

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 (%)		Hematies (millones/ μ L)		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 eritropoyetina (EPO), y esta hormona lo hace sobre los precursores hemáticos de la médula ósea, que finalmente dan lugar a los hematíes maduros.

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

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

Las anemias pueden ser el resultado de desbalances en estos procesos, tanto por déficit en la producción, como 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/ μ L).

- 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 Alteraciones extrínsecas de los hematíes Hemoglobinopatías Enzimopatías Trastornos de la membrana: esferocitosis hereditaria Inmunitarias Toxinas Infecciones Microangiopáticas: CID, síndrome hemolítico-urémico
Anemias macrocíticas	- Déficit de ácido fólico, vitamina B ₁₂ . Hipotiroidismo (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 B₁₂.
- **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, anticomieles), 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 cardiovascular, que está relacionada, a su vez, con la rapidez de instauración de la anemia, su intensidad y las demandas de oxígeno del paciente.

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

<i>Órgano/sistema</i>	<i>Signo</i>	<i>Orientación diagnóstica</i>
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 cardíaca 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 cardíaca. 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**

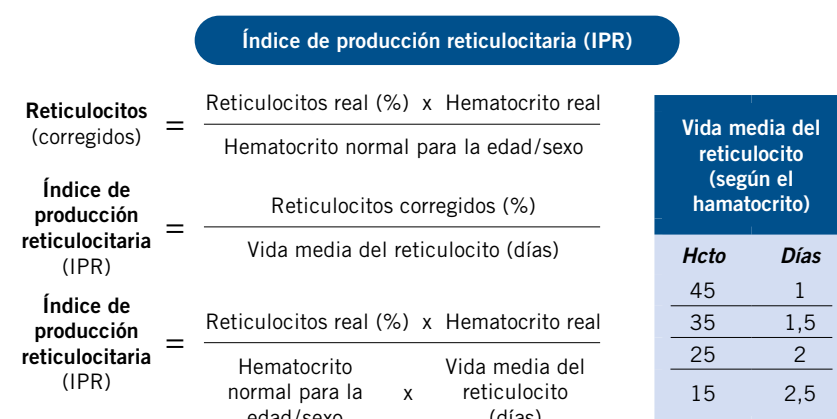


Figura 1. Fórmula para el ajuste de la cifra de reticulocitos a la masa eritrocitaria real de cada paciente.

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/ μ L). 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 B12 e hiperesplenismo. Además, la observación de neutrofilia o linfocitos atípicos puede orientar a ciertas infecciones, y la de blastos o formas inmaduras, hacia leucemia o linfomas.

Parámetros indicadores del **metabolismo del hierro**:

- **Sideremia:** mide la cantidad de hierro unido a la transferrina. Las cifras normales oscilan entre 40 y 150 μ g/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

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

Anemia: Hb, IPR, VCM, CHCM			
Respuesta inadecuada: IPR < 2			Respuesta adecuada: IPR ≥ 3
<i>Microcítica, hipocrómica</i>	<i>Normocítica, normocrómica</i>	<i>Macrocítica</i>	<i>Trastornos hemolíticos</i>
- 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 B₁₂: • 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, Marcandante 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 posmenopáusicas.

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 alfa globina 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 *Plasmodium falciparum* fue inicialmente endémico, ya que confieren cierto grado de protección frente a esta infección, lo que ha constituido

una vía de selección natural con una mayor supervivencia de estos individuos.

Déficit de glucosa-6-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 nalidixico, 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 isoimmune. Otras entidades tienen un carácter autoimmune y pueden ser idiopáticas o secundarias a infecciones (virus de Epstein-Barr, *Mycoplasma* 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 suscripción 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 Doria 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 microcitos, el tipo de anemia más frecuente en Pediatría. En este texto, se exponen las bases del acercamiento diagnóstico y tratamiento general del niño con anemia ferropénica.

Caso clínico

Anamnesis: 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.

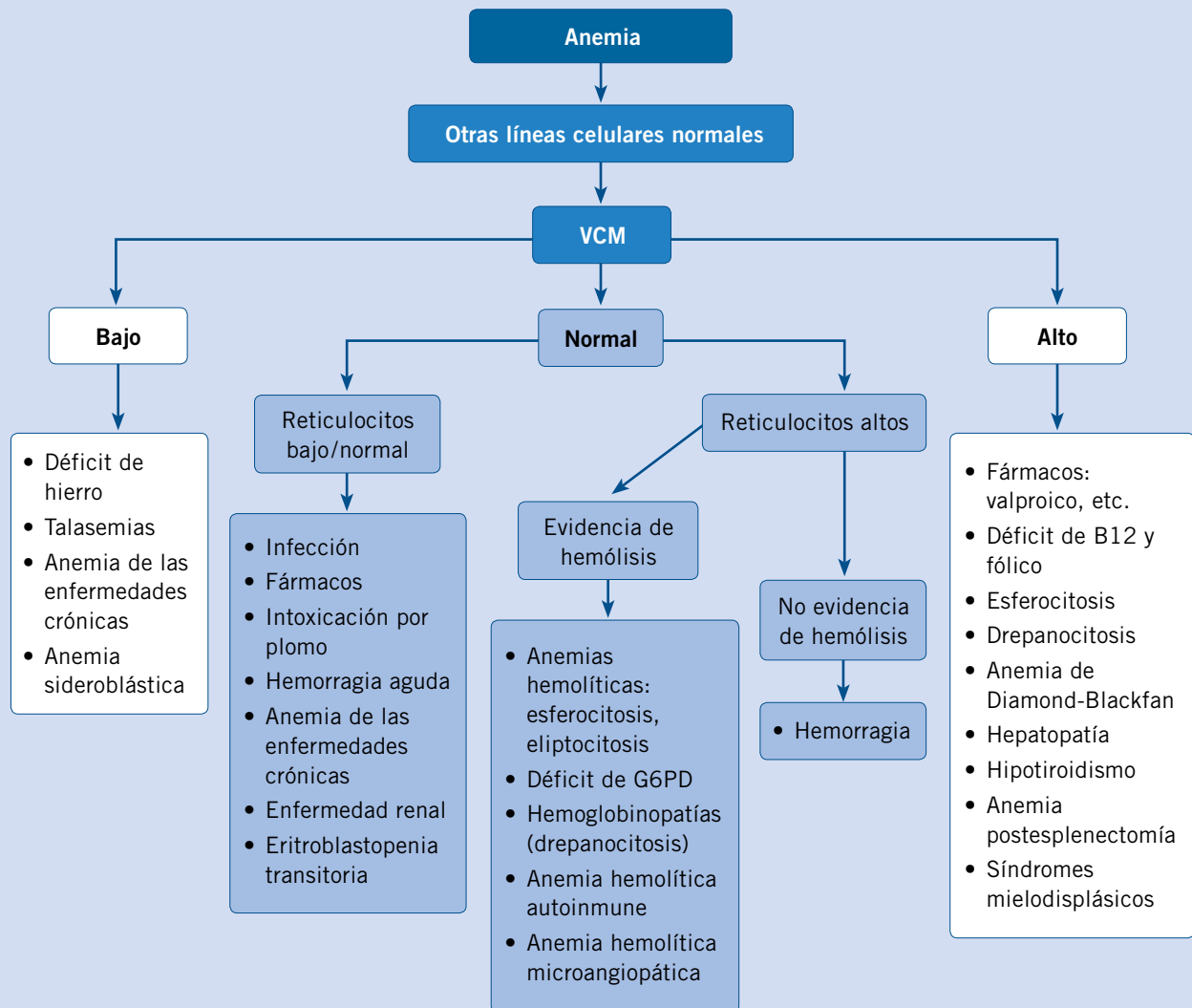
Pruebas complementarias: hematíes: $4 \times 10^6/\text{microL}$, Hb: 10,1 g/dL, VCM: 71 fL, sideremia: 15 microg/dL, ferritina: 10 microg/L. HLA DQ2: positivo. Anticuerpos antitransglutaminasa: elevados más de 10 veces el valor normal.

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.