherocytosis in Neonates. Pediatrics; 2015: 135: 1107-14.

9.*** Vives Corrons JL, Mañú Pereira MM. Deficiencias enzimáticas. En: Madero L, Lassaletta A, Sevilla J, editores. Hematología y Oncología Pediátricas. 3ª ed. Majadahonda (Madrid). Ergón; 2015.

10.** Luzzatto L, Poggi V. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. En: Orkin SH, Nathan DG, et al, editors. Nathan and Oski´s Hematology of Infancy and Childhood. 7th ed. Philadelphia: Sauders Elsevier; 2009. p. 883-907.

11.** Mentzer WC Jr. Pyruvate kinase deficiency and disorders of glycolysis. En: Orkin SH, Nathan DG, et al, editors. Nathan and Oski´s Hematology of Infancy and Childhood. 7th ed. Philadelphia: Sauders Elsevier; 2009. p. 839-82.

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

13.*** Cervera Bravo A, Cela de Julián E, et al. Guía de práctica clínica de la talasemia mayor e intermedia en pediatría. Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátrica SEHOP-2015. Edición 2015. Disponible en: www.SEHOP.org.

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

15.** Wendell F. Immune mediated hemolytic anemia. Hematology Educational Book. ASH. 2004.

16.*** Vagace Valero JM. Anemia hemolítica autoimmune. En: Madero L, Lassaletta A, Sevilla J, editores. Hematología y Oncología Pediátricas. 3ª ed. Majadahonda (Madrid). Ergón; 2015.

17.** Berentsen S, Tjjonfjord GE. Diagnosis and treatment of cold agglutinin mediated autoinmmune haemolytic anemia. Blood Rev. 2012; 26: 107-15.

18.*** 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: 655-63.

Bibliografía recomendada

– Recht M. Overview of hemolytic anemias in children. UpToDate v. 19.3. [actualizado el 18/03/2015; consultado el 10/02/2016]. 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: SH Orkin, DG Nathan, et al, editors. Nathan and Oski´s Hematology of Infancy and Childhood. 7th ed. Philadelphia: Sauders Elsevier; 2009. p. 1015-106.

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

– Cervera Bravo A, Cela de Julián E, et al. Guía de práctica clínica de la talasemia mayor e intermedia en Pediatría. Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátrica SEHOP-2015. Edición 2015. Disponible en: www.SEHOP.org.

Ofrece una guía práctica clínica para el diagnóstico y cuidado integral de niños y adolescentes con talasemia mayor e intermedia y, además, pretende registrar a todos los pacientes con esta enfermedad en España.

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

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

– Vagace Valero JM. Anemia hemolítica autoimmune. En: Madero L, Lassaletta A, Sevilla J, editores. Hematología y Oncología Pediátricas. 3ª ed. Majadahonda (Madrid). Ergón; 2015.

Didáctica revisión de la anemia hemolítica autoinmune en la infancia, con excelente explicación de los mecanismos de hemólisis y esquemáticos algoritmos diagnósticos.

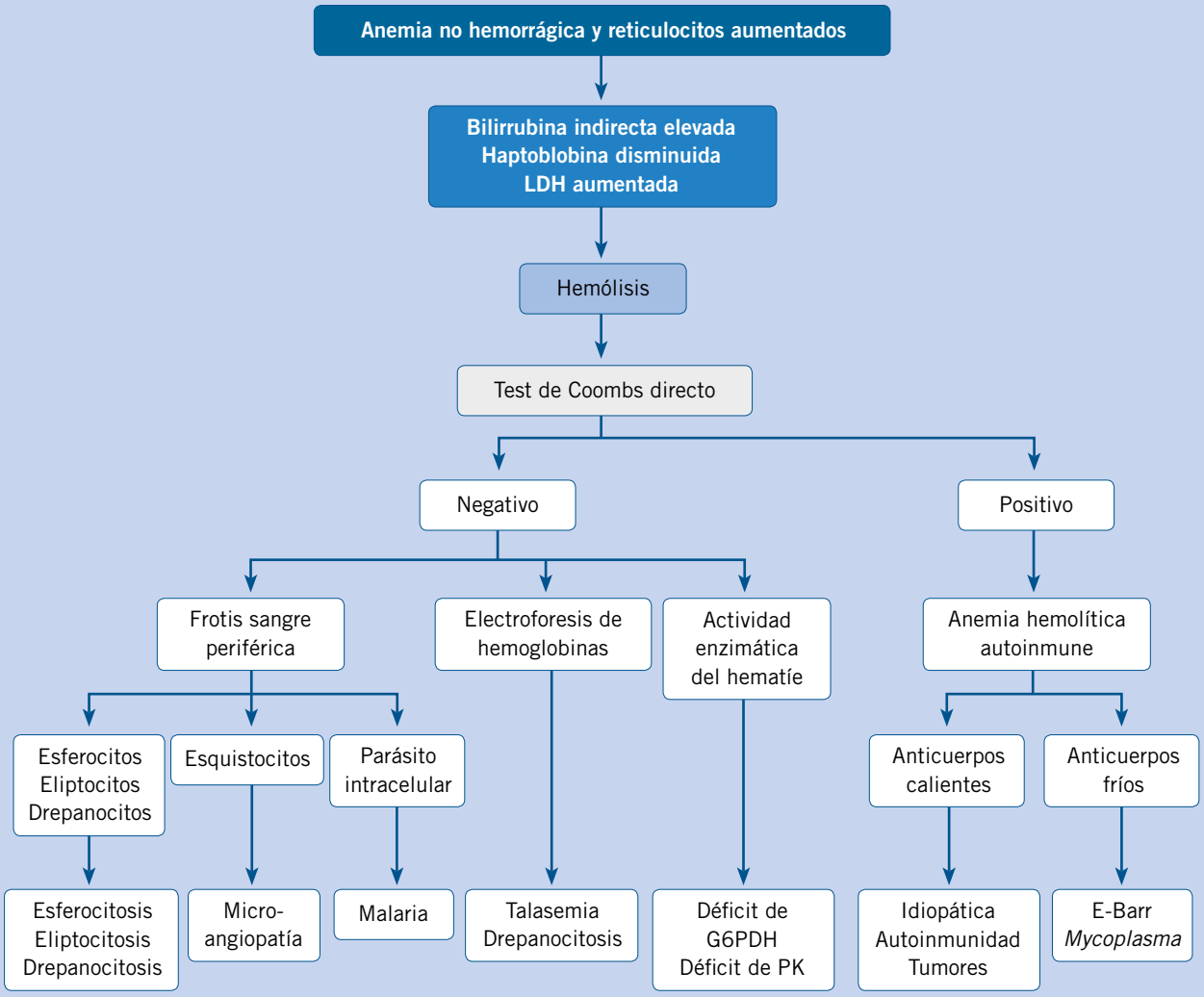
– Aladjidi N, Leverger G, Leblanc T, et al. New insights into childhood autoimmune hemolytic anemia: a French national observational study of 265 children. Haematological. 2011; 96: 655-63.

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

Niño de 8 años que, en el curso de un cuadro febril de 4 días de evolución, es derivado desde su Centro de Salud por palidez de instauración aguda. No enfermedades hematológicas en la familia. No antecedentes personales de interés. A la exploración, presenta buen estado general con palidez cutánea marcada, soplo sistólico II/IV, esplenomegalia y orofaringe hiperémica sin exudados. Analítica urgente: hemograma: Hb: 4,9 g/dl; Hto: 13%; VCM: 77,8 fl. Leucócitos: 1.250 /mm^3 (neutrófilos: 837/mm^3) y 110.000 plaquetas/mm^3. Bioquímica: bilirrubina total: 1,05 mg/dl; bilirrubina indirecta: 0,85 mg/dl. LDH: 390 U/L, reactantes de fase aguda normales.

Algoritmo diagnóstico en anemias hemolíticas en la infancia



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

Cuestionario de Acreditación

A continuación, se expone el cuestionario de acreditación con las preguntas de este tema de Pediatría Integral, que deberá contestar "on line" a través de la web: www.sepeap.org.
Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 85% de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".

Anemias hemolíticas en la infancia

17. En las anemias hemolíticas crónicas, NO es CORRECTO:
a. Clínicamente, es característica la asociación de palidez, ictericia y esplenomegalia.
b. La haptoglobina se encuentra elevada en sangre.
c. La litiasis biliar puede aparecer a lo largo de la infancia.
d. Las crisis aplásicas agravan la intensidad de la anemia.
e. Suele existir sobrecarga férrica en estos pacientes.

18. Un niño es diagnosticado de esferocitosis hereditaria a los 2 años de edad, ¿qué DATOS analíticos de los que se citan a continuación, son característicos del diagnóstico?
a. Anemia moderada.
b. Reticulocitosis.
c. Esferocitos en frotis sanguíneo.
d. Fragilidad osmótica aumentada.
e. Todas las anteriores son ciertas.

19. En el mismo caso anterior, el niño requirió cinco transfusiones de concentrado de hematíes coincidiendo con crisis hemolíticas. Desde los 6 años, las necesidades transfusionales se incrementan coincidiendo con un aumento progresivo del tamaño del bazo. A los 6 años y 8 meses, se realiza esplenectomía laparoscópica. Después de la intervención ¿Cuál de las siguientes consideraciones NO es propia de la evolución?
a. En el frotis sanguíneo desaparecen los esferocitos.
b. Cura la anemia.
c. Se previenen los cálculos biliares.
d. Elimina la amenaza de las crisis aplásicas.
e. Se reduce la tasa de reticulocitos.

20. En relación con el déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenada, una de las afirmaciones que se exponen a continuación NO es correcta:
a. Se puede expresar clínicamente como una anemia hemolítica episódica intravascular inducida por agentes oxidantes, pero también como una anemia hemolítica crónica.
b. Afecta a más de 200 millones en el mundo.
c. La herencia está ligada al cromosoma X.
d. Durante los primeros días de las crisis hemolíticas desencadenadas por agentes oxidantes, aparecen los *cuerpos de Heinz* en los eritrocitos.
e. El diagnóstico depende de la demostración de una resistencia osmótica disminuida.

21. En relación con los síndromes talasémicos, indique qué característica de las siguientes es CORRECTA:
a. En la β-talasemia *mayor* existe tendencia a la deficiencia de hierro.
b. Son alteraciones estructurales por síntesis de cadena globina anómala.
c. En la β-talasemia *mayor*, las mutaciones talasémicas condicionan interrupción de la maduración eritroide (eritropoyesis ineficaz) y la anemia es grave, dependiente de transfusiones.
d. Son un grupo de enfermedades genéticas de herencia autosómica dominante.
e. En el rasgo de la β-talasemia o talasemia *minor*, la anemia es intensa y las transfusiones necesarias.

Caso clínico:

22. Con el planteamiento inicial del caso, el diagnóstico de sospecha será:
a. Anemia ferropénica
b. Hemorragia aguda.
c. Aplasia medular.
d. Sepsis.
e. Hepatopatía.

23. El niño ingresa para estudio. Presenta 1% de reticulocitos (absolutos 41.600/mm³). Frotis de sangre periférica: morfologia eritroide sin alteraciones. Mielograma (aspirado medular): hipocelularidad, sin signos de infiltración. Test de Coombs directo positivo. Haptoglobina disminuida. LDH aumentada. Test de resistencia osmótica normal. Enzimas intraeritrocitarios normales. El diagnóstico de sospecha en este momento será:
a. Leucemia.
b. Crisis aplásica en anemia hemolítica autoinmune.
c. Secuestro esplénico por drepanocitosis.
d. Crisis aplásica en enferocitosis.
e. Déficit de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa.

24. ¿Qué agente etiológico causa este tipo de crisis aplásicas?
a. Virus de Epstein-Barr.
b. Herpes simple tipo 6.
c. Citomegalovirus.
d. Parvovirus B19.
e. Herpes simple tipo 7.

Fisiopatología y trastornos de la coagulación hereditarios más frecuentes

A. Cervera Bravo*, M.T. Álvarez Román**

*Servicio de Pediatría del Hospital de Móstoles, Madrid
**Jefe de Sección de Hemostasia. Hospital Universitario La Paz, Madrid

Resumen

Se explican las bases fisiológicas de la coagulación, haciendo hincapié tanto en el normal funcionamiento *in vivo,* como en el modelo clásico de cascada de la coagulación, útil para entender los resultados de las pruebas de cribado de la coagulación. Se habla de los trastornos de coagulación hereditarios más frecuentes: la enfermedad de von Willebrand (EVW), la hemofilia A (déficit de factor VIII) y la hemofilia B (déficit de 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 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 diagnóstico diferencial y el tratamiento actual con factor VIII o IX.

Abstract

The physiologic basis of coagulation is explained with emphasis on both the normal function in vivo *as well as on the classic "cascade" model that better explains the results of coagulation screening tests. The most frequent inherited coagulation disorders are discussed: 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. 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, differential diagnosis and present treatment with factors are presented.*

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 2016; XX (5): 318–330

Fisiología de la hemostasia y coagulación[1,2]

La hemostasia es el mecanismo que se pone en marcha para impedir la hemorragia tras una lesión vascular, en donde participa la pared del vaso sanguíneo, las plaquetas y los factores de coagulación.

Cuando se produce una lesión vascular, se desencadena una respuesta de la pared del vaso dañado con activación plaquetaria y de los factores de la coagulación, que dará lugar a la producción de fibras de fibrina estables unidas firmemente a las plaquetas formando el trombo conjuntamente, que posteriormente, se retraerá por la contracción plaquetaria aproximando los bordes del vaso lesionado para impedir la hemorragia. Las plaquetas segregan factores de crecimiento para las células endoteliales que permitirán la reparación del endotelio dañado. En los bordes de la lesión, donde ya no es necesaria la presencia del trombo, actúan los mecanismos

anticoagulantes. Tras la cicatrización y reparación del vaso dañado, se destruye el trombo por fibrinólisis. Si la hemostasia es defectuosa, se producirá una hemorragia. Si es excesiva, porque fallan los mecanismos reguladores, se producirá una trombosis.

Para entender mejor el mecanismo de la hemostasia y coagulación, clásicamente, se la ha dividido en dos fases:

1. **Hemostasia primaria**: comprende la respuesta vascular, con vasoconstricción inicial por la liberación de adrenalina y la activación plaquetaria. Al exponerse la matriz subendotelial a la circulación, el factor de von Willebrand que va unido en la circulación al factor VIII (FVIII) de la coagulación y el producido por las células contiguas endoteliales se unen a la glicoproteína Ib (GP1b) de las plaquetas activadas y actúa como un pegamento, haciendo que las plaquetas formen como una empalizada de células que tapizan toda la parte dañada (adhesión plaquetaria). Posteriormente, otras plaquetas activadas se unen entre sí, por medio del fibrinógeno a través de las glicoproteína IIb/IIIa (agregación plaquetaria), dando lugar al trombo plaquetario.
2. **Hemostasia secundaria** (coagulación): es el proceso por el que se activa la cascada de la coagulación, dando lugar a la fibrina estable (Fig. 1). Los factores de la coagulación circulan en el plasma como proteínas precursoras inactivas (zimógenos) que, por la acción de una enzima proteolítica que les quita un trozo de la proteína y deja al descubierto su parte activa, se convierten a su vez en enzimas proteolíticas que actúan de igual manera sobre la siguiente proteína de la cascada en una reacción en cadena. Clásicamente, se ha dividido la coagulación en dos vías: la intrínseca y la extrínseca. Esto tiene un sentido didáctico y permite comprender mejor lo que pasa en las pruebas de coagulación que se hacen en el laboratorio y su interpretación (Fig. 1). La llamada vía intrínseca se inicia al contacto de la sangre con las paredes de vidrio del tubo de ensayo que activa la coagulación a partir de los factores de contacto: el factor XII y sus cofactores (kalicreína y kininógeno de alto peso molecular) (Fig. 1). *In vivo*, la coagulación se inicia por la llamada vía extrínseca (medida por el tiempo de protrombina, TP), cuando al destruirse el endotelio queda expuesto el factor tisular (FT) presente en la membrana de todas las células extravasculares y se pone en contacto con el factor VII circulante (FVII) activándolo. El FVII activado actúa sobre el factor X al igual que lo hace el factor IX (unido a su cofactor, el FVIII) desde la vía intrínseca, por lo que, a partir de ahí, se denomina vía común (Fig. 1). El FX (y su cofactor el FV) activan la protrombina formándose la trombina (IIa). A partir de ahí, se produce una amplificación de la coagulación, porque la trombina además de activar al fibrinógeno para producir fibrina (Fig. 1) y estabilizarla por la activación del factor XIII, activa los factores XI, V, VIII y las plaquetas. Por eso, sangran los hemofílicos, porque no son capaces de amplificar la coagulación tras la formación de la trombina inicial. La coagulación *in vivo* se lleva a cabo sobre superficies membranosas: las de las células extravasculares expuestas por la lesión endotelial y las de las plaquetas (Fig. 2).

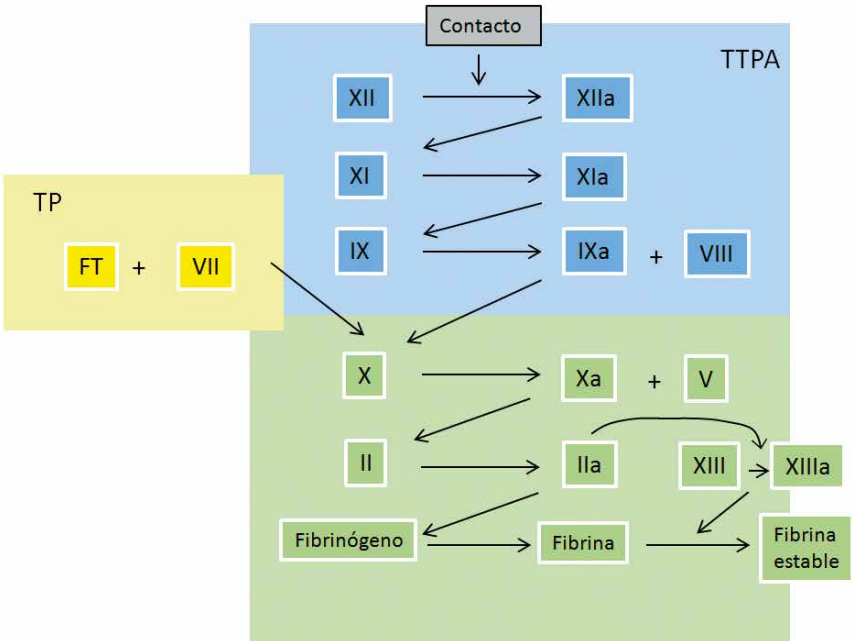


Figura 1. Esquema clásico de la coagulación: la "vía intrínseca" (en azul), evaluada por el tiempo de tromboplastina parcial activado, se inicia al contacto con el vidrio: se activa el factor XII, que junto con sus cofactores kininógeno de alto peso molecular y kalicreína, activan el factor XI y, de ahí, se van activando el resto de los factores hasta la producción de fibrina. La "vía extrínseca" (en amarillo), evaluada por el tiempo de protrombina, se activa al añadir la "tromboplastina tisular" (equivalente del factor tisular FT), que activa el factor VII, este activa el factor X, que a su vez también puede ser activado por el factor IXa de la vía intrínseca, por eso se la llama "vía común" (en verde). *Autor de la figura: Áurea Cervera.*

Los trastornos de la hemostasia primaria (enfermedades purpúricas) producen una clínica de hemorragia en mucosas (epistaxis, menorragias, sangrado gingival, etc.) y piel (petequias y equimosis), mientras que los de la hemostasia secundaria (déficit de factores de la coagulación) producen hematomas subcutáneos y profundos (con tumefacción palpable) y sangrado articular (hemartrosis)[3] (Tabla I).

- **Anticoagulación:** en el borde de la lesión, donde está presente el endotelio sano, ya no es necesario el trombo y se debe limitar la coa-

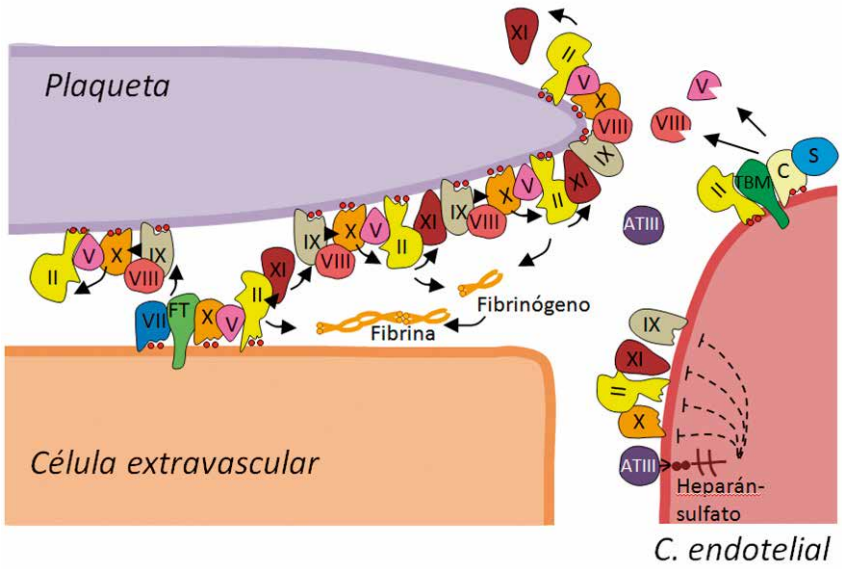


Figura 2. Esquema de la coagulación *in vivo*: la coagulación se lleva a cabo sobre membranas biológicas. Se inicia cuando el factor VII se activa al contacto con el factor tisular (FT) de la célula extravascular. Ambos pueden activar al factor X ("vía común") o al factor IX ("vía intrínseca"), activándose posteriormente los siguientes factores de la cascada hasta la producción de trombina (II). Esta, además de cortar fragmentos del fibrinógeno para que pueda dimerizarse y producir fibrina, amplifica la coagulación activando el factor XI y, desde ahí, al resto de la cascada de la "vía intrínseca" sobre la membrana plaquetaria. Los factores vitamina K dependientes se orientan en la membrana gracias a los puentes de calcio (representados como esferas rojas) que forman con los residuos dicarboxílicos del ácido glutámico. *Anticoagulación:* en el borde de la lesión vascular, la célula endotelial contribuye a parar la coagulación: la trombina (IIa) se une a la trombomodulina (TBM) presente en su membrana y activa la proteína C que junto a su cofactor, la proteína S, destruye los factores V y VIII. Además, la proteína membranosa heparán-sulfato, al ponerse en contacto con la antritrombina III circulante, bloquea a los factores II, X, IX, y XI activados. *Autor de la figura: Áurea Cervera.*

Tabla I. Diferencias clínicas entre las enfermedades purpúricas y los trastornos de la coagulación[3]

Hallazgos clínicos	*Trastornos de la coagulación¶*	*Enfermedades purpúricas#*
Petequias	No se suelen ver	Característico
Equimosis	Común, grandes (una o más)	Característico: pequeñas y múltiples dispersas
Hematoma del tejido blando	Característico	Raro
Hemorragias articulares	Característico y distintivo	No
Sangrado retardado	Común	Raro
Sangrado de abrasiones superficiales de la piel	Poco común	Común y persistente
Historia familiar de sangrado	Común	Raro*
Sexo del paciente	Predominantemente varones	Predominantemente mujeres

**Excepto en la enfermedad de von Willebrand.*
¶Hemofilia y otros trastornos de la coagulación.
#Trastornos de las plaquetas (disminución del número o alteración de su función), de los vasos sanguíneos y enfermedad de von Willebrand.

gulación, por medio de la acción de anticoagulantes. Los principales son la proteína C/proteína S y la antitrombina III. La proteína C se activa por la unión de la trombina a la trombomodulina, proteína presente en la membrana endotelial, y junto a su cofactor, la proteína S, destruye los factores Va y VIIIa. Es decir, que la trombina, en contacto con el endotelio sano, no actúa ya como factor procoagulante sino como anticoagulante (Fig. 2).

- **Fibrinólisis:** finalmente la restauración de la permeabilidad vascular se establece por la fibrinólisis[4]. La fibrina solo puede ser destruida por la plasmina, producida por la activación del plasminógeno unido a la fibrina, que hace que se liberen los productos de degradación de la fibrina, con efecto anticoagulante y los dímeros-D (Fig. 3). Las principales vías estimuladoras e inhibidoras se resumen en la figura 3.

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. 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, menos frecuentemente, recesiva.

La prevalencia en la población por cribado de laboratorio es del 1%[5,6]. Existe un trastorno cuantitativo o cualitativo del FVW, proteína multimérica sintetizada en los megacariocitos y células endoteliales, que cumple dos funciones: 1) promover la adhesión y agregación plaquetaria y su unión al

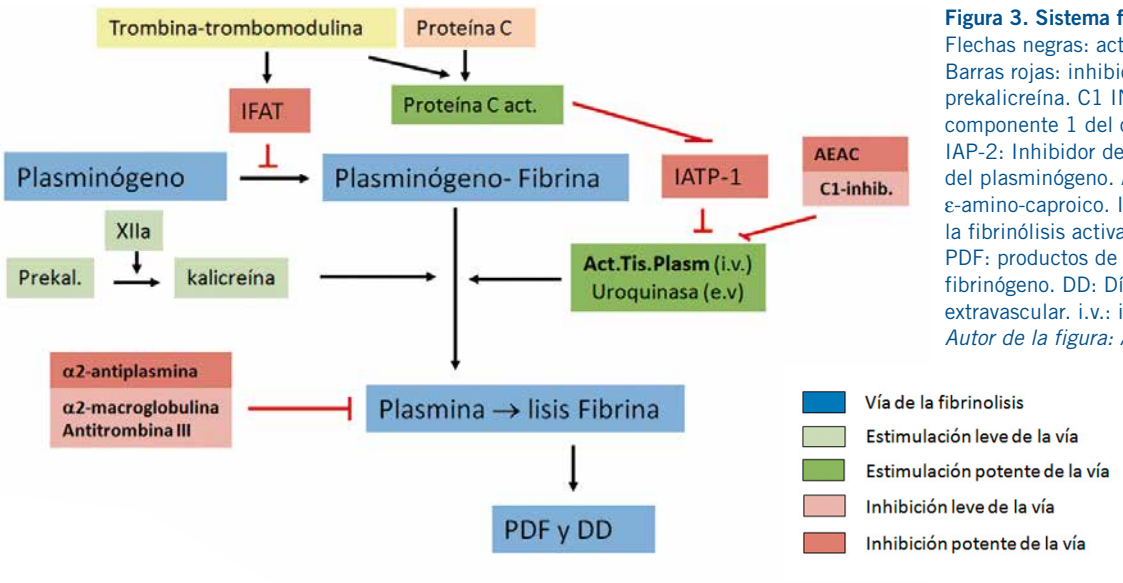


Figura 3. Sistema fibrinolítico. Flechas negras: activación. Barras rojas: inhibición. Prekal: prekalicreína. C1 INH: inhibidor del componente 1 del complemento. IAP-2: Inhibidor del activador tisular del plasminógeno. AEAC: ácido ε-amino-caproico. IFAT: inhibidor de la fibrinólisis activable por trombina. PDF: productos de degradación del fibrinógeno. DD: Dímeros D. e.v.: extravascular. i.v.: intravascular. *Autor de la figura: Áurea Cervera.*

colágeno en los lugares de daño endotelial; y 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 hemostásica. Las manifestaciones hemorrágicas se producen básicamente por la disminución de la actividad del factor de von Willebrand (clínica purpúrica, Tabla I), aunque en algunos casos, pueda sumarse, además, la clínica de los trastornos de la coagulación por la disminución concomitante del FVIII[5].

Clasificación[5-7]

Hay 3 tipos de EVW: el tipo 1 es un déficit cuantitativo parcial del FVW; el tipo 2, déficit cualitativo, consta de cuatro subtipos; el tipo 3 es un déficit grave con niveles muy bajos o indetectables del FVW.

La clasificación de los diferentes tipos y su prevalencia se muestra en la tabla II.

- **Tipo 1:** es el más frecuente, producido por un déficit *cuantitativo* parcial del FVW, debido, generalmente, a mutaciones del gen que conllevan una menor síntesis o un mayor aclaramiento del factor, aunque también podría ser consecuencia de la afectación de otros genes que regularan la síntesis del FVW, porque solo es posible detectar alteraciones del gen en 2/3 de los pacientes[8]. 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:
  - **Tipo 2A,** tiene un menor número de multímeros de intermedio y alto peso molecular del FVW, que son los más funcionales.
  - **Tipo 2B**, el FVW se une con mayor afinidad a la GPIb, receptor plaquetario del FVW, produciendo una disminución de los multímeros de alto peso molecular y mayor agregación plaquetaria con trombocitopenia en algunos pacientes.

Tabla II. 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. RIPA: Agregación plaquetaria inducida por ristocetina. 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.*

- **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.
- **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 (homocigotos o dobles heterocigotos), con niveles muy bajos o indetectables de FVW y secundariamente del FVIII.

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 II).

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 suele 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, esta es de hemorragia mucocutánea: facilidad de sangrado cutáneo con petequias o equimosis, hemorragias prolongadas de mucosas orofarígea (epistaxis, hemorragias gingivales o tras extracción dentaria, etc.), uterina (menorragias), gastrointestinal (más raro) o de piel (heridas y abrasiones) y tras intervenciones quirúrgicas en dichas localizaciones. Los niños pueden presentar hematomas tras inmunizaciones rutinarias o sangrado gingival por caída de dientes primarios. Algunos pacientes con EVW de tipo 1 con niveles más bajos de FVW, pueden presentar clínica más grave. El tipo 2 cursa con clínica de moderada a grave, salvo el infrecuente tipo 2N, que suele ser leve con sangrado en tejidos blandos, musculares o articulares tras traumatismos, hematuria o hemorragia post-cirugía, parecido a la hemofilia A leve-moderada (ver más adelante), pero con herencia autosómica. 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.

La expresión de los síntomas hemorrágicos varía mucho en función de diferentes situaciones que pueden aumentar los niveles del FVW y del FVIII, que son reactantes de fase aguda (estrés, ejercicio, hormonas –estrógenos, hormonas tiroideas–, tratamiento con contraceptivos, etc.), y puede ocultarse la enfermedad[6]. Por otro lado, se ha visto que los miembros de una familia con la misma mutación no presentan una clínica hemorrágica similar, porque hay otros factores que pueden contribuir a modular la enfermedad[8,9].

Diagnóstico

El diagnóstico de EVW requiere tres criterios: 1) disminución de la actividad del factor de von Willebrand; 2) clínica hemorrágica; y 3) historia familiar.

El diagnóstico de la EVW no es fácil, por lo que se ha comentado de las diferentes situaciones que pueden aumentar los niveles, o disminuirlos (p. ej.: las personas con grupo sanguíneo O tienen niveles de FVW un 20-30% más bajos). Eso obliga, a veces, a repetir las determinaciones. Por otro lado, los niveles del factor no se correlacionan tan bien con la clínica de sangrado como ocurre con la hemofilia[5,7,8]. Además, el diagnóstico de un trastorno hemorrágico debería estar más centrado en la presencia de clínica de sangrado que en los hallazgos incidentales de alteraciones en los resultados de laboratorio. Por eso, en el consenso actual, 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[5,7].

Es difícil diferenciar los pacientes normales con sangrado de los pacientes con clínica leve con EVW, especialmente en los niños, porque algunas manifestaciones clínicas hemorrágicas, como las epistaxis o las equimosis (moratones), son muy frecuentes en niños sanos[10,11]. Además, en los enfermos pediátricos, la historia de sangrado puede ser difícil de obtener, porque todavía no les ha dado tiempo a enfrentarse a situaciones de riesgo (cirugías, extracciones dentales, etc.)[5]. Por eso, el requerimiento diagnóstico de que exista clínica hemorrágica en los niños es más controvertido[10] y un correcto diagnóstico en ellos requiere repetidas determinaciones de los niveles de FVW junto con una adecuada historia familiar[5].

En los últimos años, se ha desarrollado como cribado de enfermedad hemorrágica, una escala de sangrado con una lista de preguntas estandarizadas unidas a un puntaje[12] (Tabla III), que intentan diferenciar los pacientes sanos de los enfermos y que se correlaciona con la gravedad de la EVW. 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[7]. En los adultos, esta escala incluso predice mejor el riesgo de posible sangrado tras intervenciones quirúrgicas o extracciones dentales que los niveles del factor[9]. La escala de sangrado ha sido adaptada a los niños[13], pero tiene menos sensibilidad para detectar los enfermos, aunque el factor predictivo negativo es muy alto y podría ser útil para su empleo en Atención Primaria para valorar qué pacientes deben ser referidos a estudio[11].

Las pruebas analíticas 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 puede ser un buen método de cribado[5] (mide el tiempo que tarda en cerrarse la abertura de un

Tabla III. Cuestionario de sangrado pediátrico[11,13]

Puntuación	***-1***	***0***	***1***	***2***	***3***	***4***
Síntomas						
Epistaxis	–	No o trivial (≤5/año)	>5/año o duración >10 min	Solo consulta	Taponamiento, cauterización o antifibrinolíticos	Transfusión, FVW o DDAVP
Moratones	–	No o trivial (≤1 cm)	>1 cm y no trauma	Solo consulta	–	–
Heridas menores	–	No o triviales (≤5/año)	>5/año o duración >5 min	Solo consulta o *Steri-strips*	Sutura o antifibrinolíticos	Transfusión, FVW o DDAVP
Cavidad oral	–	No	Al menos, 1 vez	Solo consulta	Sutura o antifibrinolíticos	Transfusión, factor o DDAVP
Tracto gastrointestinal	–	No	Causa identificada	Consulta o cese espontáneo	Hemostasia quirúrgica, transfusión, antifibrinolíticos, FVW o DDAVP	–
Extracción dental	No sangrado tras, al menos, 2 extracciones	Ninguna o no sangrado en 1 extracción	Referido, no consulta	Solo consulta	Resutura, re-taponamiento o antifibrinolíticos	Transfusión, FVW o DDAVP
Cirugía	No sangrado en, al menos, 2 cirugías	Ninguna o no sangrado en 1	Referido, no consulta	Solo consulta	Sutura o antifibrinolíticos	Transfusión, FVW o DDAVP
Menorragia	–	No	Referido o solo consulta	Antifibrinolíticos, o contraceptivos	Legrado o tratamiento con Fe	Transfusión, FVW o DDAVP
Hemorragia postparto	No sangrado en, al menos, 2 partos	No partos o no sangrado en 1 parto	Referido o solo consulta	Legrado o tratamiento con Fe o antifibrinolíticos	Transfusión, FVW o DDAVP	–
Hematoma muscular	–	Nunca	Post-trauma, no tratamiento	Espontáneo, no tratamiento	Espontáneo o traumático, requiriendo FVW o DDAVP	Espontáneo o traumático, requiriendo transfusión o cirugía
Hemartrosis	–	Nunca	Post-trauma, no tratamiento	Espontáneo, no tratamiento	Espontáneo o traumático, requiriendo FVW o DDAVP	Espontáneo o traumático, requiriendo transfusión o cirugía
SNC	–	Nunca	–	–	Subdural, cualquier intervención	Intraparenq. cualquier intervención
Otros*	–	No	Referidos	Solo consulta	Sutura, antifibrinolíticos o tratamiento con Fe	Transfusión, FVW o DDAVP

**Otros: sangrado del cordón umbilical, cefalohematoma, sangrado pos circuncisión, sangrado post-venopunción o hematuria macroscópica. Puntuación > 3: sangrado signif. <3: no enfermedad.*

Tabla IV. Tratamiento farmacológico en EVW y hemofilia

Farmacológico	*Administración*	*Indicaciones*	*Observaciones*
Antifibrinolíticos			
Ácido tranexámico (Amchafibrin®) Ac. ε-aminocaproico (Caproamin Fides®)	Oral: 15-25 mg/8 h i.v.: 10 mg/6-8 h 75-100 mg/kg/6 h (máx. 3-4 g); v.o., i.v.	Útiles como coadyuvantes en hemorragias mucosas (oral, nasal, digestivo, menorragias…)	Contraindicado en hematuria El ácido tranexámico es 5 veces más potente
DDAVP Minurin® Octostim®	0,3 µg/kg (máx. 20) s.c., i.v.: diluido en 50 ml SF a pasar 30-60 min Intranasal: <50 kg: 150 µg (1 puff) >50 kg: 300 µg (2 puff)	Hemorragias menores (orales, nasales, menorragias, etc.) o cirugías menores en EVW respondedoras o hemofilia A leve	- Aumenta FVIII y FVW - Se puede repetir/12-24 h - Taquifilaxia: no >3 días - No emplear en <2 años. - Riesgo de hiponatremia: restricción hídrica en dosis repetidas y monitorizar Na
Concent. FVIII/FVW Haemate P®, Fandhi®	i.v.: Dosis inicio 20-40 U/kg Mantenim. 20-40 U/kg/ 12-48 h Dosis inicio 40-60 U/kg Mantenim. 20-40 U/kg/ 8-24 h	EVW tipo III o que no responde a DDAVP: - Hemorragia o cirugía menor - Hemorragia/cirugía mayor (incluido EVW tipo 1)	Monitorizar FVW:RCo y FVIII: Niveles >50 UI/dL durante 3-5 días Niveles >50 UI/dL durante 7-14 días No sobrepasar 200 UI de FVW o 250 UI FVIII
FVIII	i.v.: Dosis inicio 50 U/kg/c/ 8-12 h Dosis inicio 25-50 U/kg c/12-24 h	Hemofilia A: - Hemorragia mayor o cirugía - Hemorragia menor, hemartros moderado	- Mantener niveles FVIII*> 100 UI/dL durante ≥ 10 días - Mantener niveles FVIII* 50-100 UI/ dl hasta control hemorragia
FIX	i.v.: 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	- 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: 8-12 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: 17 h.

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 las alteraciones plaquetarias) está prolongado; sin embargo, en algunos pacientes puede ser normal, por lo que algunos autores no lo recomiendan para descartar la EVW o problemas de la función plaquetaria[3]. El tiempo de hemorragia es menos sensible y es más difícil de estandarizar[3,6,7], por lo que ya no se utiliza. Por tanto, si la clínica y los antecedentes familiares son sugerentes, se debería estudiar directamente el FVW[7].

El estudio del FVW incluye los niveles cuantitativos de la proteína (FVW:Ag), su función o actividad por la prueba del cofactor de ristocetina (FVW:RCo) y los niveles del FVIIIc. Niveles bajos de FVW:Ag entre un 35-50 UI/dL pueden aparecer también en personas normales y solo se asocian a anomalías del gen en un 51% de los casos[7], por lo que el umbral del nivel a considerar como patológico, también es controvertido[5,6,10]. Se considera como patológico <30%, y niveles bajos (que pueden corresponder tanto a individuos sanos como enfermos) entre 30-50%. El diagnóstico de los diferentes subtipos 2 requiere estudios especializados (algoritmo 1).

Al diagnóstico, se debe incluir en todos los pacientes con el tipo 1, la respuesta a la desmopresina (1-desamino-8-D-arginina vasopresina: DDAVP), ya que será el tratamiento a emplear en la mayoría de los pacientes, aunque no todos responden.

Diagnóstico diferencial

Se debe diferenciar de los problemas plaquetarios y de las formas graves de la hemofilia.

La EVW puede manifestarse clínicamente de forma similar a los problemas plaquetarios (disminución cuantitativa o problemas de la función plaquetaria). El subtipo 2B puede confundirse clínicamente con la enfermedad de Bernard-Soulier, porque ambas presentan trombopenia leve, aunque en esta última enfermedad, el problema está en la ausencia de GP1b, las plaquetas son gigantes y los niveles de FVW son normales.

La prolongación aislada del TTPA en las pruebas de cribado de coagulación debe hacer sospechar una EVW si existe clínica de sangrado mucocutáneo o historia familiar. Cuando la clínica es de hematomas profundos o hemartros, debe sospecharse una hemofilia o, mucho menos frecuente, la EVW 2N (p. ej.: niñas). Si no existe clínica de sangrado, la mayoría de los pacientes suelen tener diagnósticos sin ninguna relevancia clínica (como anticoagulantes lúpicos transitorios, frecuentes tras infecciones virales, el déficit de factores de contacto, etc.). En este grupo, el diagnóstico de EVW es mucho más raro, aunque en un estudio de nuestro medio representaban el 15%[10].

Tabla V. Manifestaciones clínicas según gravedad de la hemofilia A o B

Tipo de hemorragia	*UI/mL*		
	Grave (<0,1)	***Moderada (0,1-0,4)***	***Leve (0,5-4)***
Edad de presentación	<1 año	<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.

Tratamiento

El tratamiento fundamental en la EVW tipo 1 y el tipo 2 leve es la desmopresina; en los tipos 2 moderados-graves, o en 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[14,15] (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 generalmente no se recomienda[14,15], aunque en algunos pacientes puede funcionar[15]; en el tipo 3 no habrá respuesta. La dosis y administración se muestra en la tabla IV. Produce un incremento de 3 a 5 veces de los niveles basales hacia los 30-60 minutos y dura de 6-12 horas. Tiene efecto de taquifilaxia (disminución de la acción con las dosis repetidas), no se recomienda más que una vez al día y, en niños, la hiponatremia puede producir convulsiones, por lo que no se recomienda en niños de menos de dos años si no hay una unidad de vigilancia intensiva. Se debe monitorizar la actividad del FVW:RCo y del FVIII en casos de cirugía mayor, pero no es necesaria para episodios de sangrados leves. Por el fenómeno de taquifilaxia, 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, hiponatremia y hormigueo como efectos secundarios[7] (Tabla IV). La administración intranasal es más práctica, porque permite hacerlo de forma ambulatoria antes de procedimientos menores, como extracciones dentales, etc. Hay que tener en cuenta, que la presentación intranasal recomendada en la EVW tiene una concentración tres veces mayor que la que se utiliza en el tratamiento de la enuresis o la diabetes insípida. No se recomienda dar anti-inflamatorios no esteroideos en la EVW, porque alteran la función plaquetaria. Su empleo junto con el DDAVP puede acentuar la hiponatremia. La restricción de líquidos disminuye el riesgo de hiponatremia[15].

En los casos en los que no puede administrarse el DDAVP, hay que emplear concentrados plasmáticos de FVIII/FVW inactivados para virus, que contengan FVW. Existen unas recomendaciones para las dosis a utilizar dependiendo del tipo de hemorragia o como profilaxis en cirugía, para mantener niveles adecuados de FvW:RCo y FVIII[14,15] (Tabla IV).

El tratamiento con antifibrinolíticos (Tabla IV) 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[7,14]. Está contraindicado en la hematuria, porque podría producir obstrucción de la vía urinaria. El tratamiento con estrógenos puede

emplearse en las menorragias que no responden a antifibrinolíticos o DDAVP intranasal[14]. La aplicación local de agentes tópicos (selladores de fibrina, colágeno, trombina tópica) puede restablecer la hemostasia en vasos pequeños, especialmente en la cavidad bucal o nasal[7,15].

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 aproximadamente 5-6 veces más frecuente que la B, afecta a 1/5.000 recién nacidos varones, frente a la B que lo hace a 1/30.000-50.000. Además, es grave con mayor frecuencia: en dos tercios de los pacientes con hemofilia A y en un 50% de los que tienen hemofilia B. Se producen por mutaciones de los genes del FVIII o del FIX en el cromosoma X. Un tercio de las mutaciones aparecen *de novo*, dando lugar a una mujer portadora (más frecuentemente) o un varón enfermo, en los que no habrá antecedentes familiares. La clínica es idéntica, ya que ambos factores actúan conjuntamente en la vía intrínseca de la coagulación[16].

Clínica

Los niveles de actividad del factor determinan la gravedad clínica del cuadro: hemofilia grave <1% de actividad; moderada: actividad del 1-5%; leve ≥ 5% de actividad.

La actividad del factor se define en unidades: una unidad internacional es la cantidad presente de factor en 1 ml de un *pool* de plasma normal (1%). El nivel de actividad del factor define la gravedad de las manifestaciones clínicas y la edad de aparición de la enfermedad. 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. Los casos graves presentan sangrado profundo de forma espontánea o con mínimos traumatismos y, generalmente, los síntomas aparecen antes del primer año de vida, cuando inician la deambulación, aunque en un 2% puede aparecer ya en el recién nacido, generalmente como hemorragia cerebral. Los moderados tienen menos hemorragias espontáneas, pero pueden sangrar de forma importante tras traumatismos o cirugía y dan la cara más tarde. Los leves sangran solo con traumatismos o tras cirugía[16] (Tabla V). Las formas habituales de presentación en los primeros años son: equimosis, hematomas grandes al mínimo traumatismo (p. ej., vacunaciones intramusculares, hematomas frontales) y sangrado bucal (p. ej., rotura de frenillo). Un 30% sangran en la circuncisión. 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. 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[16]. Los niños mayores son capaces de detectar el sangrado precozmente por una sensación de hormigueo y calor en la articulación[1]. Los hematomas musculares, especialmente en el psoas-ilíaco (que puede dar solo un dolor inguinal vago, pero puede llevar a un shock hipovolémico por la pérdida de grandes volúmenes de sangre) o en el brazo, con compromiso vascular, y las hemorragias del SNC son otras de las manifestaciones clínicas graves que precisan tratamiento sustitutivo inmediato[1,16]. Los pacientes con déficit moderado o leve suelen diagnosticarse más tarde y, en ocasiones, se detectan en análisis preoperatorios. Algunas mujeres portadoras pueden presentar síntomas de sangrado por el fenómeno de Lyonización (como una hemofilia leve)[1,16].

Diagnóstico. Diagnóstico diferencial

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

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 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. En todas las portadoras, se deben medir los niveles del factor antes de procedimientos quirúrgicos, para valorar el tratamiento[1]. Hay que tener en cuenta que, aunque los niveles de FVIII son ya como los del adulto en el neonato a término, los de FIX tardan más en alcanzarlos, por lo que no debe diagnosticarse una hemofilia B leve antes del año de edad por estudio de factores[1].

El diagnóstico diferencial principal se establece con la EVW, porque, como se ha comentado, los niveles de FVIII en la EVW pueden ser bajos. Por eso, es necesario también determinar los niveles y función del FVW. En los lactantes con sangrado grave, el diagnóstico diferencial se establece con trombopenias graves o alteraciones graves de la función plaquetaria, como el síndrome de Bernard-Soulier o la tromboastenia de Glanzmann, aunque el hemograma y el cribado de coagulación diferenciarán estas entidades[1].

Tratamiento

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

El tratamiento se basa en el empleo de FVIII o FIX recombinante, que evita la transmisión de posibles agentes infecciosos, 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[17,18], aunque podrían transmitir parvovirus, hepatitis A y priones[16]. Una unidad del concentrado/kg sube la actividad al 2% de FVIII y alrededor del 1% de FIX. Los niveles hemostáticos para el

FVIII son de 30-40% y de 25-30% para el FIX[1]. La vida media es de 8-12 horas para el FVIII y de unas 17 horas para el FIX. El nivel de hemostasia al que se debe llegar depende del tipo y gravedad de la hemorragia (Tabla IV). 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 3-4 veces/semana de FVIII o dos/semana de FIX a partir de 1-3 años, porque eso evita el desarrollo de la artropatía hemofílica, convirtiendo a los hemofílicos graves en moderados, lo que se ha demostrado que es coste-eficaz[17]. Para ello, se necesita la implantación de una vía central de acceso venoso para poder recibir el tratamiento domiciliario profiláctico o precoz en las hemorragias[17], aunque a su vez, la presencia de vías centrales tiene complicaciones[18]. El mayor problema del tratamiento profiláctico 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, generalmente por una predisposición genética[17]. La profilaxis secundaria en niños mayores y adolescentes con artropatía ya instaurada, también podría ser eficaz[17,18]. Se están desarrollando moléculas modificadas de factores VIII y IX con vidas medias más prolongadas que permitirán reducir el número de inyecciones[17,18]. Además de la profilaxis, se debe infundir el factor lo antes posible con la aparición de hemartrosis o hematomas profundos para evitar daño irreparable.

En los hemofílicos A moderados a leves, se puede emplear el DDAVP asociado o no a antifibrinolíticos (Tabla IV) y otras medidas coadyuvantes ya 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 posteriormente presión y frío local. Se recomienda vacunar además de la hepatitis A[17,18]. Los AINES (aspirina, ibuprofeno) están contraindicados. Se debe emplear para el dolor paracetamol o el metamizol y en mayores de 12 años se podría emplear además la codeína.

Es importante potenciar la actividad física y vigilar el estado nutricional, para no contribuir al sobrepeso y a la limitación de movimientos a los que son especialmente vulnerables[18].

Función del pediatra de Atención Primaria

- Sospecha diagnóstica de un trastorno hereditario de la coagulación: realizar historia clínica y una exploración física cuidadosas, diferenciando sangrado en niño sano (epistaxis o equimosis con estudios de hemostasia normales, sin historia familiar) de enfermo (sangrado significativo, historia familiar, pruebas alteradas de hemostasia). Si la clínica de sangrado o la anamnesis familiar es significativa, aunque el cribado de coagulación sea normal habría que derivar al paciente para cuantificar el factor.
- Administración de vacunas habituales por vía subcutánea con presión y frío local en enfermos con clínica moderada-grave. Administrar además la vacuna de VHA en todos los que precisen factor.
- Evitar la administración de antiinflamatorios no esteroideos en pacientes moderados-graves.
- Conocer las bases de sus tratamientos, en especial, el empleo de DDAVP intranasal en los que esté indicado y los tratamientos adyuvantes (esteroides, antifibrinolíticos…) para su empleo en procedimientos dentales o de cirugía menor.
- Recomendaciones sobre alimentación, higiene dental, ejercicio (en colaboración con hematólogo).

Bibliografía

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

1.** Scott JP, Raffini LJ, Montgomery RR, Flood VH. Hemorrhagic and thrombotic diseases. In: Kliegman RM, Stanton BF, St Gemme JW, Schor NF, Behrman RE, eds. Nelson Textbook of Pediatrics, 20 ed. Elsevier; 2016. p. 2379-408.

2. Carrillo J. Hemostasia y coagulación. II Curso de Diagnóstico Integral en Hematología. Módulo 9. Madrid. Hospital Universitario Ramón y Cajal, 29-30 de enero de 2016.

3.* Yee DL, Mahoney DH, Armsby C. Approach to the child with bleeding symptoms. UpToDate. Versión Enero 2016. Actualizado el 29/07/2015. Consultado el 22/02/2016. Disponible en: www.uptodate.com.

4. Chapin JC, Hajjar KA. Fibrinolysis and the control of blood coagulation. Blood Rev. 2015; 29: 17-24.

5.** Federici AB. Clinical and laboratory diagnosis of VWD. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2014; 1: 524-30.

6.** Rick ME, Leung LLK, Timauer JS. Clinical presentation and diagnosis of von Willebrand disease. UpToDate. Versión Enero 2016. Actualizado el 16/08/2013. Consultado el 22/02/2016. Disponible en: www.uptodate.com.

7.** 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.

8.* Flood VH. New insights into genotype and phenotype of VWD. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2014; 1: 531-5.

9. Federici AB, Bucciarelli P, Castaman G, et al. The bleeding score predicts clinical outcomes and replacement therapy in adults with von Willebrand disease. Blood. 2014; 123: 4037-44.

10. Romero L, Conde N, García Aldana D, Ruano A, Fernández-Tejeiro A. Revisión de los pacientes estudiados por coagulopatía en una unidad de Oncohematología. An Pediatr (Barc). 2016; 84: 85-91.

11. Mittal N, Pedersen R, James P, Shott S, Valentino LA. Utility of a Pediatric Bleeding Questionnaire as a screening tool for von Willebrand disease in apparently healthy children. Haemophilia. 2015; 21: 806-11.

12. Tosetto A, Rodeghiero F, Castaman G, et al. A quantitative analysis of bleeding symptoms in type 1 von Willebrand disease: results from a multicenter European study (MCMDM-1VWD). J Thromb Haemost. 2006; 4: 766-73.

13. Bowman M, Riddel J, Ransd ML, et al. Evaluation of the diagnostic utility for von Willebrand disease of a pediatric bleeding questionnaire. J Thromb Haemost. 2009; 7: 1418-21.

14.** Rodeghiero F, Castaman G, Tosetto A. How I treat von Willebrand disease. Blood. 2009; 114: 1158-65.

15.** Neff AT, Sidonio RF. Management of VWD. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2014; 1: 536-40.

16.** Hoots KW, Shapiro AD, Leung LLK, Mahoney DH, Tirnauer JS. Clinical manifestations an diagnosis of hemophilia. UpToDate. Versión Enero 2016. Actualizado el 11/11/2014. Consultado el 26/02/2016. Disponible en: www.uptodate.com.

17. Coppola A, Morfini M, Cimino E, Tufano A, Cerbone AM, Di Minno G. Current and evolving features in the clinical management of hemophilia. Blood Rev. 2014; 12(suppl 3): s554-62.

18.* Hoots KW, Shapiro AD, Mahoney DH, Tirnauer JS. Treatment of hemophilia. UpToDate. Versión Enero 2016. Actualizado el 3/08/2015. Consultado el 26/02/2016. Disponible en: www.uptodate.com.

Bibliografía recomendada

- Scott JP, Raffini LJ, Montgomery RR, Flood VH. Hemorrhagic and thrombotic diseases. In: Kliegman RM, Stanton BF, St Gemme JW, Schor NF, Behrman RE, eds. Nelson Textbook of Pediatrics, 20 ed. Elsevier; 2016. p. 2379-408.

Revisión bastante completa y actualizada, 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.

– National Heart, Lung and Blood Institute. The diagnosis, evaluation and management of von Willebrand Disease. Clinical Practice Guidelines. Consultado el 8/03/2016. Disponible en: http://www.nhlbi.nih.gov/health-pro/guidelines/current/von-willebrand-guidelines.

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.

Caso clínico

Varón de 17 años, referido a consulta de Hematología Pediátrica por prolongación del tiempo de tromboblastina parcial activado (TTPA) en 2 controles preoperatorios de fimosis, con tiempo de protrombina (TP) normal. Tiene realizados estudios de coagulación a los 4 y 10 años con TTPAs normales (de 27,5 y 29,3 s) en el contexto de fiebre. Refiere en el último verano, epistaxis frecuentes por fosa nasal derecha. No otros problemas de sangrado.

Antecedentes familiares: madre con equimosis fáciles desde siempre, no menorragias ni otros problemas de sangrado. Padre sano, no consanguíneo, asintomático. Un hermano de 13 años ha presentado epistaxis múltiples en el verano (sin precisar taponamiento) y tiene estudios de coagulación realizados normales. No antecedentes de enfermedades conocidas de la hemostasia.

Exploración física: normal.

Estudios complementarios: TP: 14,3 s. Act. protrombina: 82% (N 70-120). INR: 1,13 (N 0,8-1,2). TTPA: 36 s (N 26-35,5). Fibrinógeno: 192 mg/dL.

Tiempo de obturación: colágeno/epinefrina: 143 s (N 84-160). Colágeno/ADP: 108 s (N 68-121).

Prueba de mezclas (TTPA: 50% paciente: 50% control): 31,8 s (inmediato); control: 29,7 s. Incubación: 32,9 s (control: 29,7 s).

Cuantificación de factores: factor de von Willebrand: Ag: 44%. Factor VIII: 55%. Factor IX: 98%, factor XI: 110%, factor XII: 86%.

Test específicos para anticoagulante lúpico negativos.

Hemograma: leucocitos 6.280/uL (fórmula normal). Hb: 15,5 g/dL, VCM: 87,8 fl. Plaquetas: 219.000/Ul.

Centro de referencia: TP: 12,1 s. Act protrombina: 93%. INR: 1,0. TTPA: 36 s (N 26-35,5). Fibrinógeno: 184 mg/dL.

Tiempo de obturación: colágeno/epinefrina: 155s (N 84-160). Colágeno/ADP: 136 s (N 68-121).

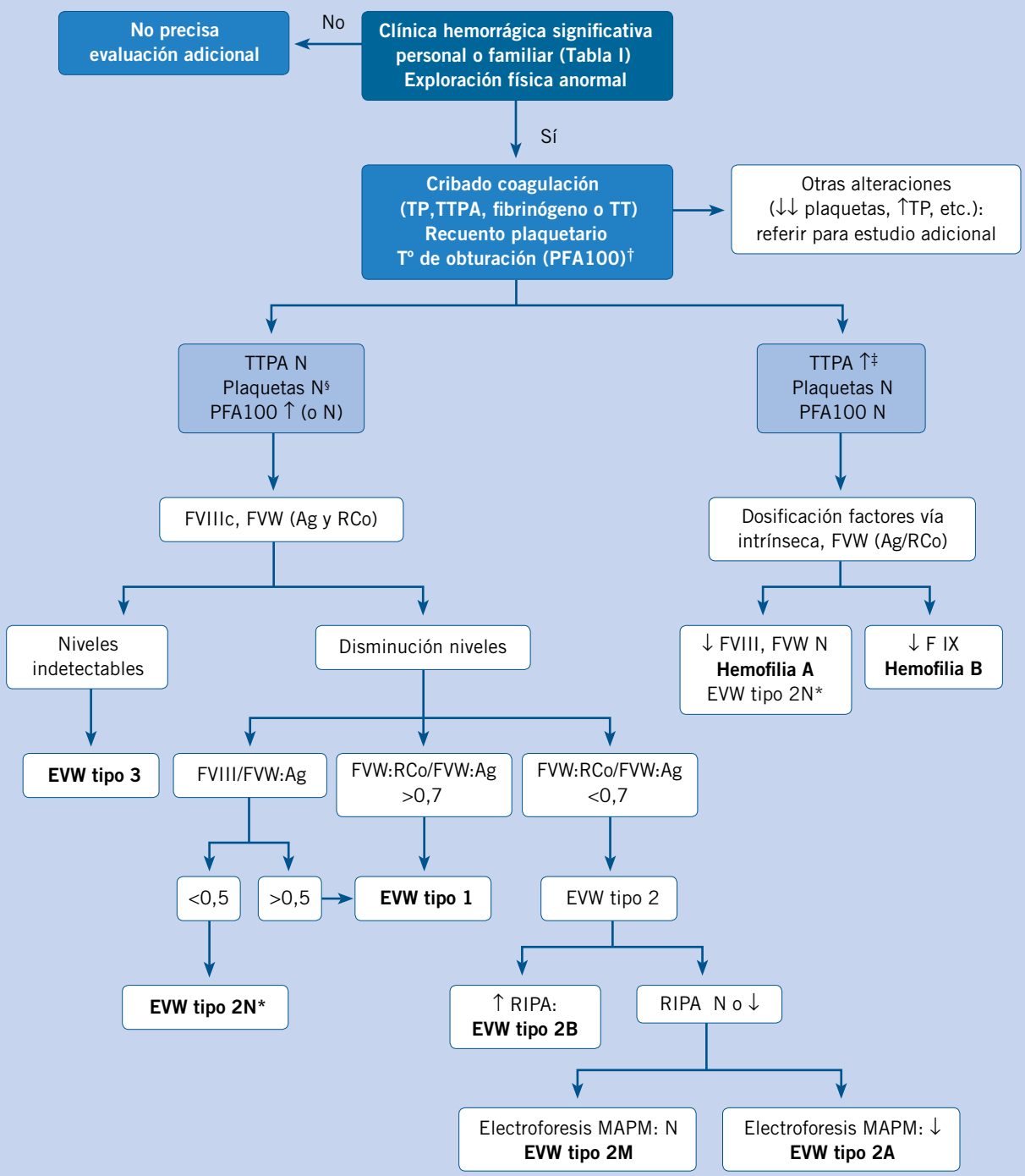
Factor VIII: 47,9. Factor von Willebrand: Ag: 29,8%. Cofactor de la ristocetina: 22,9.

Tras test con DDAVP: tiempo de obturación con epinefrina 60 s. Tiempo de obturación con ADP no procede.

Factor VIII: 207%. Factor de von Willebrand: 123%. Cofactor de la ristocetina: 95,9 s.

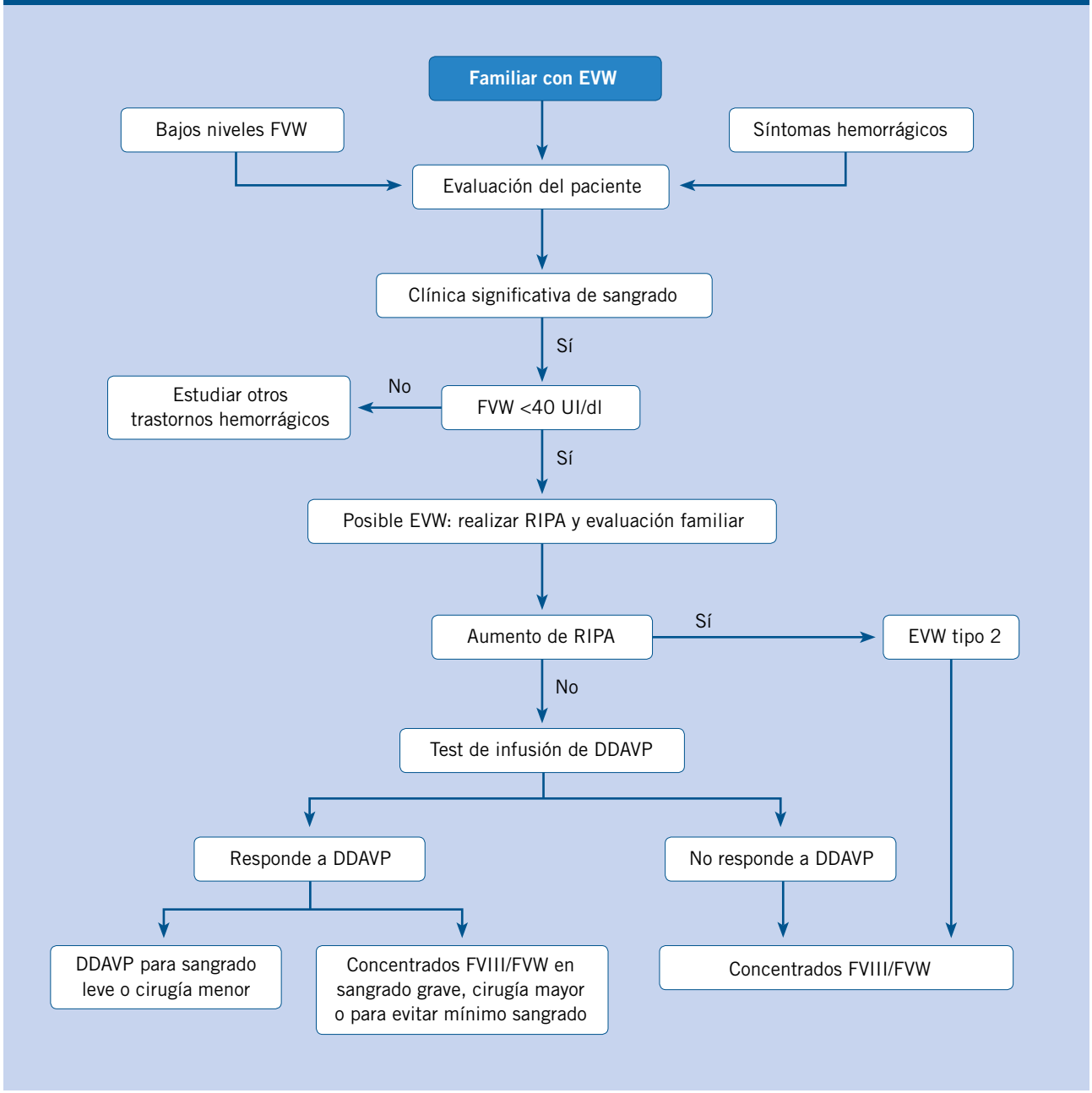
El día que acude a resultados al centro de referencia presentaba petequias en cuello y cara tras haber realizado ejercicios abdominales.

Algoritmo 1. Diagnóstico de los trastornos de la coagulación más frecuentes[5,7]



*†: 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[14]



Cuestionario de Acreditación

A continuación, se expone el cuestionario de acreditación con las preguntas de este tema de Pediatría Integral, que deberá contestar "on line" a través de la web: www.sepeap.org.
Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 85% de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".

Fisiopatología y trastornos de la coagulación hereditarios más frecuentes

25. *In vivo*, la coagulación se inicia con la activación de CUÁL de los siguientes factores:
a. Factor VII.
b. Factor XII.
c. Prekalicreína.
d. Kininógeno de alto peso molecular.
e. b, c y d son correctos.

26. En un lactante de 9 meses, que comienza a presentar equimosis y hematomas al iniciar la deambulación, se debería sospechar:
a. Enfermedad de von Willebrand tipo 1.
b. Enfermedad de von Willebrand tipo 2.
c. Hemofilia A grave.
d. Hemofilia B grave.
e. c y d son correctas.

27. En el caso anterior, ¿QUÉ resultados de laboratorio esperaría encontrar?
a. Prolongación del tiempo de protrombina y del tiempo de tromboplastina parcial activado.
b. Prolongación del tiempo de obturación.
c. Prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activado con tiempo de protrombina normal.
d. Niveles de factor VIII o del factor IX del 10%.
e. Niveles de factor VIII o del factor IX del 5%.

28. Le llega a la consulta un niño de 5 años de edad, con epistaxis frecuentes por ambas fosas nasales desde hace unos años, más en el verano. En un par de ocasiones, ha tenido que realizarse un taponamiento en Urgencias por un otorrinolaringólogo. Su padre acaba de ser diagnosticado de enfermedad de von Willebrand tipo 1 en una Unidad de Hemofilia, ¿QUÉ conducta le parece la más apropiada?
a. Referir al paciente para estudio de factor VIII y factor de von Willebrand.
b. Realizar cribado de coagulación y tiempo de obturación.
c. Si las pruebas de cribado de coagulación y tiempo de obturación son normales, tranquilizar al paciente descartando enfermedad de von Willebrand.
d. b y c son correctas.
e. Todas las anteriores son correctas.

29. Con relación a la hemofilia, decid cuál de las siguientes afirmaciones es FALSA:
a. Es de herencia recesiva ligada al sexo.
b. Las mutaciones *de novo* son muy infrecuentes.
c. Clínicamente, son característicos los hematomas musculares y los hemartros.
d. El DDAVP es ineficaz en la hemofilia B.
e. Los antifibrinolíticos pueden ser eficaces en sangrado bucal como tratamiento coadyuvante.

Caso clínico

30. ¿CUÁL de los siguientes es el diagnóstico del caso clínico?
a. Enfermedad de von Willebrand tipo 1.
b. Hemofilia A leve.
c. Enfermedad de von Willebrand tipo 2A.
d. Enfermedad de von Willebrand tipo 2N.
e. Enfermedad de von Willebrand tipo 3.

31. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones es CORRECTA?
a. Se debería estudiar el FVIII y FVW en los familiares antes de una cirugía.
b. El hecho de que las pruebas de coagulación fueran normales de pequeño orienta a que no tiene un problema congénito, sino que es un problema adquirido.
c. Dada su historia de sangrado previo, el riesgo de que sangre en el futuro tras cirugía o procedimientos dentales es casi nulo.
d. El riesgo de que su problema lo hereden sus hijos es del 25%.
e. Se deberían realizar en el paciente pruebas adicionales de laboratorio para llegar a un diagnóstico preciso.

32. ¿Cuál sería el manejo MÁS adecuado previo a la cirugía?
a. El riesgo de que sangre en la cirugía de fimosis es bajo y no precisaría tratamiento.
b. Los antifibrinolíticos no deberían emplearse.
c. Habría que administrar FVIII/FVW intravenoso antes de la cirugía.
d. Habría que administrar DDAVP intravenoso antes de la cirugía.
e. b y d son correctos.

Púrpuras. Tromboctopenia inmune primaria

A. Fierro Urturi

Pediatra en Centro de Salud Pisuerga. Arroyo de la Encomienda. Valladolid

Resumen

El síndrome purpúrico o púrpura son lesiones producidas por la extravasación de hematíes a la piel y/o mucosas como consecuencia de trastornos de la hemostasia. Tiene como causa subyacente una gran variedad de enfermedades.

La trombocitopenia inmune primaria (PTI) es una enfermedad adquirida autoinmune, caracterizada por una disminución aislada de la cifra de plaquetas en ausencia de ninguna otra causa de trombocitopenia. No hay ningún parámetro clínico ni analítico que permita realizar el diagnóstico, siendo de exclusión. La mayoría de los casos en niños, son leves y autolimitados, aunque pueden presentar complicaciones clínicas graves en relación con el riesgo de hemorragia. El principal objetivo del tratamiento es evitar el sangrado y conseguir una adecuada calidad de vida con la mínima toxicidad asociada a la terapia. Los glucocorticoides a altas dosis en pauta corta y las inmunoglobulinas intravenosas son el tratamiento de elección. Los tratamientos de segunda y tercera línea deben controlarse en centros especializados. Se han publicado diferentes guías basadas en la evidencia en PTI, para ayudar a los profesionales sanitarios en el diagnóstico y tratamiento de estos pacientes.

Abstract

Purpura are injuries caused by the extravasation of blood cells into the skin and/or mucous membranes due to hemostasis disorders. They are caused by many diseases.

Primary immune thrombocytopenia (ITP) is an acquired immune-mediated disorder characterized by isolated low platelet count and the absence of any other cause of the thrombocytopenia. There is no clinical or analytical parameter that allows the diagnosis, being of exclusion. Most cases in children are mild and self-limiting, but may have serious clinical complications related to the risk of bleeding. The main goal of treatment is to prevent bleeding and get a good quality of life with minimal toxicity associated with therapy. High-dose corticosteroids in short course and intravenous immunoglobulin are the treatment of choice. Second- and further-line treatments should be monitored in specialized centers. Several guidelines have been published based on evidence PTI to help health professionals in the diagnosis and treatment of these patients.

Palabras clave: Púrpura; PTI; Púrpura trombocitopénica inmune; Trombocitopenia inmune primaria; Infancia.

Key words: *Purpura; ITP; Immune thrombocytopenic purpura; Primary immune thrombocitopenia; Children.*

Pediatr Integral 2016; XX (5): 331 – 345

Púrpuras

Introducción

El síndrome purpúrico o púrpura se produce por la extravasación de células sanguíneas a las capas superficiales de la piel y/o mucosas como consecuencia de la alteración de alguno de los componentes de la hemostasia: plaquetas, factores de la coagulación o lesiones de la pared vascular.

Las lesiones purpúricas se caracterizan por ser lesiones bien delimitadas y no desaparecer a la vitropresión. Presentan una coloración variable según la profundidad: rojo (más superficiales) o azulado (más profundas), y según el tiempo de evolución (desde rojo violáceo en lesiones recientes hasta verde-amarillento en lesiones más evolucionadas).

Según su tamaño, se clasifican en: petequias (≤2 mm), púrpura (>2mm) o equimosis (si son mayores a 1 cm).

Atendiendo al tacto, diferenciaremos entre: púrpuras palpables, producidas por lesión vascular (vasculitis), y púrpuras no palpables.

Tabla I. Clasificación etiopatogénica de la púrpura

DIÁTESIS HEMORRÁGICA DE ORIGEN PLAQUETARIO O PÚRPURAS PLAQUETARIAS

1. Púrpuras trombopénicas o plaquetopenias

Trombocitopenia no inmune

Defecto en la producción medular:
- Enfermedades de la médula ósea: síndromes mielodisplásicos, leucemias, anemia aplásica, mielofibrosis y trombocitopenia amegacariocítica adquirida
- Drogas, alcohol, quimioterapia, radioterapia, productos de herbolario y tóxicos ambientales
- Deficiencia nutricional (B_{12}, fólico)
- Procesos mieloptísicos
- Infección viral de progenitores hematopoyéticos

Aumento de la destrucción:
- Microangiopatías trombóticas (síndrome hemolítico urémico, púrpura trombótica trombocitopénica)
- Coagulopatía intravascular diseminada
- Infección/sepsis

Alteración de la distribución plaquetar:
- Hiperesplenismo (hipertensión portal, talasemia maior y enfermedad de Gaucher)
- Hipotermia, quemaduras, embarazo
- Hemangiomas gigantes (síndrome de Kasabach-Merrit)

Trombocitopenias congénitas:
- Síndrome de Wiskott-Aldrich
- Síndrome de Bernard-Soulier
- Enfermedad de von Willebrand tipo IIb
- Trombocitopenia amegacariocítica congénita
- Sinostosis radiocubital
- Trombocitopenia con ausencia de los radios o TAR
- Enfermedad relacionada con MYH9

Trombocitopenia inmune

- Púrpura trombocitopenica inmune (PTI)
- Púrpura neonatal isoinmune
- Enfermedades autoinmunes: lupus eritematoso, síndrome antifosfolípido, síndrome de Evans, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedades tiroideas, etc.
- Trombocitopenia inducida por fármacos: antibióticos (vancomicina, trimetoprima + sulfametoxazol), quinidina, ácido valpróico, heparina, otros (análogos de las purinas, oxaliplatino, alemtuzumab etc.)
- Infección: VIH, VHC, Helicobacter pylori…
- Inmunodeficiencia variable común
- Púrpura postransfusional
- Síndromes linfoproliferativos
- Trombocitopenia aloinmune
- Trombocitopenia postrasplante de órgano sólido y de progenitores hematopoyéticos
- Vacunaciones recientes

2. Púrpuras trombopáticas o plaquetopatías

Congénitas:
- Tromboastenia de Glanzman

Adquiridas:
- Insuficiencia renal crónica, enfermedad hepática, hemopatías malignas, enfermedades autoinmunes, toxicidad medicamentosa

PÚRPURAS VASCULARES O ANGIOPÁTICAS

Hereditarias:
- Telangiectasia hemorrágica hereditaria o enfermedad de Osler-Weber
- El síndrome de Ehlers-Danlos
- El síndrome de Marfan

Adquiridas:
- Púrpuras inmunológicas: púrpura de Schönlein-Henoch
- Púrpuras traumáticas. Maltrato
- Púrpuras Infecciosas
- Escorbuto
- Púrpuras medicamentosas: atropina, barbitúricos, digoxina, isoniazida, sulfamidas, etc.

DIÁTESIS HEMORRÁGICAS DE ORIGEN PLASMÁTICO O ALTERACIONES DE LA COAGULACIÓN

Hereditarias:
- Hemofilia A y hemofilia B
- Enfermedad de von Willebrand (EVW)
- Déficit VII, fibrinógeno, FV, FX, XI, XIII, protrombina

Adquiridas:
- Déficit de Vitamina K, coagulopatía del recién nacido
- Coagulación intravascular diseminada (CID)
- Hepatopatías, nefropatías, neoplasias
- Inhibidores adquiridos de los factores
  - Específicos: FVIII (hemofilia adquirida), FVW (EVW adquirida)
  - Inespecíficos: Anticoagulantes circulantes tipo lupus
- Asociados a fármacos: anticoagulantes orales, heparina, fibrinolíticos
- Miscelánea: hiperfibrinolisis primaria, amiloidosis, *by-pass* cardiopulmonar

Clasificación etiopatogénica de las lesiones purpúricas

En la etiopatogenia del síndrome purpúrico, están involucrados distintos componentes de la hemostasia. Según el nivel de afectación, se clasifican en:

- Diátesis hemorrágica de origen plaquetario o púrpuras plaquetarias.
- Púrpuras vasculares o angiopáticas.
- Diátesis hemorrágicas de origen plasmático o alteraciones de la coagulación.

En la tabla I, se expone la clasificación etiopatogénica de la púrpura, según el componente de la hemostasia alterado[1-7].

Diátesis hemorrágica de origen plaquetario o púrpuras plaquetarias

Se producen como consecuencia de una alteración en el número de plaquetas (púrpuras trombopénicas o trombocitopénicas) o de una alteración de su función (púrpuras trombopáticas o plaquetopatías).

1. Púrpuras trombopénicas o plaquetopenias. Se produce una disminución aislada del recuento plaquetario. Son las más frecuentes en la infancia.
   Clásicamente, se ha definido trombocitopenia como una cifra de plaquetas inferior a 150 x 10^9/L. Sin embargo, en la actualidad, se ha propuesto disminuir este límite hasta 100 x 10^9/L, debido a que unas cifras de plaquetas entre 100 y 150 x 10^9/L se encuentran con frecuencia en personas sanas, prematuros y en embarazadas, sin que tenga ninguna repercusión clínica.
   La trombocitopenia puede ser atribuida a diferentes causas:
   a. Por un defecto de la producción medular, que puede ser de origen congénito o adquirido.
   b. Por aumento de la destrucción plaquetaria, producido por mecanismo inmune o no inmune.
   c. Por alteración de la distribución plaquetar, con secuestro de plaquetas en un bazo, aumentado de tamaño o en otros órganos.
   En laboratorio, encontraremos, además de la trombocitopenia, un tiempo de hemorragia/tiempo de obturación (TO) alargado, siendo el tiempo de tromboplastina parcial (TTPa) y el tiempo de protrombina (TP) normales.
2. **Púrpuras trombopáticas o plaquetopatías**. Son cuadros más infrecuentes, debidos a alteraciones de la función plaquetaria.
   En estos casos, el tiempo de hemorragia/tiempo de obturación está 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.

Púrpuras vasculares o angiopáticas

Son síndromes clínicos producidos por alteraciones estructurales y/o funcionales de la pared vascular y sus tejidos de sostén.

Estas pueden ser hereditarias o adquiridas. La mayoría de las vasculitis en la infancia son "reactivas" y secundarias a procesos infecciosos/infamatorios.

Se caracterizan por presentar el hemograma, plaquetas y pruebas de coagulación normales.

Diátesis hemorrágicas de origen plasmático o alteraciones de la coagulación

Se producen como consecuencia del fallo en la hemostasia secundaria.

En laboratorio, encontramos un número de plaquetas dentro de los límites normales. Estarán alterados aquellos estudios que evalúen la vía en las que participe el factor alterado (excepto en el déficit de factor XIII).

Las causas más frecuentes de púrpura son: los traumatismos, las infecciones, la púrpura de Schönlein-Henoch y la trombocitopenia inmune primaria.

Diagnóstico de sospecha de un trastorno de la hemostasia/coagulación

El exantema petequial o purpúrico constituye un reto diagnóstico, ya que puede ser el resultado de enfermedades graves, que precisan un diagnóstico y tratamiento urgentes. Es frecuente ver en la consulta de Atención Primaria, niños con contusiones, equimosis o hematomas sin herida en los miembros inferiores, debido a su alto nivel de actividad física. Sin embargo, estas manifestaciones hemorrágicas pueden ser también el primer signo de una enfermedad sistémica o de un maltrato.

Ante un niño con estas lesiones, se realizará siempre una valoración sistemática y rigurosa que determinará qué pacientes precisan pruebas complementarias.

Los datos claves para la valoración de un paciente con sospecha de un trastorno en la hemostasia, vienen dados por: la anamnesis, la exploración clínica y las pruebas de laboratorio[1-7] (Tabla II).

La fiebre es un dato fundamental, constituye un primer signo de alerta. Su ausencia nos hará dudar de la etiología infecciosa, aunque no la excluye. No siempre indica enfermedad grave, pero hay pocas enfermedades exantemáticas graves que no la presenten.

La etiología más frecuente de los cuadros febriles con exantema petequial en pacientes sin afectación del estado general ni otros síntomas o signos de alerta suelen ser cuadros víricos, benignos y autolimitados, en los que, en determinados casos, podría no hacerse ninguna prueba complementaria. Las lesiones son petequias puntiformes, que pueden estar aisladas o agrupadas (p. ej., en guante y calcetín), se localizan por encima de la línea intermamilar y son estables.

Son signos y síntomas de alerta sugestivos de sepsis: la afectación del estado general, irritabilidad, somnolencia, hipotensión, tiempo de relleno capilar > 2 segundos, dificultad o alteración de la respiración y cianosis. Las lesiones hemorragias equimóticas rápidamente progresivas con distribución generalizada y rigidez de cuello, deben de sugerir la posibilidad de enfermedad meningocócica invasiva (EMI).

Las lesiones micropetequiales localizadas en tercio superior del tronco, cara y cuello, por aumento de la presión intravascular en el territorio de la vena cava superior, pueden ser originadas por esfuerzos tras vómitos intensos, accesos de tos o incluso rabietas.

Tabla II. Estudio diagnóstico del síndrome purpúrico

Anamnesis

- **Antecedentes familiares:** existencia de enfermedades hemorrágicas en la familia (diátesis hemorrágicas hereditarias), enfermedades autoinmunes, esplenectomía
- **Antecedentes personales:** edad de aparición del trastorno, heridas, traumatismos que presenten dificultad para controlar la hemorragia, extracciones dentarias, volumen menstrual, epistaxis graves de repetición, gingivorragias, etc.
- **Antecedentes de enfermedades pasadas y de vacunaciones recibidas**
- **Ingesta de medicamentos:** ácido acetilsalicílico, antiinflamatorios no esteroideos…
- **Antecedente de enfermedades víricas, bacterianas u otras** (hemopatía maligna, insuficiencia renal crónica, hepatopatía, etc.)
- **Exposiciones:** contactos con personas enfermas, picaduras, viajes, fármacos
- **Características del exantema purpúrico:** inicio, progresión, cronología de las lesiones
- **Síntomas asociados que preceden o acompañan al cuadro:** prurito, síntomas respiratorios, articulares, digestivos, síntomas de sangrado intracraneal

Exploración clínica

- **Determinar las características de la hemorragia: localización, intensidad, duración**
  - **Petequias** (su diseminación por la superficie corporal: síndrome purpúrico)
  - **Equimosis o cardenales** (placas hemorrágicas en hipodermis de varios centímetros)
  - **Hematomas** (colección cutánea, palpables en el tejido celular subcutáneo)
  - **Hemartros** (hemorragia articular)
  - **Sangrado de las mucosas**
- **Temperatura corporal:** considerar la sepsis, especialmente enfermedad meningocócica
- **Búsqueda de signos que se asocien con la enfermedad:** palidez, adenopatías, hepatoesplenomegalia, alteraciones óseas, afectación articular, otras alteraciones cutáneas
- **Fondo de ojo:** descartar hemorragias retinianas

Pruebas complementarias

- **Recuento hemático completo, frotis sanguíneo y Coombs directo**
  - Recuento de plaquetas normal de 100.000 a 400.000/mm^3. Se considera trombopenia si el número es inferior a 100.000/mm^3
  - Determinación *del volumen plaquetario medio*: normal <10 fl (VPM entre 7-9 fl)
  - Si hay anemia, determinar el número de *reticulocitos y metabolismo del hierro*
  - *La fracción de plaquetas inmaduras (IPF)* se correlaciona directamente con la actividad megacariocítica: producción disminuida (IPF bajo), aumento de destrucción plaquetaria (IPF alto)
- **Bioquímica general, incluyendo: perfil hepático, renal, LDH, ácido úrico y PCR**
- **Proteinograma con inmunoglobulinas**
- **Test de exploración de la coagulación:**
  1. *Vía intrínseca:*
     - *Tiempo de tromboplastina activado (TTPA) o de cefalina*
       El intervalo normal varía entre 24-46 s, (debe referirse al intervalo de normalidad definido por el laboratorio). Son valorables diferencias de 8-10 segundos respecto al plasma normal. Engloba las vías intrínseca y común final, y se altera por la acción de la heparina
  2. *Vía extrínseca:*
     - *Tiempo de protrombina o de Quick (TP o TQ).* Normal: 9-12 s. Mide las vías extrínsecas y común. También, puede expresarse como % (índice de Quick)
     - En enfermos con tratamientos anticoagulantes se utiliza *INR (relación normalizada internacional*), normal < 1,1. En el curso de coagulopatías adquiridas su valor oscila entre 1,2 y 3,5
  3. *Evaluación de la formación y destrucción de fibrina:*
     - *Tiempo de trombina (TT).* Explora la fase final de la coagulación. Se alarga cuando existen alteraciones del fibrinógeno, hiperfibrinolisis o heparina. El TT normal es de 15-20 segundos
     - *Fibrinógeno*. Valor normal de 200-400 mg/dl
  4. *Test de exploración de la hemostasia primaria:*
     - *Tiempo de hemorragia de Ivy*: normal < 9 min. Su alargamiento es indicativo de una alteración plaquetaria (en número o en función), una deficiencia del factor von Willebrand o fibrinógeno. También, se altera por patología de la pared vascular. Difícil de homogeneizar resultados, por lo que en la actualidad se utiliza *el tiempo de obturación* (mide la funcionalidad plaquetaria)
- **Sedimento urinario** para descartar hematuria y proteinuria
- **Hemocultivo, test rápidos de diagnóstico, PCR, serologías, aislamiento o cultivos virales,** según la orientación diagnóstica
- **Prueba de imagen ecografía/TAC cerebral:** si clínica neurológica
- **Radiografía de tórax/TC de tórax,** si sospecha de síndrome de vena cava superior

Se debe sospechar la posibilidad de malos tratos ante un exantema petequial y/o equimótico, que aparece en regiones no prominentes con diferentes grados evolutivos y en diferentes localizaciones de forma repetida. Las pruebas analíticas descartarán otros procesos.

A nivel práctico, una vez identificada la lesión hemorrágica, clasificarla en función de si es palpable (vasculitis) o no palpable, nos irá aproximando hacia ciertas patologías.

Es importante, en el diagnóstico de sospecha de una enfermedad hemorrágica, discernir si se trata de una alteración de las plaquetas, vasos sanguíneos o una coagulopatía:

- **En las trombopatías y vasculopatías,** las lesiones hemorrágicas se manifiestan como petequias y púrpuras superficiales (pequeñas y múltiples), epistaxis, gingivorragias y menorragias. El volumen de sangrado es pequeño, siendo los hematomas infrecuentes. Tras cortes superficiales, el sangrado es profuso y prolongado. En cortes profundos y extracciones dentales, la hemorragia se inicia inmediatamente, controlándose con presión local. Las hemorragias espontáneas son superficiales, pequeñas y de localización múltiple. La historia familiar de sangrado es rara.
- **En las coagulopatías,** las hemorragias son profundas, con: hemartros, equimosis grandes y aisladas. Las petequias son raras. El volumen de sangrado es moderado o importante. Tras abrasiones y cortes superficiales, el sangrado es mínimo. En las extracciones o cortes profundos, la hemorragia se inicia a las 3-5 horas, no controlándose con presión local. Las hemorragias espontáneas son una o varias (hematomas profundos extensos o hemartros). Es frecuente la historia familiar de sangrado (Algoritmo 1).

El estudio de laboratorio se iniciará con unos exámenes complementarios elementales: hemograma, bioquímica, recuento plaquetario y pruebas de coagulación, que están alteradas en los déficit graves en el 90-95%, pero pueden ser normales en déficit leves.

En las trombopenias, se debe repetir el recuento y comprobar la cifra real de plaquetas en la extensión de sangre periférica, sobre todo, si no hay síntomas acompañantes, ya que puede deberse a una agregación plaquetaria (pseudotrombocitopenia) producida por un fenómeno de aglutinación de las plaquetas al ponerse en contacto con el EDTA.

Se debe valorar el Volumen Plaquetario Medio (VPM), ya que algunas enfermedades cursan con plaquetas grandes (VPM aumentado), como: en las trombopenias por "consumo periférico" (médula ósea regenerativa) y en el síndrome de Bernard-Soulier, o plaquetas de tamaño pequeño (VPM disminuido o normal), cuando la producción plaquetaria está disminuida en la médula ósea (hiporregenerativa) y en el síndrome de Wiskott-Aldrich.

Los niños prematuros tienen un TP, TTP prolongados y una reducción de las proteínas anticoagulantes (proteína C, S y AT-III); en ellos, se considera normal la cifra de plaquetas entre 100.000 y 150.000/mm^3.

Según la alteración de las pruebas básicas de coagulación, nos orientará el diagnóstico:

- 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 quininógeno de alto peso molecular.
- Tiempo de trombina: se alarga cuando existen alteraciones del fibrinógeno, hiperfibrinólisis o heparina.

Púrpura trombocitopénica inmune (PTI)

Introducción

La púrpura trombocitopénica es uno de los trastornos hematológicos más frecuentes en la población infantil y la adolescencia. Se estima una incidencia anual entre 1,9 y 6,4/100.000 niños por año, con una mayor prevalencia entre los 2-8 años de edad. A pesar de considerarse un trastorno hematológico benigno, en el 30% de los niños, la enfermedad tiene un curso prolongado, y entre el 5-10%, desarrolla una enfermedad refractaria grave. A diferencia del adulto, en el niño es frecuente el antecedente de un proceso infeccioso vírico o una inmunización con vacunas vivas unas semanas antes, teniendo la enfermedad una mayor tendencia a la remisión espontánea. Los síntomas y signos clínicos son muy variables, siendo el principal problema, el riesgo aumentado de hemorragia. No hay ningún parámetro clínico ni biológico que permita establecer el diagnóstico con certeza y, por tanto, su diagnóstico es siempre por exclusión. El objetivo del tratamiento es prevenir las hemorragias graves y conseguir una adecuada calidad de vida con la mínima toxicidad asociada a la terapia. Muchos expertos consideran que los niños con PTI sin sangrado no requieren tratamiento, independientemente del número de plaquetas, aunque precisan un control y seguimiento estrecho.

Recientemente, se han publicado diferentes guías basadas en la evidencia en PTI para ayudar a los profesionales sanitarios en el diagnóstico y tratamiento de estos pacientes.

Definiciones básicas y terminología

Las definiciones básicas y criterios de respuesta para esta enfermedad han sido consensuados por un grupo internacional de trabajo (IWG-ITP) integrado por expertos europeos y americanos, para niños y adultos, publicado en el año 2009. Algunas definiciones básicas se han adaptado a los resultados de la experiencia clínica de años posteriores, con los nuevos fármacos aparecidos para el tratamiento de esta enfermedad.

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.

Por otra parte, hoy en día, la patogenia de la enfermedad se considera que es autoinmune. 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[8-13].

Definiciones básicas de la trombocitopenia inmune primaria y secundaria

PTI primaria

Definición y concepto: Trombocitopenia Inmune Primaria (acrónimo PTI) es una patología autoinmune caracterizada por una disminución de la cifra de plaquetas por debajo de 100 x 10^9/L, en ausencia de causa desencadenante conocida.

PTI secundaria

PTI que se presenta asociada a otras causas, que incluyen enfermedades autoinmunes, enfermedades virales y algunos fármacos.

Clasificación diagnóstica de la PTI según el tiempo de evolución

- **PTI de reciente diagnóstico**: < 3 meses de evolución.
- **PTI persistente**: 3-12 meses desde el diagnóstico.
- **PTI crónica**: PTI con más de 12 meses de evolución.

Nomenclatura para definir los criterios de respuesta

- **Respuesta completa (RC):** recuento plaquetario >100 x 10^9/L, determinado en dos ocasiones, separadas, al menos, siete días, y ausencia de hemorragia.
- **Respuesta (R):** recuento plaquetario ≥30 x 10^9/L e incremento en más de dos veces la cifra basal, determinado en dos ocasiones, separadas, al menos, siete días, y ausencia de hemorragia.
- **No respuesta (NR):** recuento plaquetario <30 x 10^9/L o incremento inferior a dos veces la cifra basal o presencia de síntomas hemorrágicos. La cifra de plaquetas debe ser determinada en dos ocasiones, separadas, al menos, un día.
- **Pérdida de respuesta completa:** recuento plaquetario <100 x 10^9/L, determinado en dos ocasiones, separadas, al menos, un día y/o presencia de hemorragia (si RC previa).
- **Pérdida de respuesta**: recuento de plaquetas <30 x 10^9/L o menos de dos veces del valor basal o hemorragia (si R previa). La cifra de plaquetas debe ser determinada en dos ocasiones, separadas, al menos, un día.
- **Duración de la respuesta**: tiempo transcurrido entre la RC o R y la pérdida de la RC o R.
- **Corticodependencia**: necesidad de dosis repetidas o mantenidas de glucocorticoides para mantener un recuento plaquetario ≥30 x 10^9/L y/o evitar la hemorragia.
- **PTI severa**: pacientes con hemorragia clínicamente relevante, definida como la hemorragia que en su presentación indica la necesidad de tratamiento, o bien, la aparición de un nuevo episodio hemorrágico que precisa tratamientos adicionales y/o incremento de la dosis del tratamiento actual.
- **PTI refractaria**: consideramos PTI refractaria a la PTI que no ha respondido al tratamiento de tercera línea.

Fisiopatología

La patogenia se basa en una destrucción acelerada y en una producción inadecuada de plaquetas mediada por autoanticuerpos y linfocitos T citotóxicos.

La PTI es un trastorno autoinmune adquirido producido por una desregulación de la inmunidad celular y humoral de causa no aclarada. Esto da lugar a la activación de linfocitos T citotóxicos y a la producción de autoanticuerpos que se unen a las glicoproteínas de la membrana plaquetar, (GP) IIb/IIIa o GP Ib/IX, formando complejos anticuerpo-antígeno plaquetares que son fagocitados y destruidos por los macrófagos tisulares del hígado y bazo. El defecto subyacente que lleva a este proceso se desconoce, y es probable que tanto factores genéticos como ambientales estén involucrados. 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.

Diversas líneas de investigación, han demostrado que la trombocitopenia en la PTI no tiene un origen exclusivamente periférico. Los megacariocitos, que también expresan GP IIb/IIIa y GP Ib/IX, sufren un proceso de apoptosis que desemboca en inhibición de la trombopoyesis. Además, se ha observado que la respuesta megacariocítica de la médula ósea está

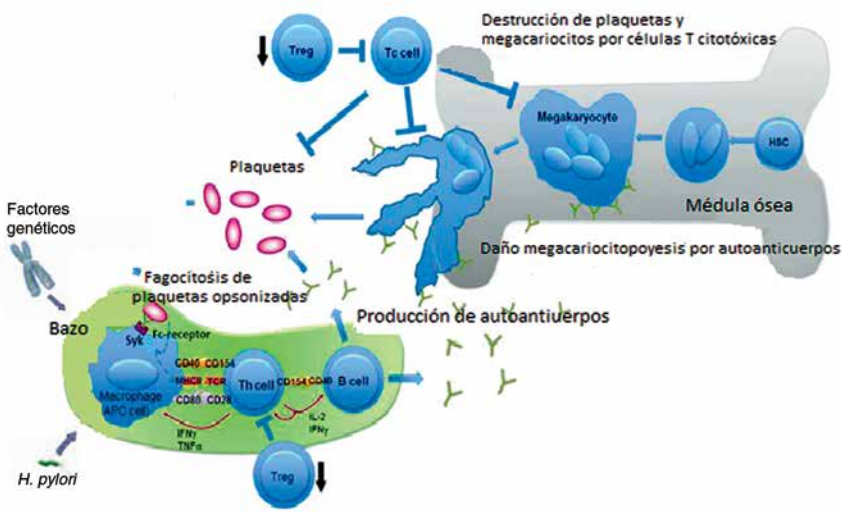


Figura 1. Representación de la fisiopatología de la PTI. Células T reguladoras (Treg), Células Th colaboradoras (Th cell), Células T citotóxicas (Tc cell), interleukina (IL-2), Interferón (IFN).

disminuida en los pacientes con PTI, y que la administración de un análogo de la trombopoyetina (TPO) aumenta los niveles plaquetarios en estos pacientes.

Pacientes con PTI pueden desarrollar anticuerpos adicionales en otros tejidos u órganos; siendo el más común, la glándula tiroides. Alrededor del 40% de los pacientes tienen anticuerpos detectables dirigidos hacia el tejido tiroideo y, casi un cuarto de los pacientes, pueden desarrollar hipertiroidismo o hipotiroidismo sintomático o subclínico.

El papel de las infecciones, tales como H. pylori, no ha sido completamente aclarado, pero se ha demostrado reactividad cruzada entre los antígenos bacterianos y las glicoproteínas de las plaquetas[9] (Fig. 1).

Manifestaciones clínicas

Los síntomas y signos clínicos son muy variables, siendo el principal problema, el riesgo aumentado de hemorragia.

La trombocitopenia inmune infantil suele cursar de forma leve y autolimitada, sin embargo, el 30% de los niños afectados tendrá un curso prolongado y el 5%-10% desarrollará la enfermedad refractaria crónica grave. La mayoría de los niños que la padecen están previamente sanos, presentando un cuadro clínico brusco de aparición de lesiones purpúricas en piel, con: petequias, púrpura y equimosis. Puede asociarse sangrado de mucosas con: epistaxis, gingivorragia, metrorragias o sangrado digestivo leve. No siempre hay correlación exacta entre la cifra de plaquetas y las manifestaciones hemorrágicas, aunque estas son más frecuentes por debajo de 20 x 10^9/L. En pacientes con recuento de plaquetas por encima de 50 x 10^9/L, el diagnóstico de la PTI es incidental, debido a que no suelen presentan sintomatología hemorrágica. Entre 30 y 50 x 10^9/L, tienen petequias y equimosis al mínimo trauma; en contraste, los enfermos con cifras de plaquetas de 10 a 30 x 10^9/L, son quienes presentan hemorragias espontáneas. Los pacientes que presentan sangrado con repercusión clínica significativa son escasos (3%). Las hemorragias a nivel visceral o articular son excepcionales. La complicación más grave es la hemorragia intracraneal (HIC), que acontece en el 0,1-0,5% de los casos. No es posible predecir qué niños desarrollarán HIC.

Existen unos **factores de riesgo de hemorragia grave:** traumatismo craneal, politraumatismo previo, tratamiento con antiagregantes hasta 7-10 días antes, hematuria y coexistencia de diátesis hemorrágica (vasculitis y coagulopatías). Se debe tener, también, precaución en casos de varicela asociada a PTI.

Se considera **sangrado activo,** la presencia de: epistaxis que precisa taponamiento, gingivorragia importante, hematuria, hemorragia digestiva macroscópica, menorragia y cualquier hemorragia con riesgo razonable de precisar trasfusión de hematíes.

Diagnóstico

El diagnóstico de PTI se realiza por exclusión de otras causas de trombocitopenia. La evaluación básica inicial debe incluir: una historia clínica detallada, exploración física y hemograma completo con extensión de sangre periférica.

En todos los pacientes con trombocitopenia, se debe realizar una **historia clínica** detallada y una **exploración física** completa, que permitan descartar otras enfermedades hematológicas o situaciones que, de forma secundaria, puedan ocasionar trombocitopenia (Tabla II).

El examen físico de la PTI habitualmente es normal y, únicamente, se suelen constatar lesiones purpúricas. Si la hemorragia afecta a otros órganos, la exploración mostrará la alteración específica de los órganos y sistemas afectados. La presencia de adenopatías o hepatoesplenomegalia sugiere otros diagnósticos, como leucemias o cáncer linfático. Se debe descartar la existencia de signos dismórficos que sugieran trombocitopenias congénitas, incluyendo anomalías óseas e hipoacusias.

Los estudios básicos recomendados para un diagnóstico y seguimiento adecuados se describen en la tabla III.

Se debe realizar un **hemograma completo con reticulocitos y metabolismo del hierro**. La PTI cursa sin alteraciones cuantitativas o cualitativas en los eritrocitos o leucocitos. No obstante, puede encontrarse anemia y ferropenia en proporción a la cantidad y duración de la hemorragia. Si hay anemia, el estudio debe completarse con la determinación de reticulocitos y metabolismo del hierro. Los contadores hematológicos suelen detectar un volumen plaquetario normal o ligeramente aumentado, pero sin llegar a los valores que se encuentran en las trombocitopenias megatrombocíticas hereditarias, y un aumento en la amplitud de su curva de distribución.

La fracción de plaquetas inmaduras (IPF) se correlaciona directamente con la actividad megacariocí-

Tabla III. Estudios básicos recomendados ante la sospecha de PTI

Estudio básico inicial

- Hemograma con reticulocitos e IPF
- Frotis sanguíneo
- Grupo, Rh y Coombs directo
- Bioquímica general, incluyendo perfil hepático, LDH, ácido úrico y PCR
- Proteinograma con inmunoglobulinas
- Coagulación
- Serología: VIH, VHC, VHB
- Test de aliento para el Helicobacter pylori o antígeno en heces
- Control de hematuria microscópica

Estudios complementarios según casos seleccionados o evolución clínica

- Perfil tiroideo (anticuerpos antitiroideos y función tiroidea)
- Poblaciones linfocitarias
- Anticuerpos antifosfolípido
- Anticuerpos antinucleares
- Otras serologías: CMV, parvovirus
- Estudio de celiaquía
- Medulograma

IPF (fracción de plaquetas inmaduras), LDH (láctico deshidrogenasa), PCR (proteína C reactiva), VIH (virus inmunodeficiencia humano), VHC (virus hepatitis C), VHB (virus hepatitis B), CMV (citomegalovirus).

tica y varios estudios insinúan que el IPF podría ser equivalente al recuento de reticulocitos en el estudio de las anemias. Existe un autoanalizador de cuarta generación (XE-2100) que puede medir de forma simple y automatizada el IPF. Su determinación puede ser útil para diferenciar, de una manera sencilla y rápida, si una trombocitopenia se debe a un problema en la producción (IPF bajo) o si las plaquetas se destruyen periféricamente (IPF alto). Así, la anemia aplásica, la postquimioterapia, las leucemias agudas o los síndromes mielodisplásicos cursan característicamente con IPF bajos y, sin embargo, en la PTI, la CID, las microangiopatías trombóticas o los estados con hiperesplenismo cursan con IPF altos.

El frotis de sangre periférica es esencial en el algoritmo diagnóstico de la PTI, porque permite confirmar la trombocitopenia y descartar otras causas de trombocitopenia, tales como: el satelitismo plaquetario, la pseudotrombocitopenia por EDTA o los procesos microangiopáticos. En pacientes con PTI, la extensión de sangre periférica muestra unas plaquetas de tamaño normal o aumentado. Paradójicamente, la inspección de los hematíes y los leucocitos, más que la morfología de las plaquetas, es de mayor utilidad para descartar causas de trombocitopenia diferentes a la PTI. Así, por ejemplo, los síndromes mielodisplásicos o leucemias agudas pueden debutar, ocasionalmente, como una trombocitopenia aislada, pero, en un examen de sangre periférica realizado con detenimiento, se puede encontrar, en muchas ocasiones, alteraciones morfológicas en las otras series hematopoyéticas o la presencia de células de aspecto blástico.

La **dosificación de inmunoglobulinas (Ig**, se sebe determinar, a ser posible, antes de su indicación terapéutica, para descartar una deficiencia de IgA o un estado de inmunodeficiencia

Aunque la exploración rutinaria de la presencia de **Helicobacter pylori** es objeto de controversia, las actuales recomendaciones aconsejan su determinación en adultos. Un reciente metaanálisis demuestra una fuerte relación de la infección por Helicobacter pylori con la PTI y otras citopenias. Además, se demuestra la relación entre erradicación de la infección y la corrección de las alteraciones hematológicas. En niños, se aconseja su determinación en áreas de alta prevalencia o sospecha clínica. La determinación mediante el test de aliento con urea marcada con un isótopo de carbono, es la técnica de elección. También, puede determinarse el antígeno H. pylori en heces.

El estudio de **anticuerpos antiplaquetas** es de escasa utilidad en PTI. La determinación de anticuerpos antiplaquetarios específicos tiene baja sensibilidad en PTI (49-66%) y, además, puede ser positiva tanto en PTI como en trombocitopenias no inmunes.

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

El estudio de **médula ósea** no es necesario en casos típicos para establecer el diagnóstico de PTI. La médula ósea en pacientes con PTI suele ser hipercelular y es muy característico el aumento del número y tamaño de los megacariocitos.

Se realizará un medulograma en pacientes con sospecha de PTI y uno de los siguientes criterios:

- Mayores de 60 años.
- Niños con clínica atípica (dolores óseos, fiebre, adenopatías, hepatoesplenomegalia).
- Presencia de anemia en ausencia de sangrado y/o leucopenia.
- Alteraciones en el frotis sugerentes de SMD (síndrome mielodisplásico), leucemia, mielofibrosis o mieloptisis.
- Paciente refractario.
- Previo a la esplenectomía u otros tratamientos de segunda línea.
- En niños, tampoco se debe realizar, aunque fracase el tratamiento con inmunoglobulinas.

La decisión entre aspirado y biopsia debe hacerse según la sospecha clínica. Por ejemplo, si la sospecha es de leucemia o SMD, podría valer con un aspirado; si sospechamos anemia aplásica, mielofibrosis o mieloptisis, estaría indicada la biopsia medular[10-16].

Tratamiento

El objetivo del tratamiento es prevenir las hemorragias graves y conseguir una adecuada calidad de vida con la mínima toxicidad asociada a la terapia.

Las recomendaciones son una síntesis del documento de consenso publicado en 2011 por la Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátrica y de las recomendaciones de las guías americanas de PTI de 2011.

Las recomendaciones actuales sobre la decisión de tratar o no tratar a los niños con PTI se basan en la consideración de múltiples factores. Las que consideran exclusivamente las cifras de plaquetas son muy controvertidas, puesto que no siempre hay correlación exacta entre la cifra de plaquetas y las manifestaciones hemorrágicas, aunque estas son más frecuentes por debajo de 20 x 10^9/L.

Actualmente, las decisiones terapéuticas están sustentadas en las manifestaciones hemorrágicas del paciente y, en determinadas ocasiones, en la cifra de plaquetas, debiéndose tener en cuenta: los posibles efectos secundarios de los fármacos, la actividad, estilo de vida del paciente, sus condiciones psicosociales y las comorbilidades asociadas. El curso autolimitado de la PTI en niños y el bajo riesgo de complicaciones hemorrágicas graves a largo plazo apoyan estas líneas de actuación. En niños, aunque el riesgo traumático es superior, sobre todo en preescolares y adolescentes con intensa actividad física, la menor comorbilidad con respecto al adulto facilita el manejo de la enfermedad.

En la tabla IV, se describen los grados de severidad del sangrado y conducta a seguir en niños con PTI, siguiendo las recomendaciones del Consenso internacional para el manejo de PTI en niños[10].

El **ingreso hospitalario** debe realizarse en aquellos niños que presenten: hemorragia mucosa o sangrado activo, factores de riesgo hemorrágicos, un recuento plaquetar igual o inferior a 20 x 10^9/L o necesidad de tratamiento con inmunoglobulina humana. Debe tenerse en cuenta: las circunstancias psicosociales de los pacientes y sus familias, capacidad y facilidad para

Tabla IV. Grados de severidad del sangrado y conducta a seguir en niños con PTI

Grado	*Tipo de sangrado*	*Conducta*
1	Sangrado menor, pocas petequias (<100 en total) y/o <5 equimosis pequeñas (<3 cm de diámetro), sin sangrado de mucosas	Observación
2	Sangrado leve, muchas petequias (>100) y/o >5 equimosis grandes (>3 cm de diámetro), sin sangrado de mucosas	Observación o tratamiento en niños seleccionados
3	Sangrado moderado, hemorragia activa en superficies de mucosas, afectación del estilo de vida	Tratamiento para lograr grado 1 o 2 en niños seleccionados
4	Hemorragia en mucosas o sospecha de hemorragia interna	Tratamiento

comprender, asimilar y cumplir las indicaciones médicas, la angustia familiar, así como la residencia alejada de un centro sanitario.

Los tratamientos tradicionales para la PTI han consistido predominantemente en la supresión y/o modulación inmunitarias. Sin embargo, el conocimiento actual de la incapacidad de una producción adecuada de plaquetas ha llevado al desarrollo de nuevos tratamientos, cuya diana es el receptor de trombopoyetina, que promueve la diferenciación y maduración de megacariocitos y la generación de plaquetas. Estos nuevos recursos terapéuticos se consolidan como tratamiento de elección para los pacientes con PTI crónica refractaria o sin posibilidad de esplenectomía, permitiendo reducir la toxicidad asociada al tratamiento con inmunosupresores a largo plazo. Sin embargo, no está bien definida la incidencia de respuestas de estos agentes en niños, ni la calidad de la misma[10-15].

Tratamiento de primera línea

Los glucocorticoides a altas dosis en pauta corta y las inmunoglobulinas intravenosas son el tratamiento de primera línea. Los tratamientos de segunda línea y los posteriores deben controlarse en centros especializados.

Como tratamiento de primera línea de la PTI se recomienda:

- **Prednisona vía oral o metilprednisolona iv**, en 3 dosis: 4 mg/kg/día (dosis máxima 180 mg/día) durante 4 días, 2 mg/kg durante 3 días y suspender. Se propone esta posología por haberse mostrado eficaz y posibilitar un descenso rápido y con menos efectos adversos asociados al tratamiento esteroideo.
- **Inmunoglobulinas intravenosas** a altas dosis: 0,8-1 g/kg, 1 sola dosis. Inducen un ascenso más rápido del recuento plaquetario. Son hemoderivados y su administración no está exenta de efectos adversos (náuseas, vómitos, cefalea, anafilaxia en pacientes con déficit de Ig A, hemolisis aloinmune y meningitis aséptica) y transmisión de enfermedades infecciosas (hepatitis C).

Hay que valorar siempre, el conjunto de los datos clínicos y biológicos para un adecuado enfoque terapéutico. Los pacientes pueden clasificarse en diversos grupos. En el algoritmo 2, se expone la opción de tratamiento más adecuada en función de las manifestaciones clínicas, recuento de plaquetas y factores de riesgo hemorrágico.

Tratamiento de segunda y tercera línea

En los pacientes que recaen o que no responden adecuadamente a los tratamientos de primera línea, se debe pasar al siguiente escalón terapéutico, con el objetivo de reducir la toxicidad de tratamientos inmunosupresores a largo plazo.

El objetivo principal del tratamiento en la PTI crónica no es curar la enfermedad, sino prevenir los episodios hemorrágicos, debiendo basar las decisiones terapéuticas en los síntomas más que en el número de plaquetas. Estas decisiones deben ser individualizadas y en colaboración con el paciente y la familia. La mayoría de los pacientes con PTI persistente o crónica no requiere tratamiento, especialmente si el sangrado es escaso o no está presente. Se debe procurar que el paciente lleve una vida lo más cercana a la normalidad y con los mínimos efectos adversos derivados del tratamiento.

- **En el tratamiento de segunda línea,** las posibilidades a considerar son:
  1. **Dexametasona**: 0,6 mg/kg/día (máx. 40 mg) vía oral en una dosis durante cuatro días cada mes.
  2. **Bolus de glucocorticoides (metilprednisolona):** 30 mg/kg/día durante 3 días, en perfusión iv de dos horas.
  3. **Inmunoglobulina anti-D:** 50-75 µg/kg en dosis única intravenosa, perfundida en 1 hora. Indicada exclusivamente en pacientes Rh positivos. Es un hemoderivado y, con frecuencia, desencadena hemólisis importantes, por lo que debe monitorizarse al enfermo hemoglobina, reticulocitos y bilirrubina indirecta. Presenta el riesgo de transmisión de enfermedades infecciosas (hepatitis C).
- **Tratamiento de tercera línea:**
  1. **Esplenectomía:** aunque tradicionalmente considerada como tratamiento de segunda línea, los grupos de consenso actual la incluyen en el siguiente escalón, considerándose como el tratamiento más efectivo de entre ellos. Está indicada en:
     - PTI de diagnóstico reciente o persistente con clínica hemorrágica de riesgo vital, que no responde a los tratamientos previamente instaurados.
     - PTI crónica con urgencia hemorrágica o una cifra de plaquetas persistentemente inferior a 30 x 10^9/L. Valorar en mayores de 5 años sintomáticos refractarios a

tratamientos previos, que presentan interferencia con su vida normal con más de dos años de evolución.

Aunque no existen criterios definidos, se recomienda esperar, al menos, 12 meses tras el diagnóstico inicial, debiendo realizar siempre previamente un aspirado medular y un estudio que demuestre que el bazo es el principal lugar de captación de plaquetas. Es efectiva en el 60-80% de los casos, con una elevación inmediata de la cifra de plaquetas, pero tiene un 1-2% de riesgo de ocasionar septicemia por organismos encapsulados, especialmente en niños menores de dos años y, más frecuente, durante el primer año, pero que persiste durante toda la vida.

Medidas de prevención del aumento del riesgo infeccioso:

- Demorar la esplenectomía hasta después de los 5-6 años de vida.
- Comprobar que existe un adecuado entorno familiar (vivienda, hábitos…).
- Vacunación previa a la intervención frente a: neumococo, meningococo y H. influenzae, y, posteriormente, con la siguiente frecuencia: neumococo (cada 5-10 años), meningococo (cada dos años), H. influenzae y gripe (anual).
- Si es posible, realizarla por vía laparoscópica.
- Profilaxis antibiótica con penicilina oral durante los 2-5 primeros años tras la esplenectomía.
- Tratamiento antibiótico empírico urgente ante la sospecha de sepsis o fiebre sin foco con cobertura para neumococo, H. Influenzae y meningococo.

2. **Tratamientos farmacológicos:** los tratamientos que a continuación se relacionan, deberán emplearse únicamente ante pacientes refractarios a los tratamientos previos (10-15% de los casos) o que tienen contraindicación para la esplenectomía, y que presentan trombocitopenia (<30 x 10^9/L) persistente o crónica de más de dos años de evolución acompañada de clínica hemorrágica activa o factores de riesgo de sangrado que desaconsejan la simple observación del paciente. Aunque las opciones terapéuticas son variadas, ofrecen escasas tasas de respuesta y no exentas de efectos secundarios. Por otra parte, la ausencia de estudios controlados no permite ofrecer unas recomendaciones claras sobre la opción más adecuada, debiendo ser, en todo caso, el tratamiento individualizado. El empleo de estas medicaciones exige una monitorización en centros especializados.
   - Rituximab (anti-CD20): su uso en niños se apoya únicamente en estudios no aleatorizados en casos seleccionados, por lo que su solicitud debe realizarse mediante el procedimiento de "uso compasivo". La tasa de respuestas es del 30-60%, aunque la experiencia en adultos sugiere que su combinación con altas dosis de dexametasona puede mejorar las tasas de respuesta de la monoterapia. Como efectos adversos produce: problemas inmunoalérgicos, riesgo infeccioso por depleción prolongada de linfocitos B y posible leucoencefalopatía multifocal progresiva.
   - Agentes trombopoyéticos (Rituximab y eltrombopag): están aún en fase de investigación en niños; si bien, parece que se convertirán en tratamiento de elección por su eficacia y seguridad. Aunque parecen ofrecer resultados esperanzadores, exigen un tratamiento continuado, ya que exclusivamente estimulan la trombopoyesis sin provocar la remisión de la enfermedad, y suponen un aumento del riesgo trombótico. Debe vigilarse durante su tratamiento la función hepática.
     El primero de ellos se administra por vía subcutánea con periodicidad semanal, mientras que el segundo, es de administración oral diaria.
   - Otros tratamientos en monoterapia o en combinación: azatioprima, ciclosporina, danazol, ciclofosfamida, vincristina, etc.

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

En situaciones de riesgo vital con hemorragias del sistema nervioso central (SNC) u otras hemorragias que comprometan la vida del paciente, se pueden considerar también, las siguientes opciones, preferentemente de forma combinada:

- La transfusión de plaquetas (a doble o triple dosis de la habitual) para mantener recuentos >50 x 10^9/L, puede ser una opción a valorar en pacientes no esplenectomizados en situaciones excepcionales.
- Metilprednisolona: bolus de 30 mg/kg/día, en perfusión iv, máximo 1 g/día durante tres días.
- Inmunoglobulinas iv a dosis de 1 g/kg/día durante dos días o gammaglobulina anti-D a dosis de 75 mcg/kg, en dosis única (exclusivamente en pacientes Rh positivos que no hayan sido esplenectomizados).
- La esplenectomía de urgencia y el uso de factor VIIa recombinante pueden ser opciones a considerar ante hemorragias de riesgo vital o previamente a realizar una craneotomía.
  - En situaciones con riesgo especial, TCE, politraumatizados y cirugía urgente.
    Administrar inmnoglobulinas iv: 0,8-1 g/kg si plaquetas <50 x 10^9/L y plaquetas si recuento <10 x 10^9/L.
  - En casos de cirugía programada, se debe valorar el riesgo hemorrágico según intervención. Se aconseja la administración

de IgIV 0,8-1 g/kg, si el recuento de plaquetas es inferior a 50 x 10^9/L.
- En la esplenectomia programada, se debe administrar IgIV 0,8-1 g/kg si el recuento es inferior a 20 x 10^9/L, y efectuar pinzamiento precoz de la arteria esplénica.

PTI durante el embarazo. Manejo del neonato

Los recuentos plaquetarios o la clínica hemorrágica de la madre no se correlacionan con el desarrollo de trombocitopenia neonatal; por tanto, y ante la imposibilidad de predecir la trombocitopenia en el recién nacido, deben evitarse los procedimientos invasivos, tales como: la obtención de muestras de sangre del cuero cabelludo, la cordocentesis y los partos instrumentados.

Los mayores descensos de plaquetas en los niños se observan a las primeras 48 horas de vida, por lo que deben efectuarse hemogramas seriados durante los primeros siete días de vida. En los neonatos con clínica hemorrágica o cifras de plaquetas <20 x 109/L, la administración de una única dosis de IgIV (1 g/kg) produce una rápida respuesta.

Se recomienda realizar una ecografía transcraneal en todo neonato con una plaquetopenia grave para excluir tempranamente sangrado asintomático deL SNC.

Evolución y seguimiento

El seguimiento debe individualizarse. En pacientes sin tratamiento activo, se recomienda un hemograma cada 3-6 meses, y programas de educación para que consulten en caso de hemorragia, cirugía o procedimiento invasivo y gestación.

Recomendaciones generales para pacientes con PTI

Los síntomas derivados de la PTI junto con la ansiedad o el miedo a las hemorragias condicionan un gran impacto en la calidad de vida de los pacientes con PTI. Además, hay que sumar los efectos secundarios de los tratamientos. Los niños con PTI pueden verse aislados si existen restricciones en su estilo de vida y, en adultos, se puede afectar notablemente su productividad laboral.

Con los tratamientos actuales para la enfermedad y la toma de precauciones, la PTI es ampliamente manejable (Tabla V).

Tabla V. Recomendaciones generales para los pacientes con PTI

Actividades	Pueden realizar la mayoría de las actividades: - Evitar actividades con alto riesgo de heridas y/o hemorragia, en particular en cabeza y cuello (p. ej., deportes de contacto, como fútbol, rugby o boxeo) - Si cuchillos o utensilios cortantes, usar guantes - Usar vestimenta protectora (cascos, rodilleras, coderas, etc.) - Poner superficies suaves en las áreas de juego para los niños - Es aconsejable que los niños lleven brazaletes, placas o tarjetas de información, en caso de emergencia
Medicación	Evitar inyecciones intramusculares y fármacos que aumenten el riesgo de hemorragia: - Antiagregantes plaquetarios: aspirina y derivados, antihistamínicos etc. - Anticoagulantes: acenocumarol, warfarina, etc. - Antiinflamatorios: ibuprofeno, naproxeno, etc.[a]
Higiene personal	- Utilizar un cepillo de dientes suave - Evitar seda dental cuando el recuento de plaquetas sea <50 x 10^9/L - Consultar al dentista regularmente para evitar sangrado de encías y/o enfermedades de las encías - Usar una maquinilla eléctrica en lugar de una navaja o cuchilla para afeitarse
Viajes	- Hacer un seguro de viaje adecuado - En adultos, si se viaja en avión: • Seguir ejercicios recomendados durante el vuelo, para prevenir la trombosis venosa profunda • Usar medias de apoyo • Evitar alcohol y beber mucha agua
Esplenectomizado	- Vacunación antineumocócica, antimeningocócica y frente a H. Influenzae tipo b - Penicilina oral diaria o amoxicilina hasta un mínimo de 2 años tras la intervención - Si fiebre, acudir al centro hospitalario más cercano - Evitar viajar a zonas endémicas de paludismo (puede ser muy grave) o realizar la profilaxis estricta
Alimentación	- Evitar alcohol, alimentos ricos en quinina - Beber abundante agua y alimentación rica en fibra
Procedimiento dental o quirúrgico	- Consultar siempre al hematólogo - Seguir las recomendaciones de nivel mínimo de plaquetas según procedimiento[b] - Puede utilizarse ácido tranexámico para prevenir sangrado excesivo
Otros	Menstruación prolongada: consulta Ginecología (valorar asociar acetato de medroxiprogesterona). Pueden usarse antifibrinolíticos

Observaciones:
a. Usar medicamentos que contienen acetaminofeno o paracetamol para el dolor y la fiebre. Si aspirina, AINE, acenocumarol u otros antitrombóticos son esenciales; mantener recuento de plaquetas >40 x 109/L.
b. Dental (>20 x 109/L), cirugía mayor (>80 x 109/L), neurocirugía (>100 x 109/L).

Calidad de vida en el paciente con PTI

La trombopenia inmune primaria (PTI) es una patología muy heterogénea en cuanto a su forma de presentación y a sus manifestaciones clínicas, y que incide de forma muy diversa en la calidad de vida (CV) de los individuos que la padecen. Los principales factores implicados en dicha calidad de vida son:

- **Factores relacionados con la enfermedad:** episodios hemorrágicos, recuento plaquetario, astenia, ingresos/visitas hospitalarias, edad, duración de la PTI (aguda *vs* crónica), limitación de la actividad física, efectos psíquicos (miedo).
- **Factores relacionados con el tratamiento**: administración del tratamiento, eficacia del tratamiento, efectos psíquicos/físicos del tratamiento, complicaciones infecciosas, hiperglucemia, riesgo tromboembolismo, esplenectomía, vía de administración.

Para la valoración de la CV en PTI se han empleado dos tipos de escalas, unas específicas para PTI y otras generales de salud que se han aplicado a este tipo de pacientes. Hay dos herramientas pediátricas de investigación cualitativa que valoran la calidad de vida: ***The Kids ITP Tools*** **(KIT) y el** ***ITP-quality of life*****.** Evalúan aspectos psicológicos, emocionales y de salud física relacionados con la calidad de vida de los pacientes con PTI. La *Kids ITP Tools* está compuesta por 3 cuestionarios validados: *Child self-report*, con preguntas dirigidas al niño; *parent proxy report* cuestionario, realizado a los padres sobre la calidad de vida del niño; y el *parent impact report,* que evalúa el impacto que tiene la enfermedad del hijo en sus padres.

Funciones del pediatra de Atención Primaria

El diagnóstico diferencial de los cuadros purpúricos durante la infancia incluye múltiples procesos de etiopatogenia muy diversa, entre los cuales se puede encontrar patología de gravedad, como: neoplasias, infecciones severas o malos tratos. Desde el punto de vista de la Atención Primaria, interesa incidir, especialmente, en el diagnóstico diferencial que plantea, partiendo de la anamnesis y de la exploración física, así como en la adecuada gestión y derivación del caso.

En el seguimiento y control evolutivo de los pacientes diagnosticados de PTI, el pediatra de Atención Primaria debe:

- Favorecer la adherencia terapéutica de estos pacientes y monitorizar los efectos adversos de los tratamientos empleados, colaborando en la realización de controles analíticos periódicos.
- Se debe tener precaución y administrar, solo en caso necesario, fármacos que puedan alterar la agregación plaquetaria (antihistamínicos, antiinflamatorios no esteroideos) prescribiendo como analgésico/antitérmico preferentemente paracetamol.
- Asegurar el cumplimiento del calendario vacunal de estos pacientes, prestando especial atención a la vacunación frente al neumococo, meningococo, H. influenzae, varicela, triple vírica y gripe. Realizar la vacunación preventiva y de recuerdo recomendada si se realiza una esplenectomía.
- Si se viaja al extranjero, asegurar que las inmunizaciones están actualizadas.
- Explicar cómo se monitorizan los signos y síntomas de niveles bajos de plaquetas.
- Clarificar cuándo es necesario buscar ayuda médica.
- Animar a los pacientes a unirse a grupos de apoyo.

Bibliografía

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

1.** Vieria RL. Rash-Petechiae and purpura. En: Fleisher GR, Ludwig S (eds). Textbook of Pediatric Emergency Medicine. 6th revised editon. Chapter 65. Lippincott Willians & Wilkins; 2010. p. 532-9.

2.** Scott Nelson JP, Montgomery RR. Enfermedades de las plaquetas y de los vasos sanguíneos. En: Kliegman RM, Behrman RE, Jennon HB, Stanton BF eds. Tratado de Pediatría Nelson 18ª ed. Cap. 484. p. 2081-9.

3.*** Amigo Bello MC. Fisiopatología y trastornos de la coagulación. Pediatría integral. 2008; XII: 469-80.

4.*** Menéndez Suso JJ, Lodoso Torrecilla B, Plaza López de Sabando D. Púrpura en urgencias. Decisiones en urgencias pediátricas. Ergon; 2010. p. 606-13.

5. *** García Hernández B, González Martínez B. Trastornos de la hemostasia y la coagulación. En: García –Sicilia López J (ed). Manual práctico de Pediatría en Atención Primaria. 2ª edición Madrid. Publimed., 2013. p. 843-53.

6. *** Asenjo Torner E, Cela de Julián E. Petequias. Púrpuras. Hematomas. En: Míguez Navarro MC (ed). Síntomas y signos guía en Urgencias Pediátricas. Madrid: Ediciones Ergon; 2016. p. 534-39.

7. *** Ares Álvarez J, Plaza Almeida J, García Suárez A. Exantemas purpúrico-petequiales. Guía de Algoritmos en Pediatría de Atención Primaria. AEPap. Lúa Ediciones. 2016.

8.*** Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, 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.

9.** Stasi R. Immune thrombocytopenia: pathophysiologic and clinical update. SemnThromb Hemost. 2012; 38: 454-62.

10. *** Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood. 2010; 115: 168-86.

11.*** Neunert C, Lim W, Crowther M, et al. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. Blood. 2011; 117: 4190-207.

12.*** Neunert CE, Buchanan GR, Imbach P, et al. Bleeding manifestations and management of children with persistent and chronic immune thrombocytopenia: data from the Intercontinental Cooperative ITP Study Group (ICIS). Blood. 2013; 121: 4457-62.

13.*** Monteagudo E, Fernández-Delgado R, Sastre A, et al., 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: 414.e1-e8.

14.*** Sanz MA, Vicente V, Fernández A, et al. Diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la trombocitopenia inmune primaria. Conferencia de consenso. Med Clin. 2012; 138: 261.e17.

15.*** Aguilar Franco C, Aguilera Sanz C, Alberca I, et al., en representación de

la Sociedad Castellano-Leonesa de Hematología y Hemoterapia. Guía de práctica clínica para la PTI en Castilla y León. Documento de Consenso. Madrid: You & US. S.A. 2014.

Bibliografía recomendada

– García Hernández B, González Martínez B. Trastornos de la hemostasia y la coagulación. En: García –Sicilia López J (ed). Manual práctico de Pediatría en Atención Primaria. 2ª edición Madrid. Publimed., 2013. p. 843-53.

Manual práctico de ayuda en el manejo básico de las principales patologías pediátricas en Atención Primaria.

– Ares Álvarez J, Plaza Almeida J, García Suárez A. Exantemas purpúrico-petequiales. Guía de Algoritmos en Pediatría de Atención Primaria. AEPap. Lúa Ediciones. 2016.

Instrumento de ayuda en la toma de decisiones para el pediatra de Atención Primaria.

– Asenjo Torner E, Cela de Julián E. Petequias. Púrpuras. Hematomas. En: Míguez Navarro MC (ed). Síntomas y signos guía en Urgencias Pediátricas. Madrid: Ediciones Ergon; 2016. p. 534-39.

Herramienta práctica en las Urgencias y centros de Atención Primaria.

– Aguilar Franco C, Aguilera Sanz C, Alberca I, et al., en representación de la Sociedad Castellano-Leonesa de Hematología y Hemoterapia. Guía de práctica clínica para la PTI en Castilla y León. Documento de Consenso. Madrid: You & US. S.A. 2014.

Guía de práctica clínica para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la Trombocitopenia Inmune Primaria (PTI) en Castilla y León.

– Monteagudo E, Fernández-Delgado R, Sastre A, et al., 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: 414.e1-e8.

Documento de referencia del Grupo de Trabajo de la PTI de la Sociedad Española de Hematología y Oncología pediátricas, sobre las recomendaciones protocolizadas para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad.

– Sanz MA, Vicente V, Fernández A, et al. Diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la trombocitopenia inmune primaria. Conferencia de consenso. Med Clin. 2012; 138: 261.e17.

Guía que trata de actualizar y adaptar a España las recomendaciones de los documentos de consenso internacional.

Caso clínico

Niña de 6 años que acude a su pediatra por presentar, desde hace 24 horas, lesiones purpúricas en cara, tronco y extremidades. Refieren los padres que previamente se encontraba bien, no presentando fiebre ni otros síntomas sugestivos de enfermedad. Unos días antes había presentado leve epistaxis que se había resuelto con medidas de presión local. Tampoco refieren antecedentes traumáticos previos. Hace una semana presentó fiebre asociada a exantema en cara y tronco que se resolvió en 48 horas sin tratamiento. Es derivada a su Hospital de referencia para su valoración.

Antecedentes personales y familiares

Única hija de un matrimonio sano sin antecedentes de consanguinidad. Embarazo, parto y periodo neonatal normales. Crecimiento y desarrollo normal. Calendario vacunal completo. No presenta antecedentes personales de interés. Tampoco refieren antecedentes familiares de enfermedades hematológicas, malformaciones, sordera, alteraciones óseas o articulares.

Exploración física al ingreso

Presenta aceptable estado general, coloración normal de piel y mucosas, petequias y alguna lesión purpúrica en cara, tronco y extremidades. No signos de hemorragia en otra localización. No se palpan adenopatías. Auscultación cardiopulmonar normal. Abdomen normal, no se palpan masas ni hepatoesplenomegalia. Genitales normales. Faringe normal. Otoscopia normal. Exploración articular y neurológica normal. Peso y talla en percentil: 25-50. Temperatura: 36,8°C axilar. Tensión arterial: 11/6.

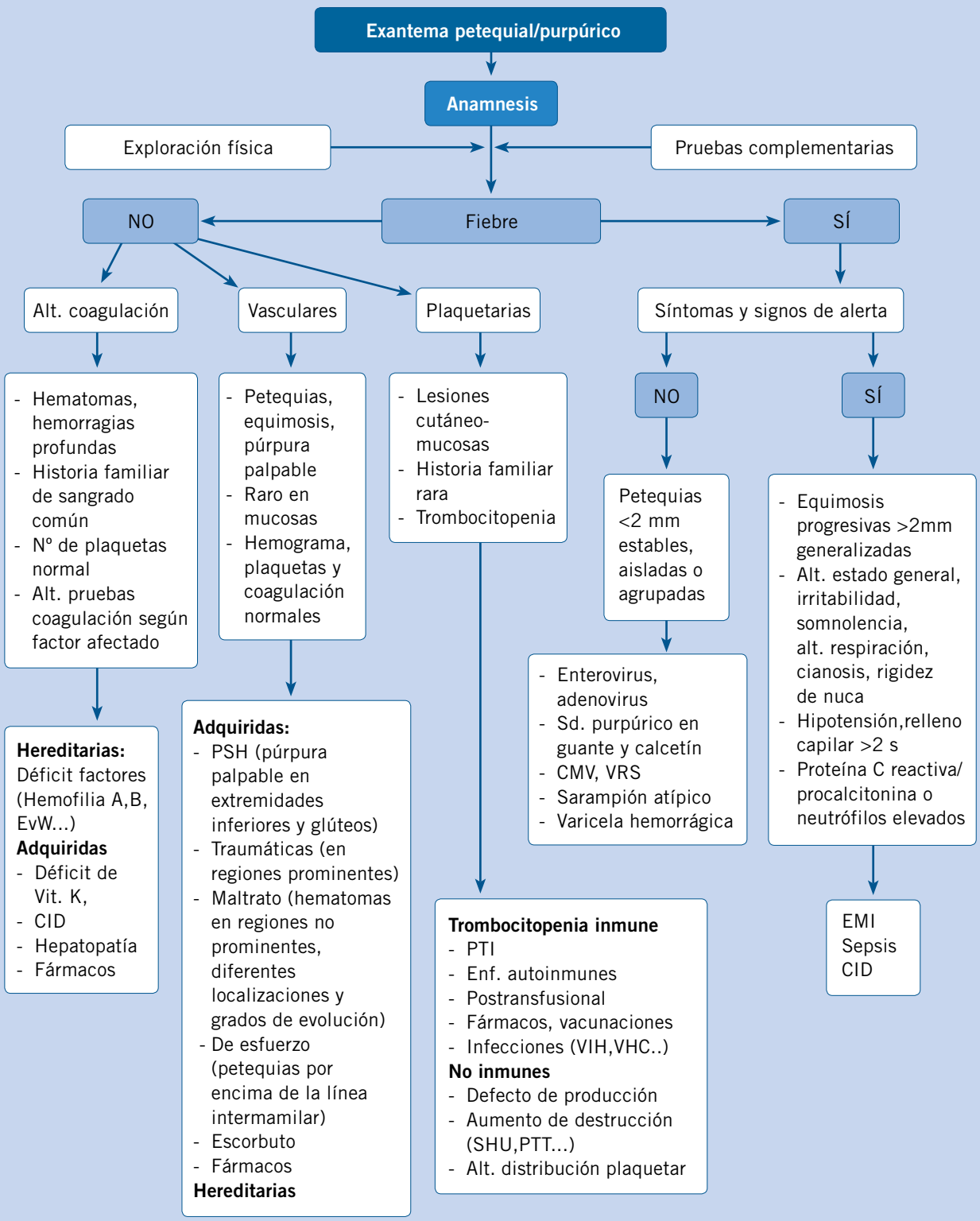
Exámenes complementarios

A su llegada al hospital, se inicia estudio analítico, mostrando una plaquetopenia de 14.000 µ/L con serie roja y leucocitos normales. Se decide ingreso para completar estudio, decidiendo, como actitud terapéutica, la observación con estrecha vigilancia clínica y del recuento de plaquetas. Se realiza frotis de sangre periférica, que muestra plaquetas escasas, alguna de tamaño grande, no apreciándose fórmulas inmaduras. Se solicitan, asimismo: bioquímica, hemostasia y sedimento de orina, que resultan normales, serología de virus IgG, positiva a parvovirus B19, Hepatitis B, C, CMV y VIH negativas. Test de Coombs directo: negativo. Pruebas de coagulación: normal, tiempo de hemorragia: normal. Inmunoglobulinas: normales.

Evolución

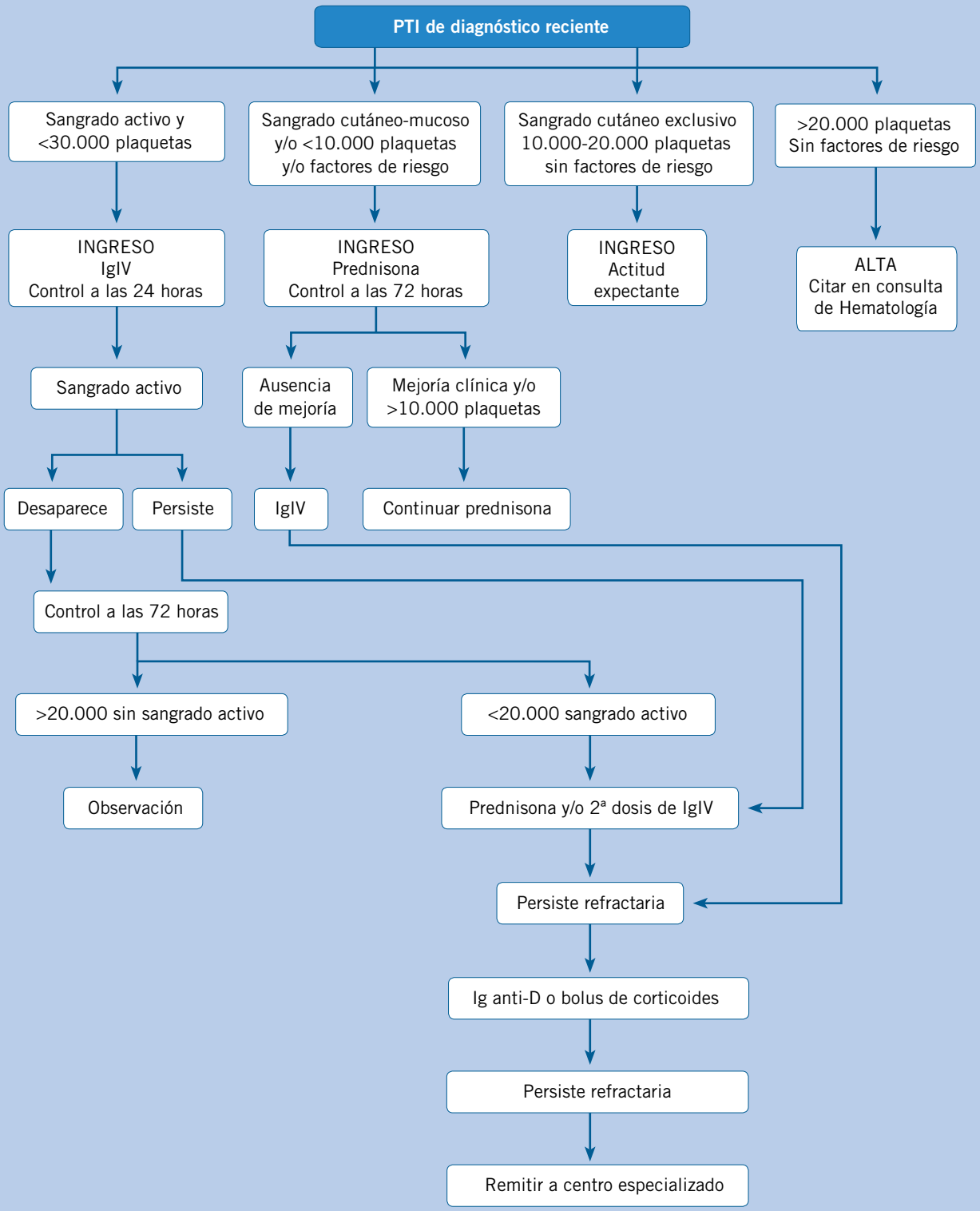
Con el diagnóstico de trombocitopenia inmune primaria post-infecciosa se observa evolución. A las 24 horas del ingreso, aumentan las lesiones hemorrágicas cutáneas haciéndose más extensas y grandes, presentando gingivorragia y hematuria en orina. El contaje plaquetario realizado en ese momento es de 7.000 µ/L, por lo que se decide tratamiento con inmunoglobulina iv, 0,8 g por kg de peso. A las 24 horas, no se evidencia signos de sangrado en mucosas, con un contaje plaquetar de 20.000 µ/L. Se mantiene estable durante los siguientes días de su ingreso, siendo dada de alta a los 7 días con una cifra de plaquetas de 70.000 µ/L. Se dan indicaciones de vigilancia domiciliaria ante el inicio de nuevos signos de sangrado, limitando su actividad física y evitando fármacos que alteren la función plaquetaria. Se realiza seguimiento periódico en su Centro de Salud y en el servicio de Hematología del Hospital durante los siguientes meses, no presentando nuevos síntomas de sangrado y con ascenso progresivo del número de plaquetas, siendo a los 6 meses de 120.000 µ/L.

Algoritmo 1. Diagnóstico diferencial de las lesiones purpúricas



EMI: enfermedad meningocócica invasiva; PSH: púrpura de Schölein-Henoch; PTI: púrpura trombopénica idiopática; PTT: púrpura trombótica trombocitopénica; SHU: síndrome hemolítico urémico; Alt.: alteración; Enf.: enfermedad/es; CID: coagulación intravascular diseminada; VIH: virus inmunodeficiencia humana; VHC: virus de la hepatitis C; CMV: citomegalovirus; VRS: virus respiratorio sincitial; EvW: enfermedad von Willebrand; Vit.: vitamina; Sd.: síndrome.

Algoritmo 2.Tratamiento de la PTI de diagnóstico reciente



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

Cuestionario de Acreditación

A continuación, se expone el cuestionario de acreditación con las preguntas de este tema de Pediatría Integral, que deberá contestar "on line" a través de la web: www.sepeap.org.
Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 85% de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".

Púrpuras. Tromboctopenia inmune primaria

33. Señale cuál de las siguientes manifestaciones hemorrágicas NO son frecuentes en las púrpuras trombocitopénicas:

a. Menorragias.
b. Petequias.
c. Hemartros.
d. Epixtasis.
e. Gingivorragias.

34. De las siguientes manifestaciones clínicas, señale CUÁLES pueden indicar una púrpura trombocitopenica secundaria:

a. Fiebre.
b. Hepatoesplenomegalia.
c. Afectación articular.
d. Adenopatías.
e. Todas las anteriores.

35. Señale cuál de las siguientes pruebas NO está indicado solicitar en el estudio básico ante la sospecha de una trombocitopenia inmune primaria:

a. Hemograma.
b. Pruebas de coagulación.
c. Frotis sanguíneo.
d. Anticuerpos antiplaquetares.
e. Proteinograma con inmunoglobulinas.

36. Con respecto a los criterios para solicitar un medulograma en pacientes con sospecha de PTI, señale la respuesta FALSA:

a. Se solicitará a todos los niños en los que se sospeche una PTI.
b. Niños con clínica atípica (dolores óseos, fiebre, adenopatías, hepatoesplenomegalia).
c. Presencia de anemia en ausencia de sangrado y/o leucopenia.
d. Pacientes refractarios.
e. Previo a la esplenectomía.

37. Entre los tratamientos de primera línea en los pacientes con PTI, se encuentra:

a. Rituximab.
b. Prednisona.
c. Romiplostim.
d. Inmunoglobulina intravenosa.
e. b y d son correctas.

Caso clínico

38. En el caso clínico referido, ¿QUÉ datos sugieren el diagnóstico de PTI?

a. Ausencia de antecedentes familiares de interés.
b. No asociar signos que sugieran patología de base (adenopatías, hepatoesplenomegalia, fiebre).
c. No presentar antecedentes patológicos.
d. Presentar plaquetopenia aislada sin otras alteraciones en la analítica.
e. Todas son correctas.

39. ¿Qué PRUEBA hay que realizar siempre para descartar una pseudotrombocitopenia?

a. Medulograma.
b. Determinación de anticuerpos antiplaquetares.
c. Perfil tiroideo (anticuerpos antitiroideos y función tiroidea).
d. Frotis sanguíneo.
e. Poblaciones linfocitarias.

40. En su opinión, ¿CUÁL sería el tratamiento de segunda línea indicado ante manifestaciones hemorrágicas recurrentes con cifras bajas de plaquetas?

a. Rituximab.
b. Esplenectomia.
c. Dexametasona.
d. Rituximab.
e. Ciclosporina.

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; XVI(5): 413.e1-413.e6

Interpretación del hemograma

Introducción

El hemograma, con todos sus parámetros, que se analizan según su normalidad o patología, pueden detectar posibles trastornos que ayudaran 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. Plantearemos 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.

La repetición de pruebas se debería limitar a los casos con curso clínico incierto. En aquellos que requieren un seguimiento se deberá realizar con el intervalo suficiente para que pueda ayudar en la toma de decisiones.

Los analizadores automáticos permiten cuantificar, con un elevado grado de fiabilidad, los principales parámetros hematológicos: recuento celular de hematíes, leucocitos y plaquetas, concentración de hemoglobina y los índices eritrocitarios de Wintrobe (volumen corpuscular medio, hemoglobina corpuscular media y concentración de hemoglobina corpuscular media).

Gracias a los analizadores, se ha reducido el número de fórmulas realizadas manualmente; sin embargo, el ojo humano sigue siendo imprescindible para detectar una buena parte de las alteraciones morfológicas que aparecen al observar una extensión de sangre periférica[1].

Interpretación de la coagulación

Introducción

La función del sistema hemostático es mantener la sangre fluida en los vasos y detener la hemorragia, cuando existe lesión vascular, mediante la formación de un coágulo. Al romperse un vaso, se activan múltiples factores de coagulación, siendo el resultado la formación de un complejo de sustancias activadoras de la protrombina. Éstas catalizan la conversión de protrombina a trombina. La trombina actúa como enzima, convirtiendo el fibrinógeno en mayas de fibrina que atrapan plaquetas, células sanguíneas y plasma, formando el coágulo[4].

La activación de la coagulación se produce por la vía extrínseca con el daño tisular y la vía intrínseca actúa al afectarse la pared del vaso sanguíneo (Fig. 4).

La hemorragia es un fenómeno relativamente frecuente en la infancia, por lo que es necesaria una buena historia clínica para diferenciar aquellas banales propias de la edad, de aquellas que pueden esconder un trastorno de la coagulación. Su cribaje estará indicado en: presencia de sangrado con signos de alerta (Tabla IV), previo a cirugía y en niños asintomáticos con historia familiar de trastorno de la coagulación[5].

Recibido: junio de 2012

Disponible en Internet desde el 30 de julio de 2012

El texto completo únicamente está disponible en: **www.pediatriaintegral.es** del **año 2012**; XVI(5): 413.e1-413.e6

El Rincón del Residente

Coordinadores: E. Pérez Costa, D. Rodríguez Álvarez, E. Ballesteros Moya, F. Campillo i López,
Residentes de Pediatría del Hospital 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 e imágenes clínicas entre otras. ¡Envíanos tu caso! Normas de publicación en www.sepeap.org*

caso clínico interactivo
www.sepeap.org

Caso clínico MIR. Haz tu diagnóstico

Fiebre y tumefacción cervical dolorosa tras picadura de garrapata

F. Campayo Losa*, J. Almendros Vidal*, A.L. Leandro Fonseca*, J. M. Olmos García**

***Residente de Pediatría. **Adjunto de Pediatría.**
Servicio de Pediatría. Hospital Virgen de los Lirios. Alcoy

Resumen

Las picaduras de garrapata son un motivo relativamente frecuente de consulta en Pediatría; estas pueden ser vectores de numerosas enfermedades infecciosas. Es importante conocer las manifestaciones clínicas y el tratamiento de las enfermedades transmitidas por garrapatas más frecuentes en nuestro medio.

Abstract

Tick bites are relatively common cause of pediatric visit; ticks may be vectors of numerous infectious diseases. It is important to know the clinical manifestations and treatment of the more common tick-borne disease in our area.

Caso clínico 1

Niña de 5 años, sin antecedentes de interés, que consulta por fiebre (hasta 39ºC) de 6 días de evolución y tumefacción cervical izquierda dolorosa. Dos días antes del inicio de la clínica, los padres retiraron una garrapata adherida al cuero cabelludo en la región occipital izquierda. Se encontraba en tratamiento con cefixima oral desde el inicio de la clínica por sospecha de sobreinfección bacteriana sin respuesta al tratamiento antibiótico.

En la exploración física, presenta en región occipital izquierda, una placa eritematosa de 1 cm de diámetro con una escara central, palpándose en región laterocervical ipsilateral adenopatías móviles y dolorosas. El resto de la exploración es normal, sin presentar exantema cutáneo. Se

Figura 1. Placa de 1 cm de diámetro, con escara necrótica central tras picadura de garrapata.

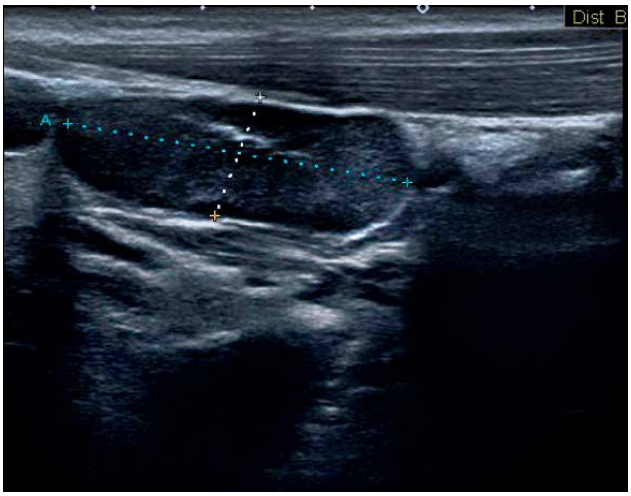


Figura 2. Ecografía cervical. Adenopatía de 3,2 x 1,2 cm, de características inflamatorias y no abcesificada.

realiza bioquímica y hemograma con resultados normales, sin elevación de reactantes de fase aguda.

Caso clínico 2

Niña de 4 años, sin antecedentes de interés, que consulta por tumefacción cervical izquierda dolorosa y fiebre (38ºC), de pocas horas de evolución. El día anterior, tras quejarse de dolor a nivel occipital, lo padres observaron una garrapata en cuero cabelludo que retiraron manualmente. Tres días antes, la niña había estado en una zona rural en contacto con animales.

En la exploración física, se observa sobre la zona de picadura de la garrapata, en región parietoccipital izquierda, una placa eritematosa de 1 cm de diámetro con escara central (Fig. 1), tumefacción cervical ipsilateral dolorosa, sin exantemas, siendo el resto de exploración normal. Se realiza hemograma y bioquímica con resultado normal, sin elevación de reactantes de fase aguda, y ecografía cervical, que muestra adenopatías de características inflamatorias, de predominio en región laterocervical izquierda, no abcesificadas, siendo la mayor de 3,2 x 1,2 cm (Fig. 2).

1. **¿Cuál es la sospecha diagnóstica en ambas pacientes?**
   a. Enfermedad de Lyme.
   b. Fiebre Q.
   c. Fiebre botonosa mediterránea.
   d. Linfadenopatía transmitida por garrapata (TIBOLA).
   e. Picadura de garrapata sobreinfectada.

2. **¿Cuál es el agente etiológico más probable?**
   a. *Borrelia burdorferi.*
   b. *Coxiella burnetii.*
   c. *Rickettsia conorii.*
   d. *Rickettsia slovaca.*
   e. *Staphylococcus aereus.*

3. **¿Qué tratamiento pautarías?**
   a. Tratamiento sintomático y mupirocina tópica durante 7 días.
   b. Doxiciclina v.o. 5 mg/kg/día durante 2 días.
   c. Amoxicilina-clavulánico v.o. 80 mg/kg/día durante 15 días.
   d. Cefotaxima i.v. 150 mg/kg/día durante 7 días.
   e. Doxiciclina v.o. 5 mg/kg/día durante 15 días.

Evolución

En ambos casos, se sospechó un cuadro de linfadenopatía transmitida por garrapata o TIBOLA (de su acrónimo inglés *Tick-Borne Lymphadenopathy*). Se pautó tratamiento con doxiciclina oral (5 mg/kg/día cada 12 horas) en una pauta corta de 2 días. Ambas pacientes quedaron afebriles en las primeras 24 horas, con disminución progresiva de la adenitis cervical hasta quedar asintomáticas. Se realizó serología al diagnóstico y a las 6 semanas, en ambos casos, frente a *Rickettsia conorii* y *Borrelia burdorferi* (únicas serologías disponibles en nuestra área) con resultado negativo.

Discusión

Las picaduras de garrapata son un motivo relativamente frecuente de consulta, tanto en Atención Primaria como en Urgencias. En el caso de que la garrapata esté todavía adherida al niño, es importante extraerla de forma segura; para ello, la técnica recomendada es la extracción mediante pinzas, sujetando la garrapata firmemente, pero sin aplastarla, y realizando una tracción continua hasta su extracción (Fig. 3)[1]. Hay que evitar y desaconsejar otros métodos "tradicionales", como: quemar la garrapata con cigarrillos, ahogarla con vaselina, gasolina u otros líquidos...; ya que estos métodos, además de ser peligrosos para el paciente, aumentan el riesgo de salivación e inoculación de agentes patógenos[2].

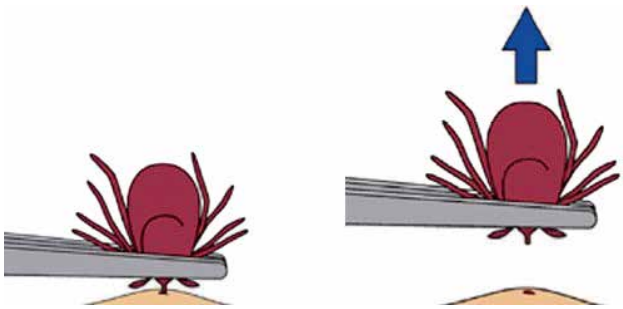


Figura 3. Técnica para extracción de garrapata de forma segura, imagen obtenida de: www.cdc.gov/ticks/removing_a_tick.html.

En la actualidad, se desaconseja la profilaxis antibiótica tras una picadura de garrapata, ya que en nuestro medio, el riesgo de zoonosis es bajo[3] (en áreas endémicas, la profilaxis antibiótica si ha resultado eficaz para prevenir enfermedades transmitidas por garrapatas[4]). En estos casos, es importante explicar a las familias los signos y síntomas de alarma (fiebre, adenitis, exantemas...), que deben hacer volver a consultar.

Dentro de las numerosas zoonosis cuyo vector es la garrapata, es importante conocer las manifestaciones de aquellas que son más frecuentes en nuestro país. Entre estas, destaca la linfadenopatía transmitida por garrapata o TIBOLA, que fue descrita por primera vez en 1997[5], y cuya incidencia está en aumento desde entonces, describiéndose casos en toda Europa, aunque es en España, Francia y Hungría donde más casos se han reportado[6]. Esta entidad se engloba dentro del grupo de enfermedades conocidas como Fiebres Manchadas ocasionadas por bacterias del genero Rickettsia (cocobacilos gram negativos intracelulares) y transmitidas por garrapatas. El agente principal aislado, en estos casos, es la *Rickettsia slovaca*, si bien, se han aislado otros patógenos, como *Rickettsia raoultii, Rickettsia rioja* y otras bacterias, en pacientes con la misma clínica[7]. Los vectores son las garrapatas del género Dermacentor (*Dermacentor marginatus* en los países mediterráneos, y *Dermacentor reticularis* en el Centro y Este de Europa). En los últimos años, TIBOLA, que también se conoce como DEBONEL *(Dermacentor-borne necrosis erythema Lymphadenopathy)* o SENLAT *(Scalp eschar with neck lymphadenopathy after a tick bite),* tiene una incidencia mayor que la fiebre botonosa mediterránea (FBM)[8]; rickettsiosis, con la que se establece el principal diagnóstico diferencial de TIBOLA. Es más frecuente en niños que en adultos, y en sexo femenino.

Tras la picadura de garrapata, existe un periodo de incubación hasta la aparición de la clínica que abarca desde pocas horas hasta 14 días. La manifestación clínica principal es la aparición de adenopatías inflamadas y dolorosas, que pueden llegar a abcesificarse en su evolución, en la región adyacente a la picadura, junto con febrícula o fiebre y, de forma menos frecuente, afectación del estado general con: cefalea, mialgia, astenia... En la exploración física, en la zona de picadura de la garrapata, nos encontraremos con una lesión eritematosa que puede estar plana o sobreelevada y en cuyo centro presenta una escara de coloración negruzca que se conoce como escara necrótica y que es patognomónica de las rickettsiosis transmitidas por garrapatas[6]. La escara necrótica se encontrará predominantemente en cuero cabelludo en el caso de TIBOLA, por lo que, en muchas ocasiones, los padres no serán conscientes de la picadura previa de garrapata; de ahí, la importancia de explorar el territorio de drenaje en los pacientes que consulten por linfadenitis.

El diagnóstico es clínico, y se debe establecer el diagnóstico diferencial con la FBM, causada por *R. conorii*. Las principales diferencias entre estos cuadros son, que a nivel epidemiológico TIBOLA predomina en primavera y en otoño, mientras que la FBM es más frecuente en verano; y a nivel clínico, la escara necrótica de la FBM está en las zonas de pliegues corporales, mientras que en TIBOLA la picadura se produce en cuero cabelludo la mayoría de las ocasiones; en la FBM las adenopatías no suelen ser dolorosas y aparece un exantema generalizado que afecta a palmas y plantas en la práctica totalidad de los casos, siendo rara la presencia de exantemas en cuadros de TIBOLA. La analítica sanguínea aporta poca información al diagnóstico, ya que no suelen existir alteraciones ni elevación significativa de los reactantes de fase aguda. El diagnóstico etiológico es complejo, y solo se obtiene en un 25-30% de los casos[6]. Se puede realizar serología específica frente a *R. slovaca* u otras rickettsias, observando la positivización en torno a las 4-6 semanas del cuadro clínico. También, es posible realizar la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de *R. slovaca* en el material necrótico de la escara o, incluso, en las secreciones de la garrapata si se ha conservado[7]. Existen pocos centros especializados en la detección de estos patógenos; de ahí, la dificultad para llegar al diagnóstico etiológico.

El tratamiento se debe indicar ante la sospecha clínica, sin esperar a la confirmación etiológica, siendo doxiciclina el antibiótico más eficaz y, por tanto, de elección frente a Rickettsias; administrado vía oral a 5 mg/kg/día cada 12 horas en una pauta corta de 24 o 48 horas para TIBOLA y FBM. Clásicamente, se ha evitado el uso de tetraciclinas en menores de 8 años por poder afectar a la pigmentación dental o, incluso, producir agenesia del esmalte dental en niños que no han finalizado la dentición; estos efectos se presentan en pacientes que reciben un tratamiento prolongado o varios ciclos con tetraciclinas, pero no se han observado en los tratamientos con doxiciclina administrada en pautas cortas usados para las Rickettsiosis, siendo segura su administración en menores de 8 años[9,10]. Como alternativa, se pueden emplear macrólidos orales, como: azitromicina (10 mg/kg/día) o claritromicina (15 mg/kg/día) durante 5 días. Los ß-lactámicos no son útiles frente a Ricketsias al ser bacterias intracelulares[6].

Para concluir, resaltamos la importancia de conocer el manejo de las picaduras de garrapata, así como las zoonosis que pueden causar más frecuentemente, haciendo especial hincapié en la linfadenopatía transmitida por garrapata o TIBOLA, ya que es una patología bastante desconocida, dificultando su diagnóstico, y cuya incidencia está aumento en los últimos años.

Respuestas correctas

Pregunta 1. *Respuesta correcta: d.* Linfadenopatía transmitida por garrapata (TIBOLA).

Comentario

La presencia de una escara necrótica en el cuero cabelludo tras la picadura de una garrapata, junto con adenopatías cervicales dolorosas, sin presencia de exantema, sirven para establecer la sospecha diagnóstica de linfadenopatía transmitida por garrapata o TIBOLA.

Pregunta 2. *Respuesta correcta: d.* Rickettsia slovaca.

Comentario

R. slovaca es la Rickettsia que produce TIBOLA más frecuentemente (también, se ha relacionado a otras Rickettsias, como *R. raoultii* o *R. rioja*). Sus vectores son las garrapatas del género Dermacentor, presentes en toda el área mediterránea.

Pregunta 3. *Respuesta correcta: b.* Doxiciclina v.o. 5 mg/kg/día durante 2 días.

Comentario

El tratamiento de elección cuando se sospecha TIBOLA, aun en niños pequeños que no han finalizado la dentición, es la doxiciclina en una pauta corta de 24 o 48 horas. Dada la corta duración del tratamiento, no existe riesgo de pigmentación dental ni otras alteraciones del esmalte.

Palabras clave

Linfadenopatía; Picadura; Garrapata; TIBOLA; Lymphadenopathy; Bite; Tick; TIBOLA.

Bibliografía

1. Ticks. Center for Diseases Control and Prevention (CDC). En: www.cdc.gov/ticks/index.html.
2. Las Heras Mosteiro J, Gonzalez Luna J. Actitud ante la picadura de garrapata. Medicina General. 2011; 140: 492-8.
3. Piñeiro Pérez R, Carabaño Aguado I. Manejo práctico de las picaduras de insecto en Atención Primaria. Rev Pediatr Aten Primaria. 2015; 17: 159-66.
4. Nadelman RB, Nowakowski J, Fish D, Falco RC, et al. Prophylaxis with Single-Dose Doxycycline for the Prevention of Lyme Disease after an Ixodes scapularis Tick Bite. NEJM. 2001; 345: 79-84.
5. Raoult D, Berbis P, Roux V, Xu W, Maurin M. A new tick-transmitted disease due to *Rickettsia slovaca*. Lancet. 1997; 35: 112-13.
6. Silva-Pinto A, Lurdes-Santos M, Sarmiento A. Tick-borne lymphadenopathy, an emerging disease. Ticks Tick Borne Dis. 2014; 5: 656-9.
7. Dubourg G, Socolovschi C, Del Giudice P, Fournier PE, Raoult D. Scalp eschar and neck lymphadenopathy after tick bite: an emergin sydrome with multiple causes. Eur J Clin Microbiol Infec Dis. 2014; 33: 1449-56.
8. Guerrero A, Gimeno F, Colomina J, Molina M, et al. Low incidence of Tick-Borne Rickettsiosis in a Spanish Mediterranean Area. Ann. N.Y. Acad. Sci. 2006; 1078: 200-2.
9. New researches for Doxycycline. Center for Diseases Control and Prevention (CDC). En: http://www.cdc.gov/rmsf/doxycycline.
10. Todd SR, Dahlgren FS, Traeger MS, Beltrán-Aguilar ED, et al. No visible dental staining in children treated with doxycycline for suspected Rocky Mountain Spotted Fever. J Pediatr. 2015; 166: 1246-51.

Caso clínico MIR. Haz tu diagnóstico

caso clínico interactivo
www.sepeap.org

Cefalea, proptosis y dolor ocular en paciente con antecedente catarral

M. Palomares Cardador*, P. Gacimartín Valle*, E. Urbaneja Rodríguez**, R. Garrote Molpeceres**

***Médico Residente de Pediatría. **Médico Adjunto de Pediatría.
Hospital Clínico Universitario de Valladolid

Resumen

Varón de 11 años que acude a Urgencias por cefalea fronto-nasal irradiada a región periorbitaria izquierda, dolor ocular y sensación de "tener salido el ojo izquierdo hacia fuera". Refiere antecedentes catarrales la semana previa. A la exploración, presenta tumefacción periorbitaria, ptosis palpebral y proptosis izquierdas con movilidad ocular reducida y dolorosa en ojo izquierdo. Presenta una analítica con leve aumento de PCR, sin otras alteraciones asociadas. Se decide realizar TAC craneal que confirma nuestro diagnóstico de sospecha.

Abstract

11 years old boy who came to Pediatric Emergencies with fronto-nasal headache radiating to left periorbital region, ocular pain and feeling of "having the left eye out." Cold symptoms in the previous week were refered. The examination revealed periorbital swelling, ptosis and left proptosis, painful and reduced mobility of left eye. He presents an analytical PCR with slight increase, with no other associated abnormalities. We were decided to perform cranial CT that confirmed our diagnosis of suspicion.

Caso clínico

Niño de 11 años que acude a Urgencias refiriendo, desde hace una semana, cefalea opresiva en región fronto-nasal irradiada a zona periorbitaria izquierda, que cede parcialmente con Paracetamol, dolor ocular con los movimientos de ojo izquierdo y, desde hace unas horas, nota "como si el ojo izquierdo estuviese salido hacia fuera". La semana previa presentó síntomas catarrales, en forma de tos irritativa y mucosidad, sin rinorrea franca, así como fiebre (temperatura máxima de 38,2ºC). No ambiente epidémico familiar.

Antecedentes personales: calendario vacunal actualizado (incluye: *Haemophilus Influenzae* y antineumocócica). No alergias conocidas. No ingresos, intervenciones quirúrgicas ni traumatismos previos. No antecedentes familiares de interés.

Exploración física: importante edema periorbitario izquierdo, con ptosis palpebral y proptosis ocular asociadas. Leve eritema en el surco nasogeniano izquierdo. Dolor a la palpación de senos maxilar izquierdo y frontal. Limitación y dolor con mirada forzada a la izquierda de dicho ojo. Orofaringe con moco espeso en *cavum*. Microadenopatías laterocervicales no dolorosas y blandas. Signos meníngeos negativos. Resto de exploración: normal.

Pruebas complementarias: analítica sanguínea con series roja, blanca y plaquetaria sin alteraciones. Bioquímica normal. PCR: 13,6 mg/L. Se realizó TC craneal que confirmó el diagnóstico de sospecha (Figs. 1-3):

1. **¿Cuál es su diagnóstico?**
   a. Celulitis preseptal con sinusitis maxilo-etmoidal.
   b. Angiofibroma juvenil.
   c. Celulitis orbitaria con sinusitis maxilo-etmoidal.
   d. Tumor intraocular.
   e. Neuritis óptica.

Figura 1.

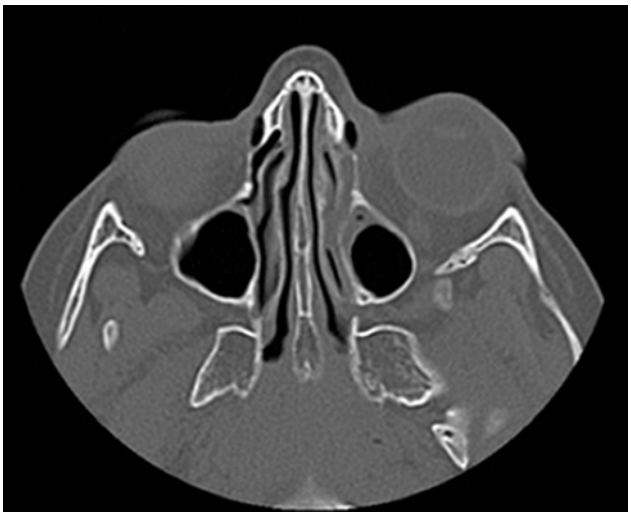


Figura 2.

Figura 3.

2. ¿Qué actitud terapéutica es la más adecuada en este caso?

a. Antibioterapia oral durante 10 días.
b. Antibioterapia oral y revisión en 48 horas y, si no existe mejoría, valorar ingreso hospitalario.
c. Ingreso hospitalario para antibioterapia endovenosa precoz.
d. Antiinflamatorios y descongestivo nasal.
e. Derivar a consulta de Neurología Pediátrica.

3. ¿Cuál es la complicación más frecuentemente asociada?

a. Absceso subperióstico.
b. Metástasis.
c. Esclerosis múltiple.
d. Ceguera.
e. Parálisis del nervio oculomotor común.

Discusión

El caso presentado corresponde a una celulitis postseptal u orbitaria (CO). Se trata de una infección que afecta al contenido de la órbita, incluyendo grasa periorbitaria y musculatura extraocular, que no debe ser confundida con la celulitis preseptal (CP) o periorbitaria. La clasificación de estas dos entidades se basa en la extensión anatómica del proceso inflamatorio en relación al septo orbitario, tratándose ambas de procesos patogénicamente diferentes.

La CP y la CO son mucho más frecuentes en edad pediátrica que en adultos. Mientras que la CP es típica de menores de 5 años, la CO tiende a afectar a niños de mayor edad[1]. Suele afectar más a varones, especialmente en invierno, cuando aumentan las infecciones respiratorias y complicaciones de las mismas[2].

La CP es secundaria generalmente a lesiones cutáneas superficiales (traumatismos, picaduras…) o de conjuntiva (conjuntivitis, dacrioadenitis…), produciendo una inflamación de tejidos blandos anterior al tabique orbitario. En cambio, la CO suele surgir como complicación por contigüidad de una sinusitis. La proximidad de los senos paranasales con la órbita y la existencia de un sistema de drenaje venoso carente de válvulas, facilitan la diseminación hematógena de microorganismos hacia la órbita en caso de infección[2]. La sinusitis etmoidal es la que con más frecuencia produce extensión a la órbita, al estar separado el seno etmoidal de la misma únicamente por la fina y dehiscente lámina papirácea.

Los gérmenes más frecuentemente implicados son *S. pneumoniae* y *S. aureus*. Las infecciones polimicrobianas suelen afectar, sobre todo, a niños mayores de 9 años. No obstante, es necesario destacar que la identificación del agente causal, en muchos casos, es difícil, debido al bajo rendimiento de los hemocultivos y al difícil abordaje de la zona para obtención de muestras biológicas. Las obtenidas en el acto quirúrgico son las más rentables, con cultivos positivos hasta en el 100% de los casos[2].

Los pacientes con CP y CO pueden presentar síntomas comunes, como inflamación y eritema palpebral y, en oca-

siones, existen, en ambos casos, antecedentes de síntomas respiratorios y elevación de temperatura, siendo fundamental establecer el diagnóstico diferencial entre las dos entidades, debido a sus diferentes complicaciones asociadas y pronóstico. La aparición de: quemosis, proptosis, movilidad ocular reducida y dolorosa, diplopia y disminución de la agudeza visual, son datos específicos de la CO. En cambio, en la CP, la infección es superficial y, por tanto, la agudeza visual y motilidad ocular extrínseca son normales y no existe proptosis ni dolor con los movimientos oculares.

La complicación más frecuente de la CO es el absceso subperióstico, que aparece en un 15-59% de casos según las series publicadas, seguida del absceso orbitario. También, se han descrito complicaciones intracraneales como: abscesos cerebrales, meningitis y tromboflebitis del seno cavernoso[3-4].

El diagnóstico de la CP es clínico y no precisa realización de pruebas de imagen[5]. En cambio, siempre que se sospeche una CO, será necesario realizar una prueba de imagen para delimitar la extensión de la enfermedad y conocer su origen. La tomografía computerizada (TAC) proporciona buenas imágenes de la órbita y su contenido, permitiendo valorar, además, los senos paranasales y la presencia de absceso subperióstico[6]. Siempre que puedan aparecer complicaciones intracraneales, deberá realizarse una resonancia magnética (RM).

Los criterios para solicitar estudio de imagen deben estar basados en la clínica. La presencia de cualquier síntoma que pueda indicar afectación orbitaria (proptosis, oftalmoplejía, dolor con movimientos oculares, diplopia, pérdida de visión…) o las dudas diagnósticas entre ambas entidades, justifican la realización de una TAC craneal. También, la ausencia de mejoría tras 24-48 horas desde el inicio de antibioterapia, los signos o síntomas de afectación del SNC, la imposibilidad de una adecuada valoración del paciente o afectación de niños menores de un año de edad, son datos que pueden orientar a la realización de una TAC craneal.

La CP leve-moderada suele tratarse en domicilio con antibioterapia oral con dosis altas de amoxicilina-clavulánico y, siempre, se deberá indicar control estrecho por pediatra a las 24-48 horas del inicio de la misma. La CO requiere siempre ingreso hospitalario e inicio rápido de tratamiento antibiótico intravenoso, debido a la posibilidad de complicaciones graves y potencialmente fatales. No existen estudios publicados que hayan evaluado la eficacia de diferentes pautas antibióticas para su tratamiento. El manejo empírico suele estar basado en el uso de cefotaxima + vancomicina, aunque si se sospecha la presencia de gérmenes anaerobios, se puede añadir metronidazol o clindamicina. En general, se recomienda mantener el tratamiento endovenoso hasta que se compruebe mejoría clínica, un mínimo de 7 días, completándose por vía oral, en algunos casos, hasta 3-4 semanas. No existen datos concluyentes sobre el uso de descongestionantes tópicos y corticoides sistémicos como adyuvantes al tratamiento antibiótico. La evaluación periódica por los especialistas en Oftalmología y Otorrinolaringología es esencial en el seguimiento de estos pacientes. Las indicaciones clásicas para realización de drenaje quirúrgico son: pobre respuesta a antibioterapia endovenosa tras 48-72 horas, empeoramiento de agudeza visual o aparición de alteraciones pupilares y evidencia radiológica de absceso, sobre todo, si es >10 mm de diámetro o si está localizado en la pared lateral de la órbita. Estos criterios están siendo modificados en los últimos años. Un estudio reciente propone, además, que los pacientes con CO > 9 años, que asocian restricción en la musculatura extraocular, proptosis y aumento de presión intraocular, son los que tienen mayor riesgo de fracaso terapéutico con antibioterapia y precisan cirugía en la mayoría de los casos[7].

Como conclusión, queremos destacar que tanto la CP como la CO constituyen dos urgencias frecuentes en la infancia, que deben ser bien diferenciadas entre sí, basándonos fundamentalmente en aspectos clínicos (la presencia de síntomas oculares es altamente sugestiva de patología postseptal u orbitaria) y, en casos dudosos, en pruebas de imagen.

Comentario de imágenes

En los tres cortes de TC, se observa ocupación maxilar y de celdillas etmoidales izquierdas, con aumento de partes blandas en región orbitaria, entre la pared etmoidal y el músculo recto medial, que se encuentra desplazado. Se observa una solución de continuidad (o importante adelgazamiento) de la pared etmoidal adyacente a la órbita izquierda, que explica la extensión de la sinupatía a la órbita.

Evolución y tratamiento

Tras el diagnóstico, el paciente fue hospitalizado para inicio de antibioterapia endovenosa empírica con cefotaxima y vancomicina. Se realizó nasofibroscopia para recogida de cultivo del meato medio, donde se demostró crecimiento de *S. aureus* resistente a cefotaxima, por lo que se sustituyó dicho antibiótico por clindamicina el 3er día. Por persistencia de dolor con los movimientos oculares e inicio de disminución de agudeza visual en ojo izquierdo a partir del 5º día, se decidió drenaje quirúrgico, que se realizó sin incidencias y con excelente evolución clínica posterior, por lo que el paciente fue dado de alta a domicilio con antibioterapia oral hasta cumplir un total de 4 semanas de tratamiento.

Respuestas correctas

Pregunta 1. *Respuesta correcta: c.* Celulitis orbitaria con sinusitis maxilo-etmoidal.

Comentario

Ante los datos clínicos (asociación de proptosis y dolor con los movimientos oculares en un paciente con tumefacción periorbitaria) y las pruebas de imágenes del paciente (TC craneal con ocupación de senos maxilar y etmoidal, aumento de partes blandas y proptosis ocular), el diagnóstico más probable es el de celulitis orbitaria o postseptal.

Pregunta 2. *Respuesta correcta: c.* Ingreso hospitalario para antibioterapia endovenosa precoz.

Comentario

Ante un cuadro de celulitis postseptal, siempre se deberá indicar ingreso hospitalario para inicio precoz de antibioterapia endovenosa, con el objetivo de prevenir la aparición de complicaciones graves.

Pregunta 3. *Respuesta correcta: a.* Absceso subperióstico.

Comentario

La principal complicación de la celulitis postseptal es la aparición de abscesos subperiósticos y orbitarios. Para su diagnóstico, siempre será necesaria la realización de TC craneal.

Palabras clave

Celulitis; Órbita; Sinusitis; Cellulitis; Orbital; Sinusitis.

Bibliografía

1. Hauser A, Fogarasi S. Periorbital and orbital cellulitis. Pediatr Rev. 2010; 31: 242-9.
2. Benito Fernández J, Montejo Fernández M. Celulitis preseptal y orbitaria. Pediatr Integral. 2014; XVIII: 108-14.
3. Welkoborsky HJ, Grafi S, Deichmüller C, Bertram O, Hinni ML. Orbital complications in children: Differential diagnosis of a challenging disease. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2015; 272: 1157-63.
4. Sharma PK, Saikia B, Sharma R. Orbitocranial complications of acute sinusitis in children. J Emerg Med. 2014; 47: 282-5.
5. Martínez Campos L, Albañil Ballesteros R, De la Flor Bru J, Piñeiro Pérez R, Cervera J, et al. Documento de consenso sobre etiología, diagnóstico y tratamiento de las sinusitis. An Pediatr (Barc). 2013; 79: 330.e1-e12.
6. Meara DJ. Sinonasal disease and orbital cellulitis in children. Oral Maxillofac Surg Clin North Am. 2012; 24: 487-96.
7. Smith JM, Bratton EM, DeWitt P, Davies BW, et al. Predicting the need for surgical intervention in pediatric orbital cellulitis. Am J Ophthalmol. 2014; 158: 387-94.

Representación del niño en la pintura española

Álvarez de Sotomayor, el maestro de la pintura academicista

J. Fleta Zaragozano

Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria
Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Zaragoza

La obra del pintor gallego Álvarez de Sotomayor ofrece dos facetas muy distintas; por un lado, retratista muy cotizado en la alta sociedad y, por otro, enamorado de su tierra gallega, cuya vida rural refleja de forma insuperable. También, cultivó las escenas históricas, costumbristas y mitológicas. Plenamente academicista, nunca quiso adscribirse a las tendencias innovadoras que surgen desde comienzos del siglo XX: el denominado arte moderno. Álvarez de Sotomayor, está representado en los principales museos de España, Europa y América.

Vida, obra y estilo

Fernando Álvarez de Sotomayor y Zaragoza nació en El Ferrol en 1875 y murió en La Coruña en 1960. De noble alcurnia gallega, su padre, marino de profesión, murió siendo Fernando un niño. La familia trasladó su residencia a Toledo, y en esta ciudad desarrolló su vocación al lado del profesor de dibujo José Gutiérrez y del paisajista José Vera. Estudió el bachillerato en el Real Colegio Agustino de El Escorial. Intentó seguir varias carreras, dedicándose finalmente por completo a la pintura. En 1893 conoció al pintor Manuel Domínguez, del que sería su discípulo. Este fue el que le orientó definitivamente hacia la pintura.

Tras su aprendizaje en el taller de Manuel Domínguez, en 1899 ganó una pensión de la Escuela de San Fernando para la Academia de Bellas Artes de Roma. Allí estudia a fondo la pintura renacentista y barroca de florentinos, romanos y venecianos. Desde la ciudad italiana, viajó a París, Holanda y Bélgica. Ello le permitió conocer a los impresionistas franceses y la pintura flamenca y holandesa, que tuvieron una gran influencia en su obra. En 1905 regresó a Galicia, donde fue seducido por el ambiente sencillo de la vida aldeana y preparó su serie de temas galaicos. En esta etapa, figuran cuadros, como: *El segador*, *Saliendo de misa en el pazo de Mende* y *Comida de boda en Bergantiños*.

En 1904, obtiene la segunda medalla en la Exposición Nacional de Bellas Artes, y la primera medalla dos años más tarde. Es condecorado en 1912, y en la Exposición Internacional de Barcelona de 1929 tiene el honor de destinársele sala independiente. También, obtiene distinciones en el extranjero, como medalla de bronce en Lieja y de oro en Múnich, en 1909. Sigue acumulando galardones en muestras internacionales, de Barcelona en 1907 y Buenos Aires en 1910.

Es designado profesor y después director de la Escuela de Bellas Artes de Chile en 1911. Miembro de la Real Academia de Bellas Artes de San Fernando desde 1922, es nombrado director de la misma en 1953. Fue subdirector del Museo del Prado desde 1919 y director en 1922, cargo que desempeña hasta el advenimiento de la Segunda República Española en 1931. Tras la Guerra Civil Española, en 1939 recobra el cargo, desempeñándolo hasta su muerte. Ganó el premio Juan March de pintura en 1956. Con motivo del centenario de su nacimiento, se celebró en el Palacio de Velázquez del Retiro una monumental exposición retrospectiva con más de un centenar de sus obras.

Sus principales influencias son la tradición del Renacimiento y sobre todo del Barroco, y en concreto Velázquez, cuyos ambientes paisajísticos, en el retrato, evoca muchas veces. También es considerable, la influencia que ejerce en su obra la pintura flamenca, desde Rembrandt a Frans Hals. Con la caída de la monarquía, se estableció en Inglaterra y no regresó a España hasta finalizada la Guerra Civil. Las exposiciones de pintura española realizadas en Ginebra y Buenos Aires aumentaron el carácter tradicional de su pintura, como lo demuestran los retratos de la Duquesa de Alba y del Duque de Híjar. En los últimos doce años de su vida produjo obras de amplia factura, como: *Ceres*, *San Agustín*, *San Vicente Ferre*r y *El infortunio*.

Los niños representados

Las escenas que pinta en las que hay niños son abundantes, desde retratos hasta paisajes y escenas de la vida cotidiana. Destacaremos las siguientes.

La familia del anarquista el día de la ejecución. Este tema fue propuesto a los pintores por la Real Academia

Pediatr Integral 2016; XX (5): 348.e1 – 348.e4

Figura 1. La familia del anarquista el día de la ejecución.

de Bellas Artes de San Fernando para optar a la beca de estudios en Roma en el año 1899. Este año, el concurso de la beca estuvo especialmente reñido porque se presentaron a ella muy buenos pintores, todos con el mismo título del cuadro, el del tema propuesto, salvo precisamente Romero de Torres, que al llamar a su obra *Con la conciencia tranquila* es el único que demuestra poner sus simpatías del lado del obrero.

El cuadro de Álvarez de Sotomayor fue el ganador de la beca. La obra fue comentada en *La Revista* (publicación artística de la época) con la siguiente reseña: *pone también en la capilla la escena; pero el anarquista, rodeado de su familia atribulada, ocupase en inculcar sus fanáticos ideales a su hijo, en cuyo rostro se revelan las mismas energías que al padre llevaron a tan funesto trance*. Un comentario tendencioso y falso, pues es más interpretable el hecho de que el padre esté despidiéndose de su hijo o intentando explicarle por qué sus ideas le llevan a ser ajusticiado. Sí es notable que la escena se desarrolle en una capilla, tratándose de un anarquista, con un cura lector a la derecha del cuadro y sin la presencia de ningún miembro de cuerpos policiales presente, sino dos funcionarios que desde el fondo murmuran como queriendo meterse en la escena con sus propios comentarios. La obra data de 1900 y es un óleo sobre lienzo (Fig. 1).

En el *Retrato de María Luisa Müller Rodríguez-Acosta,* se nota la impronta del realismo académico del pintor. Se trata de una niña de unos cinco años, sentada en tres cuartos, mirando al frente y con las manos en su regazo. Como gusta el pintor, se hace acompañar de un ambiente rural y costumbrista, con las uvas al lado de la niña y las frutas que cuelgan de un árbol que se encuentra sobre la figura. El vestido de la chiquilla es blanco, de manga corta con puntillas. Los celajes nos recuerdan a Velázquez y el árbol a Goya. Es un óleo sobre lienzo de 98 por 81 cm (Fig. 2).

En la huerta. Este cuadro fue realizado en Almería, en donde el pintor acudió el verano de 1902 para recuperarse de fiebre tifoidea contraída en Roma, estableciéndose entonces en el cortijo que su abuelo paterno poseía en el pueblo almeriense de Vera; este cuadro constituye uno de los pocos ejemplos que muestran la influencia de Sorolla sobre Sotomayor en sus primeros años de producción. Aparece una niña en primer plano vestida de rojo y delante de una mujer mayor, en blanco, entre árboles. Se trata de un óleo sobre lienzo de 84 por 121 cm (Fig. 3).

La composición *Dos niños* incluye a dos pequeños, cabeza y busto. Están pintados con pincelada suelta a gran-

Figura 2. Retrato de María Luisa Müller Rodríguez-Acosta.

Figura 3. En la huerta.

Figura 4. Dos niños.

des trazos y en colores cálidos. Posiblemente, forman parte de una obra de mayor tamaño e inacabada. Es un óleo sobre lienzo (Fig. 4).

Niño con sombrero. Esta obra es de factura parecida a *En la huerta*, con reminiscencias de Sorolla. Aquí hay una única figura, la de un niño de medio cuerpo, mirando al espectador. El niño está pensativo y apoya la cabeza en una de sus manos. Lleva la boca abierta y las facciones de su cara son muy acertadas. La principal característica del cuadro es el gran sombrero que porta el muchacho que debe tener alrededor de doce años. Los colores son cálidos, amarillos en variadas tonalidades, marrones y azules para el fondo. Es un óleo sobre lienzo (Fig. 5).

En *Alegoría del pintor Velázquez,* se observan varias niñas ya adolescentes que se bañan en el rio, en tres cuartos y medio cuerpo. El desarrollo mamario les atribuye una edad de unos once o doce años. Van completamente desnudas, hecho muy corriente cuando se representan mitos y alegorías, en este caso relativa al maestro Velázquez. También, nos recuerda la producción pictórica de Sorolla cuando admiramos sus niños en la playa. Se trata de una acuarela en gouache/papel de 48 por 39 cm (Fig. 6).

Este cuadro, *Retrato de la señora Wolf,* muestra una imagen tradicional y academicista de la pintura. Las figuras son casi hiperrealistas y muestran una imagen de la vida de cada día, en este caso, de una maestra de escuela. La señora Wolf, ya de cierta edad, está sentada y mira al espectador. Da la impresión de que hace un alto en su lectura para posar para el artista. Viste de negro riguroso, lo cual no es raro dada la época y la edad de la modelo. A su alrededor, hay cinco niñas de unos seis años de edad, algunas de ellas sentadas. Hay un niño vestido de marinero, de pie. Excepto una, todos los niños están mirando al libro de la profesora. Se trata de una escuela y se lee a la luz de una ventana que se observa en un tercer plano. Su luz ilumina la estancia. Se trata de un óleo sobre lienzo de 130 por 110 cm

Figura 5. Niño con sombrero.

Figura 6. Alegoría del pintor Velázquez.

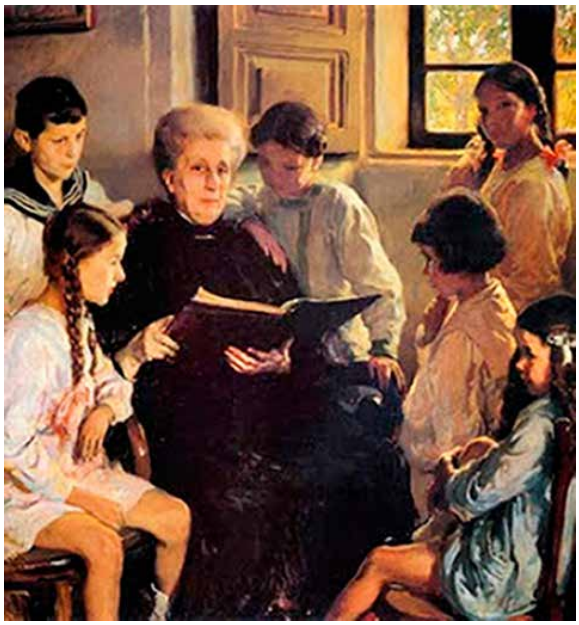


Figura 7. Retrato de la señora Wolf.

Figura 8. Después de la caza.

y pertenece a la Fundación Pedro Barrié de la Maza, de La Coruña (Fig. 7).

Después de la caza, es una obra tardía, realizada en torno al año 1940. En el discurrir de la trayectoria artística de Álvarez de Sotomayor, se produce la convivencia de dos modos expresivos, definidos formalmente según se acerquen más o menos a la oficialidad. De este tipo de pintura, que podríamos denominar como alimenticia, comenta Valeriano Bozal: *academicismo huero de gran éxito en los medios oficiales de la cultura española*. Su trabajo se centra, principalmente, en el retrato, de gran éxito entre las clases pudientes de la época. El crecimiento que experimenta la burguesía a partir de la Revolución industrial, lleva a los miembros de esta nueva clase a la asimilación de comportamientos aristocráticos que son símbolo de prestigio. Uno de ellos era el coleccionar obras de arte, consideradas un artículo de lujo.

El cuadro muestra a una familia (padre, madre e hijo) representada de medio cuerpo y sentada ante un paisaje tras una jornada de caza. El retrato de caza es un tema clásico del arte español. Velázquez lo cultivó en la corte de Felipe IV y Goya lo hizo un siglo más tarde, con los personajes de la corte borbónica de Carlos III y otros nobles de la época. La influencia del primero se trasluce en la paleta empleada, que se enriquece en este cuadro junto a motivos propios de la pintura inglesa de mediados del XVIII. Esta obra de composición equilibrada, centrada a partir de la figura femenina, adolece de un cierto neorromanticismo patente en el modo de representación que, según López Vázquez, se basa en un *idealismo clasicista que ennoblece al modelo*. A pesar de la fidelidad a la realidad, que le lleva a detenerse en la representación del más mínimo detalle, reviste a sus modelos de un halo de dignidad y grandeza, signo de su condición social. El detallismo de las figuras y del primer término se contrapone a un fondo, concebido como telón, en el que representa un paisaje difuminado, donde da rienda suelta a sus influencias sorollescas en la pincelada ligera y el uso de la gama cromática. Frente a la calidez del color en los modelos, el paisaje se tiñe de azules y morados, reflejo fiel del ambiente norteño. La obra mide 133 por 158 cm y es un óleo sobre lienzo (Fig. 8).

Bibliografía

- Bozal, V. Arte del siglo XX en España. Espasa Calpe. Madrid, 1991.
- López Vázquez, JM. Enciclopedia Galicia Arte. Arte Contemporáneo. Hércules de Ediciones. A Coruña, 1993.
- VV. AA. Pintura Española en Chile. Museo Nacional de Bellas Artes. Santiago, 2001.
- Romera, A. Historia de la Pintura Chilena. Editorial Andrés Bello. Santiago, 1976.
- Zamorano, PE. El Pintor F. Álvarez de Sotomayor y su huella en América. Universidad de la Coruña, Servicio de Publicaciones. A Coruña: 1994.
- Barros, G. Obras de Arte: Colección del Ministerio de Relaciones Exteriores de Chile. Lafuente Editores. Santiago, 1999.
- VV. AA. Fernando A. de Sotomayor. Fundación Pedro Barrié de la Maza. La Coruña, 2004.

Recientemente, se ha publicado en internet (28/06/2016) este documento sobre las **Recomendaciones para la alimentación en la primera infancia desde los 0-3 años**.

En los últimos años, los nuevos estudios disponibles han condicionado que se cambien las recomendaciones sobre la alimentación complementaria del lactante. Parece que la introducción de la alimentación complementaria más allá del 6º mes, no solo no previene la aparición de enfermedades alérgicas sino que incluso puede predisponer su aparición; ello incluye alimentos considerados clásicamente muy sensibilizantes como el huevo, determinadas frutas y la leche.

Esta sencilla guía se compone de varios apartados sobre las consideraciones generales en la alimentación de 0-3 años (tabla Calendario orientativo incorporación de alimentos), ejemplos de menús en las escuelas infantiles, así como la seguridad e higiene en la preparación de los alimentos. Se resumen los últimos estudios, con el consenso de diferentes profesionales de la pediatría, nutrición y dietética, de utilidad para profesionales de AP y los responsables de las escuelas infantiles para mejorar la calidad de la alimentación de la población infantil y su desarrollo.

Calendario orientativo de incorporación de alimentos

Alimentos	Edad de incorporación y duración aproximada			
	0 - 6 meses	6 - 12 meses	12 - 24 meses	≥ 3 años
Leche materna				
Leche adaptada (en niños que no toman leche materna)				
Cereales –pan, arroz, pasta, etc.– (con o sin gluten), **frutas, hortalizas[1], legumbres, huevos, carne[2] y pescado[3], aceite de oliva, frutos secos chafados o molidos.** Se pueden ofrecer pequeñas cantidades de yogur y queso tierno a partir de los 9-10 meses.				
Leche entera*, yogur y queso tierno (en más cantidad) *En caso de que el niño no tome leche materna				
Sólidos con riesgo de atragantamiento (frutos secos enteros, palomitas, granos de uva enteros, manzana o zanahoria cruda)				
Alimentos superfluos (azúcares, miel[4], mermeladas, cacao y chocolate, flanes y postres lácteos, galletas, bollería, embutidos y charcutería)	Cuanto más tarde y en menos cantidad mejor (siempre a partir de los 12 meses)			

Referencia: Manera M, Salvador G (coords.). Recomendaciones para la alimentación en la primera infancia (de 0 a 3 años). Barcelona: Agencia de Salud Pública de Cataluña; 2016. Disponible en http://goo.gl/Rh7fYe.

Necrológica

Al Profesor Manuel Bueno. *In memorian.*

LA PROFUNDA HUELLA DEL PROFESOR BUENO EN LA MEDICINA INFANTIL ESPAÑOLA

A través de nuestra compañera la doctora Ángeles Learte nos llegó la triste noticia del fallecimiento el pasado día 11 de junio del Profesor Manuel Bueno, profesional de reconocido prestigio y uno de los grandes de la pediatría española de los últimos cincuenta años.

Don Manuel había nacido en Jaén el 21 de junio de 1933, cursando los estudios de la licenciatura de Medicina y Cirugía en la Facultad de Medicina de la Universidad de Granada (1950-1956), donde fue Premio Extraordinario con el nº 1 y, posteriormente, alcanzó el grado de Doctor (1959) con la calificación de Sobresaliente "cum laude". Obtuvo el título de la especialidad de Pediatría y Puericultura, bajo la dirección del Profesor don Antonio Galdó, completando su formación en la Clínica Pediátrica Universitaria Gaslini de la Universidad de Génova (Italia) con el Profesor Giovanni De Toni. En el curso académico 1964-65 se incorpora a la Universidad de Navarra como Profesor Adjunto y Director del Departamento de Pediatría de la Clínica Universitaria. En el curso académico 1971-72 se traslada a la Universidad de La Laguna (Tenerife) en donde primero obtuvo la plaza de Profesor Agregado y después la Cátedra de Pediatría. En el año 1975-76 obtiene la Cátedra de la Universidad de Zaragoza que ha ocupado hasta la jubilación reglamentaria en el mes de septiembre del año 2003.

Ha sido Jefe del Departamento de Pediatría del Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa" durante el período 1976-2003 y actualmente era Catedrático y Profesor Emérito jubilado. Fue presidente de la Asociación Española de Pediatría y director de la revista Anales Españoles de Pediatría durante el período 1988-1995, siendo Director Honorario de la misma. Ha dirigido 46 Tesis Doctorales y es autor de 16 libros, 443 publicaciones científicas en revistas nacionales y 95 en revistas internacionales. También ha sido investigador principal de numerosos proyectos con financiación oficial.

A lo largo de esta brillante trayectoria académica Manuel Bueno Sánchez ha recibido numerosas y variadas distinciones como la Medalla de Plata de la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza o el Premio Nacional "Alimentación y Salud" de la Universidad de Navarra (2005). Pero el pasado sábado 18 de octubre recibió una distinción especial: un homenaje en la Facultad de Medicina por parte de sus alumnos y discípulos, de la gente que se ha formado con él. Entre ellos, siete catedráticos y un total de 14 profesores titulares de pediatría.

Su principal línea de investigación en los últimos 25 años ha sido la de "Nutrición infantil y su influencia en la salud del adulto". Los libros "Nutrición en Pediatría", (3 ediciones, 1999, 2003 y 2007) y "El olivo en la cultura mediterránea" (dos ediciones, 2009 y 2011) son fruto y síntesis de su dedicación a este tema. Recientemente (2014) ha publicado un nuevo libro: "Aceite, pan y vino. La trilogía de la dieta mediterránea" en colaboración con el Dr. Bueno Lozano.

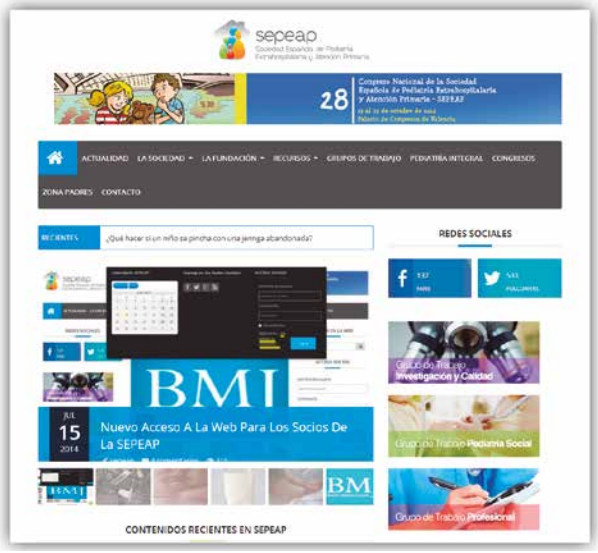
El pasado mes de enero, había asistido, junto a otros académicos y la presidenta del Colegio de Médicos de Zaragoza, Concepción Ferrer, a la inauguración del nuevo curso de la Academia de Medicina, cuya presidencia alcanzó por elección en diciembre del 2010 siendo reelegido cuatro años después.

La noticia de su fallecimiento nos sorprendió y conmovió a muchos de sus seguidores y admiradores en la distancia. Desde nuestra Sociedad queremos unirnos al dolor por su pérdida. Y como todos sus amigos, compañeros y discípulos nos sentimos orgullosos de haberle conocido, agradeciéndole ya para siempre su intensa y larga trayectoria profesional, su gran contribución en el desarrollo de la medina infantil española.

Venancio Martínez Suárez
Presidente de la SEPEAP

Visita nuestra web

Director: Dr. Antonio Iofrío



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 número anterior

Volumen XX, Número 4

"Dermatología II"

1. Dermatitis atópica y otras erupciones eccematosas
   L. Prieto Torres, A. Torrelo
2. Acné
   R. de Lucas
3. Psoriasis en la infancia y adolescencia
   J.M. Azaña Defez; M.L. Martínez Martínez
4. Alteraciones del pelo y de las uñas
   J. García Dorado, P. Alonso Fraile
5. Trastornos de la pigmentación: lentigos, nevus y melanoma. Fotoprotección
   G.M. Garnacho Saucedo

Regreso a las Bases: Pediatr Integral 2012; XVI(4): 332.e1-332.e5
Principios de la terapéutica médica dermatológica
R. de Lucas, L. Noguera Morel, P. Maldonado Cid, M. Feito Rodríguez

Temas del próximo número

Volumen XX, Número 6

"Oncología I"

1. Bases genéticas y moleculares de los tumores infantiles
   A. González- Meneses López
2. Diagnóstico precoz de cáncer en Atención Primaria
   V. Losa Frías, M. Herrera López, I. Cabello García, P. Isabel Navas Alonso
3. Leucemias. Leucemia linfoblástica aguda
   A. Lassaletta Atienza
4. Linfomas de Hodgkin y no Hodgkin
   J. Sánchez de Toledo Codina, C. Sábado Álvarez
5. Tumores cerebrales en niños
   F. Villarejo Ortega, A. Aransay García, T. Márquez Pérez
6. Histiocitosis o enfermedades histiocitarias
   L. Madero López. E. Soques Vallejo

Regreso a las Bases
Diagnóstico por la imagen en Oncología Pediátrica (1ª parte)
G. Albi Rodríguez

Cuestionario de Acreditación

Los Cuestionarios de Acreditación de los temas de FC se pueden realizar en "on line" a través de la web: www.sepeap.org y www.pediatriaintegral.es.
Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 85% de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".

30 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria – SEPEAP

20-22 de octubre
SALAMANCA 2016

SOCIEDAD DE PEDIATRÍA
ASTURIAS, CANTABRIA Y CASTILLA Y LEÓN

sepeap
Sociedad Española de Pediatría
Extrahospitalaria y Atención Primaria

FUNDACIÓN PRANDI
DE PEDIATRÍA EXTRAHOSPITALARIA

Secretaría: GRUPO PACÍFICO • Marià Cubí, 4 • 08006 Barcelona • Tel: 932 388 777 • Fax: 932 387 488
E-mail: congresosepeap@pacifico-meetings.com • **www.sepeap.org**