

Programa de Formación Continuada en Pediatría Extrahospitalaria

Sumario

Editorial

Salud mental de niños y adolescentes en la pandemia del coronavirus 211
P. Sánchez Mascaraque

Temas de Formación Continuada (*)

Anemias. Clasificación y diagnóstico 214
B. Rosich del Cacho, Y. Mozo del Castillo

Disponible *on-line* también en inglés

Anemia ferropénica 222
S. Fernández-Plaza, S. Viver Gómez

Anemias hemolíticas: clasificación. Membranopatías. Enzimatopatías. Anemia hemolítica autoinmune 233
J. Zubicaray Salegui, J. Sevilla Navarro

Hemoglobinopatías: talasemia y drepanocitosis 241
C. Jiménez Cobo, E. Sebastián Pérez, J. Sevilla Navarro

Enfermedad de von Willebrand y otros trastornos frecuentes de la coagulación 242
H. González García, R. Herraiz Cristóbal, J.L. Moreno Carrasco

Púrpuras más frecuentes. Trombocitopenia inmune primaria y vasculitis por IgA (púrpura de Schönlein-Henoch) 254
A. Cervera Bravo, F. Muñoz Bermudo

Regreso a las Bases

Interpretación de las pruebas de coagulación 265
E. Panizo Morgado, J.A. Páramo Fernández

El Rincón del Residente

Caso clínico MIR. Haz tu diagnóstico

Erupción cutánea de inicio simultáneo en dos hermanos 266
M. López de Viñaspre Vera-Fajardo, V. Fernández Cabo, C. López Fernández, L. Fernández Calderón
J.M. Blanco Borreguero, M.A. Áviles Tirado, Á. Periañez Vasco, Y. López Becerra

De Interés Especial

Oligosacáridos de la leche humana microbiota: impacto sobre la salud y obesidad infantil 267
A. Terrén Lora, M. Maroto Pérez, J. Morales Orta, A.G. García

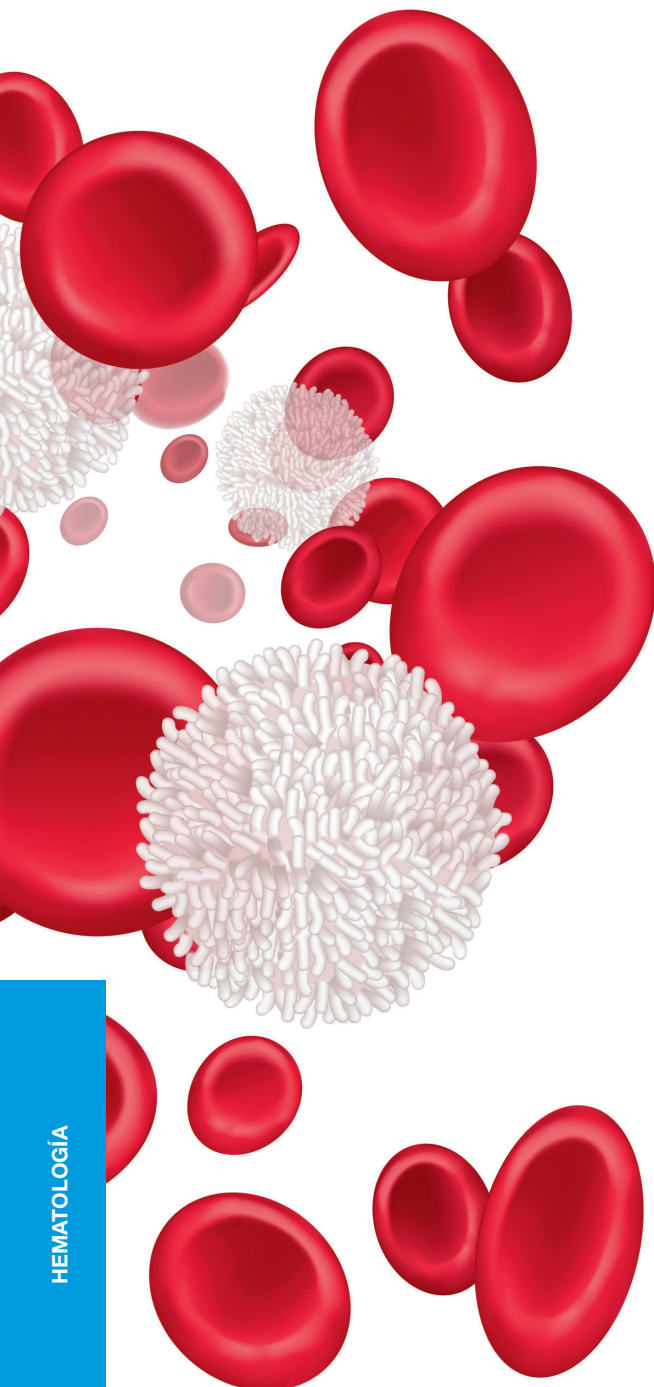
Historia de la Medicina y la Pediatría

Enfermedades pediátricas que han pasado a la historia (3). El escorbuto en la edad pediátrica 268
V.M. García Nieto, M. Zafra Anta

Representación del niño en la pintura española

Germán Valdecara, el acuarelista bohemio 269
J. Fleta Zaragozano

Noticias 270





Directora Ejecutiva

Executive director

M.I. Hidalgo Vicario, MD, PhD
Madrid

Subdirectores Ejecutivos

Deputy Executive Directors

J. de la Flor i Brú, MD
Barcelona

T. de la Calle Cabrera, MD, PhD
Salamanca

Jefe de Redacción

Managing Editor

J. Pozo Román, MD, PhD
Madrid

Consejo Editorial *Editorial Board*

S. Ammerman, MD
San Francisco (EE. UU.)

J. Brea del Castillo, MD, PhD
República Dominicana

J. Campistol Plana, MD, PhD
Barcelona

A. Cartón Sánchez, MD, PhD
Madrid

A. Clement Corral, MD, PhD
París (Francia)

C. Coronel Rodríguez, MD, PhD
Sevilla

M. Esquerda Areste, MD, PhD
Lérida

V. Fumadó Pérez, MD, PhD
Barcelona

M. García Boyano, MD
Madrid

V. García Nieto, MD, PhD
Canarias

F. García-Sala Viguer, MD
Valencia

A. Girard, MD, PhD
Argentina

D. Gómez de Andrés, MD, PhD
Barcelona

M. Güemes Hidalgo, MD, PhD
Madrid

J. López Ávila, MD, PhD
Salamanca

J.C. López Robledillo, MD, PhD
Madrid

F. López Sánchez, PhD
Salamanca

R. de Lucas Laguna, MD, PhD
Madrid

N. Manrique Martínez, MD, PhD
Valencia

V. Martínez Suárez, MD, PhD
Asturias

J.M. Marugán de Miguelsanz, MD, PhD
Valladolid

J.J. Menéndez Suso, MD, PhD
Madrid

P. Moleiro, MD
Portugal

F. Moraga Llop, MD, PhD
Barcelona

M.T. Muñoz Calvo, MD, PhD
Madrid

J. Naranjo, MD, PhD
Ecuador

I. Noriega Echevarría, MD, PhD
Madrid

J.A. Ortega García, MD, PhD
Murcia

J. Pellegrini Belinchón, MD, PhD
Salamanca

D. Rodríguez Álvarez, MD
Madrid

J. Rodríguez Contreras, MD, PhD
Madrid

P. Rodríguez Hernández, MD, PhD
Canarias

P. Sánchez Masqueraque, MD, PhD
Madrid

L. Sánchez Santos, MD, PhD
Santiago de Compostela

F. Santos Simarro, MD, PhD
Madrid

T. Silber, MD, PhD
Washington (EE. UU.)

S. Walton Betancourth, MD
Londres (Inglaterra)

Junta Directiva de la SEPEAP

Presidente de Honor

† F. Prandi Farras

Presidente de Honor

J. del Pozo Machuca

Presidente

F. García-Sala Viguer

Vicepresidente

J. Pellegrini Belinchón

Secretario General

C. Coronel Rodríguez

Tesorero

A. Hernández Hernández

Presidente de la Fundación Prandi

M.Á. Learte Álvarez

Vocales

R. Mazas Raba

M.Á. Learte Álvarez

B. Aguirrezabalaga González

B. Pelegrin López

M.C. Sánchez Jiménez

Director Fundador

J. del Pozo Machuca

Director de la WEB

J. López Ávila

Vocales Regionales

Andalucía occidental y Extremadura

B. González García-Mier

Andalucía oriental

J.M. González Pérez

Aragón, La Rioja y Soria

M.I. Lostal Gracia

Asturias-Cantabria-Castilla y León

M.M. Matilla Barba

Baleares

E. Verges Aguiló

Canarias. Las Palmas

G. Cabrera Roca

Canarias. Tenerife

I. Miguel Mitre

Castilla-La Mancha

J.A. González Mateos

Cataluña

J. de la Flor i Bru

Comunidad Valenciana

R. Mínguez Verdejo

Galicia

M. Sampedro Campos

Madrid

M. Villa Arranz

Murcia

Á. Casquet Barceló

Navarra

R. Pelach Paniker

Grupos de Trabajo (Coordinadores)

Actualizaciones Bibliográficas

F.J. López Ávila

Asma y Alergia

J. Pellegrini Belinchón

Dermatología

B. Pelegrin López

Docencia y MIR

O. González Calderón

Dolor

I. Manrique Martínez

Educación para la Salud y Hábitos de Vida Saludables

R. Mazas Raba

Gastroenterología y Nutrición

A. Hernández Hernández

Investigación y Calidad

V. Martínez Suárez

Neonatología y Lactancia Materna

J. Miranda Mallea y S. Martínez Arenas

Neurodesarrollo

A. García Ron

Pediatría Social

J. García Pérez

Profesional

A. Hernández Hernández

Simulación

L. Sánchez Santos

Sueño

R. Mínguez Verdejo

Técnicas Diagnósticas en A.P.

J. de la Flor i Brú

Vacunas

B. Aguirrezabalaga González



En portada

La anemia constituye el trastorno hematológico más frecuente en la edad pediátrica. De origen griego, la palabra anemia significa “sin sangre”. Se define como la reducción de la concentración de hemoglobina, masa eritrocitaria o hematocrito en sangre periférica por debajo de 2 desviaciones estándar para la edad, sexo y raza del paciente.

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

Periodicidad:

8 números / año

Suscripción:

Gratuita para los socios de SEPEAP (excepto gastos de envío). Los no socios deberán contactar con la Secretaría Técnica por correo electrónico.

Secretaría Técnica:

secretaria@pediatriaintegral.es

Publicidad:

publicidad@pediatriaintegral.es

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. Desde el año 2020 se realiza la corrección por pares de todos los artículos de formación continuada. En 2021 se inicia la traducción de un artículo de cada número al inglés. 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, desde 2016, ocho números al año, y cada volumen se complementa con dos suplementos del programa integrado (casos clínicos, preguntas y respuestas comentadas) y un número extraordinario con las actividades científicas del Congreso Anual de la SEPEAP.

PEDIATRÍA INTEGRAL se puede consultar y/o descargar gratuitamente en formato PDF desde www.pediatriaintegral.es.

© 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 reprodujeran o plagiaran, en todo o en parte, una obra literaria, artística o científica fijada en cualquier tipo de soporte sin la preceptiva autorización.

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

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

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

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

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

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

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

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

PEDIATRÍA INTEGRAL se imprime solo bajo demanda y el papel que utiliza en su impresión cumple con certificaciones de calidad y sostenibilidad como PEFC, Ecolabel, ISO 9001, ISO 9706, ISO 50001, ISO 14001, ECF, OSHAS 18001 y EMAS, entre otras.



Título: Actualización en Hematología pediátrica y trastornos más frecuentes.

Expediente nº 07-AFOC-00258.6/2021. 2,3 créditos.

Actividad acreditada por la Comisión de Formación Continuada de las Profesiones Sanitarias de la Comunidad de Madrid-Sistema Nacional de Salud.

Los créditos de formación continuada no son aplicables a los profesionales que estén formándose como especialistas en Ciencias de la Salud. Puede consultarse información sobre la acreditación de formación continuada sanitaria en: www.madrid.org

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
- Encuesta de satisfacción

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



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

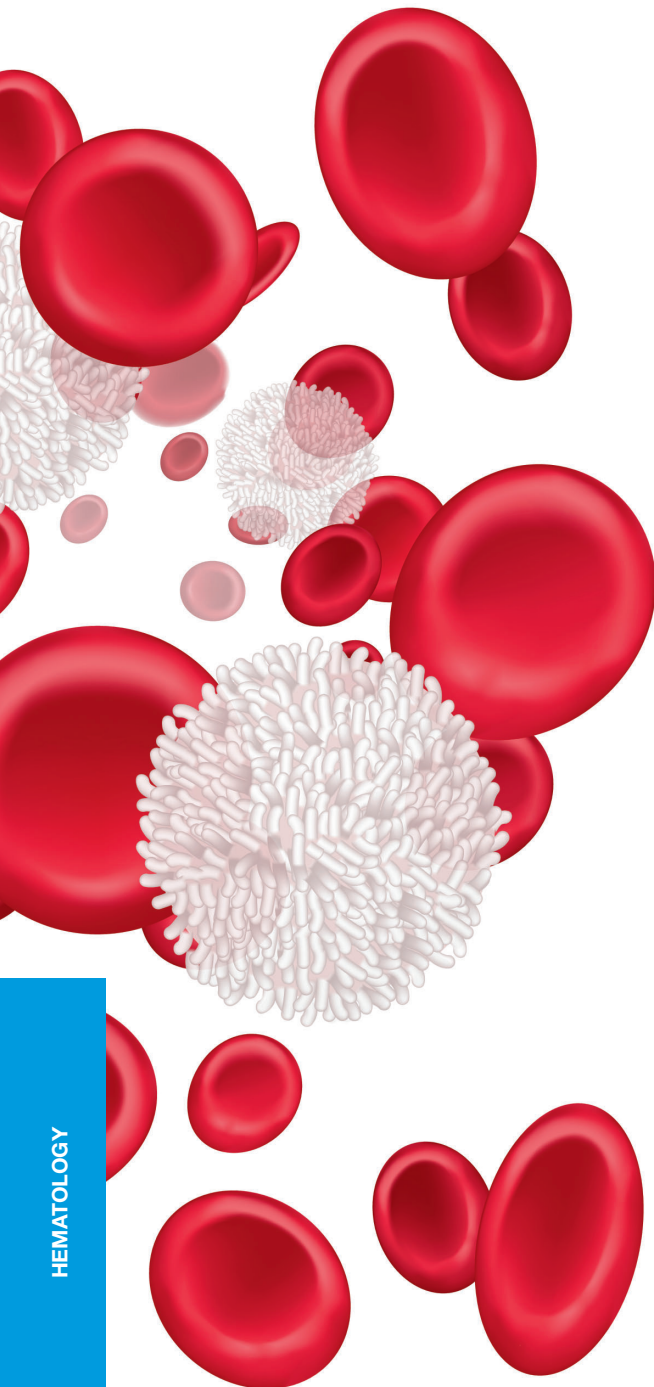
ISSN versión impresa: 1135-4542
ISSN versión en línea: 2695-6640
SVP: 188-R-CM
Depósito Legal M-13628-1995

Secretaría de redacción
secretaria@pediatriaintegral.es

Publicidad
publicidad@pediatriaintegral.es

Continuing Education Program in Community Pediatrics

Summary




HEMATOLOGY

Editorial

Mental health of children and adolescents in the coronavirus pandemic 211
P. Sánchez Mascaraque


Topics on Continuous Training in Paediatrics (★)

Anemia. Classification and diagnosis 214
B. Rosich del Cacho, Y. Mozo del Castillo

On-line version also available in English 

Iron deficiency anemia 222
S. Fernández-Plaza, S. Viver Gómez

Hemolytic anemias: classification. Membranopathies. Enzymopathies. Autoimmune hemolytic anemia 233
J. Zubicaray Salegui, J. Sevilla Navarro

 **Hemoglobinopathies: thalassemia and sickle cell disease** 241
C. Jiménez Cobo, E. Sebastián Pérez, J. Sevilla Navarro

Von Willebrand disease and other common bleeding disorders 242
H. González García, R. Herraiz Cristóbal, J.L. Moreno Carrasco

Most frequent types of purpura. Primary immune thrombocytopenia and IgA vasculitis (Henoch-Schönlein purpura) 254
A. Cervera Bravo, F. Muñoz Bermudo

Return to the Fundamentals

Interpretation of coagulation tests 265
E. Panizo Morgado, J.A. Páramo Fernández

The Resident's Corner

Clinical Case-Residents. Make your diagnosis

Simultaneous-onset rash in two brothers

M. López de Viñaspre Vera-Fajardo, V. Fernández Cabo, C. López Fernández, L. Fernández Calderón

My son falls down 266

J.M. Blanco Borreguero, M.A. Áviles Tirado, Á. Periañez Vasco, Y. López Becerra

Of Special Interest

Human milk microbiota oligosaccharides: impact on health and childhood obesity 267
A. Terrén Lora, M. Maroto Pérez, J. Morales Orta, A.G. García

History of Medicine and Pediatrics

Pediatric diseases that have gone down in history (3). Scurvy in Pediatrics 268
V.M. García Nieto, M. Zafra Anta

Representation of children in Spanish painting

Germán Valdecara, the bohemian watercolorist 269
J. Fleta Zaragozano

News 270

(★)



“ El coronavirus no ha sido especialmente lesivo para niños y adolescentes, pero sí los cambios que ha acarreado en sus circunstancias de vida ”



P. Sánchez Mascaraque

Psiquiatra. Centro de Salud Mental Coslada. Hospital Universitario del Henares. Madrid

Editorial

SALUD MENTAL DE NIÑOS Y ADOLESCENTES EN LA PANDEMIA DEL CORONAVIRUS

Ante la irrupción de un acontecimiento traumático tan grave e imprevisible como ha sido la pandemia por COVID, los profesionales que trabajamos con niños y adolescentes nos hemos preguntado:

- ¿Afectará a su salud mental?
- ¿Será de forma aguda o a medio y largo plazo?
- ¿Qué podemos hacer para mitigar el daño?
- ¿Qué hemos hecho?

Los cambios en nuestras prácticas asistenciales por el confinamiento, lo que se ha dado en llamar telemedicina, ¿tendrá la misma eficacia que las consultas presenciales?

Parece ser que la salud mental de nuestros niños, en especial de los adolescentes, se ha visto seriamente afectada por la pandemia COVID. Prueba de ello, es el aumento de ingresos psiquiátricos de adolescentes que ha llegado a colapsar la red asistencial. Se han disparado las visitas a las urgencias hospitalarias y también las derivaciones de los pediatras de Atención Primaria a los Centros de Salud Mental con patologías cada vez más graves.

Esta situación no fue así en el inicio de la pandemia, en la que prácticamente dejaron de llegar niños a las consultas y urgencias hospitalarias. Es comprensible por varias razones, porque hubo un cierre de algunos centros sanitarios, por el miedo a acudir por un posible contagio, porque probablemente en una situación de pandemia se prioriza la salud física a la mental, y porque nuestros compañeros pediatras bastante

tenían con sobrevivir al caos, desprotección y colapso asistencial. A lo largo del año, la evolución ha cambiado hasta llegar a la situación actual de falta de camas hospitalarias y largas listas de espera en las consultas.

La literatura científica vaticina los serios efectos adversos de la pandemia sobre la salud mental de la población en general, y muy en especial, en personas con patologías psiquiátricas previas. Coinciden los artículos en que habrá que reforzar los servicios de salud mental, ya de por sí deficitarios, y también los servicios sociales, por la magnitud de la repercusión económica postpandemia y su impacto sobre la salud mental. Se espera un auge de las patologías psicosociales ligadas al empobrecimiento y merma en la calidad de vida.

El coronavirus no ha sido especialmente lesivo para niños y adolescentes, pero sí los cambios que ha acarreado en sus circunstancias de vida.

La pandemia ha traído miedo e incertidumbre, y por ello son los trastornos de ansiedad los que más han aumentado. También, ha subido la prevalencia de depresiones y trastorno por estrés postraumático. Son niños con mayor vulnerabilidad a tener trastornos psiquiátricos post-COVID, aquellos con padres con patología mental, si ya tenían problemas de conducta previos, pobres posibilidades de aprendizaje, problemas económicos, o estaban sufriendo violencia o cualquier tipo de abuso en su familia. Estos niños, al estar cerrados los colegios, institutos y servicios sociales, se vieron indefensos, sin protección. Los niños con problemas psiquiátricos han

sido considerados de riesgo por tolerar peor el confinamiento y haberse visto privados de sus terapias habituales durante la cuarentena.

Se abren interrogantes sobre si la prolongada cuarentena afectará a la construcción psicológica en la infancia. Los niños que ahora tengan 2 o 3 años, han conocido el mundo de los adultos tras una mascarilla. Si ya tenían dificultades en el reconocimiento facial de las emociones, ¿añadirá esto un peor pronóstico?

La percepción del tiempo no es la misma para niños y adolescentes. Casi dos años de confinamiento han supuesto: pérdidas de amigos, rupturas de noviazgos, interrupción de proyectos académicos, estancias en el extranjero, iniciar sus estudios universitarios sin contactos sociales y un largo etcétera. Los años de la adolescencia son muy valiosos en nuestra vida. Las medidas de restricción y los cambios en nuestra forma de vida son especialmente lesivos durante esta etapa.

La pandemia ha sido un acontecimiento traumático que ha podido precipitar psicopatología por varias circunstancias. Duelos difíciles, muertes prematuras, imprevistas, sin posibilidad de acompañamiento en la fase terminal y sin los rituales de despedida habituales. A esto se une: el confinamiento prolongado en el hogar, el cierre de escuelas, mayor violencia familiar, el uso excesivo de Internet y redes sociales, un aumento del consumo de alcohol y tóxicos, y la pérdida de autocuidados.

El cierre de las escuelas ha conllevado una serie de consecuencias, como: disminución de la actividad física, pasar más tiempo frente a las pantallas, patrones de sueño irregulares, dietas inadecuadas, impacto académico negativo, separación de los amigos y pasar más tiempo en familia. Este último aspecto ha sido generalmente positivo, pero en familias con alto nivel de hostilidad y agresividad ha dejado a los niños desprotegidos.

Las rutinas, palabra con cierta carga de negatividad, han resultado ser importantes mecanismos de afrontamiento para los adolescentes con problemas de salud mental. Hemos visto como la pérdida de éstas, precipita o empeora patologías mentales.

En la adolescencia, se producen interacciones recíprocas entre la maduración cerebral y el entorno social. El aislamiento puede hacer debutar un trastorno psiquiátrico.

Unicef propone que adolescentes con problemas de salud mental preexistentes, y aquellos con circunstancias familiares, educativas, económicas y sociales, susceptibles de poner en riesgo su salud mental, deberían someterse a una evaluación periódica. Reto difícil de conseguir cuando la red asistencial está demostrando que no es capaz ni siquiera de dar respuesta a la atención de patologías graves ya diagnosticadas. Las herramientas que aportan las nuevas tecnologías permiten mediante encuestas *on line* “diagnosticar” trastornos psiquiátricos en la población general. Los clínicos que hemos hecho

de la entrevista cara a cara nuestra principal herramienta, nos permitimos cuestionar que estas encuestas reflejen la realidad.

Antes de hacer un breve repaso de algunos trastornos psiquiátricos durante la pandemia, conviene reflexionar sobre el hecho de que algunos niños y adolescentes se han sentido mejor durante la cuarentena. Hay algunas explicaciones, entre ellas la desaparición del estrés de las exigencias académicas, también desapareció el estrés social, el acoso escolar, disminuyeron las normas, límites y horarios en la familia, muchos hijos pudieron disfrutar más de sus padres. No ha sido infrecuente el comentario de que les hubiera gustado que durase más el confinamiento. Muchos de los trastornos de ansiedad que estamos viendo aparecen en niños vulnerables, a los que les está generando un gran esfuerzo y sufrimiento volver a las exigencias de la vida cotidiana.

No toda reacción psicológica ante una adversidad se debe considerar un trastorno. El miedo, la incertidumbre, la irritabilidad, el aburrimiento, y los trastornos del sueño han sido habituales. El pediatra está en una situación privilegiada para informar, asesorar, tratar y derivar a salud mental los trastornos psiquiátricos complejos. Identificar a los niños vulnerables de riesgo es una importante acción preventiva.

Los estudios que se están realizando, fundamentalmente en unidades de hospitalización, informan de un aumento de ingresos psiquiátricos de adolescentes por tentativas de suicidio. Los cambios en sus circunstancias de vida, los conflictos familiares y los problemas económicos aparecen como acontecimientos vitales, posiblemente precipitantes. Oímos, con frecuencia, en las consultas a adolescentes, que tras la pandemia están viviendo sentimientos de: soledad, tristeza, vacío, falta de comprensión y apoyo, y una ausencia de proyecto vital. Probablemente, son chicos que ya no estaban bien y que la pandemia ha empeorado dramáticamente. Muchos comentan que han perdido el control de sus vidas.

Otra patología que se ha incrementado notablemente son los trastornos de la conducta alimentaria. Hemos asistido a la acumulación de comida en los domicilios, a la utilización de dietas mágicas o al empleo de aplicaciones telemáticas para hacer ejercicio físico, unido a la pérdida de actividades y rutinas, y el sedentarismo. La comida y el peso han adquirido gran protagonismo y se han agravado los trastornos de conducta alimentaria ya diagnosticados y han aumentado los casos nuevos. De alguna manera, el malestar en la vida se ha canalizado al malestar con el cuerpo.

Los niños y adolescentes con Trastorno del Espectro Autista (TEA) han sido especialmente vulnerables. Los casos graves han empeorado al perder sus rutinas, terapias y apoyos escolares. Los TEA leves y de alto funcionamiento han estado encantados con el confinamiento y les ha costado mucho volver a la cotidianidad.

Los niños con temperamento ansioso, que ya tenían previamente miedos, temor ante la vida y necesidad de control, han empeorado o desarrollado trastornos de ansiedad.

Muchos niños hiperactivos han mejorado sus rendimientos académicos al estar acompañados permanentemente por sus padres, con una supervisión estrecha de sus tareas escolares. El aprendizaje telemático no ha funcionado con este grupo de alumnos, que se ha dispersado y perdido en las clases *on line*. Algunos padres entendieron que, al no haber colegio, no necesitaban medicación y la conducta empeoró.

Los problemas de conducta, en muchos casos, mejoraron al aumentar el tiempo de convivencia en familia y las oportunidades de compartir actividades de ocio, comidas familiares, conversaciones... Contribuyó a esta mejoría el que se interrumpió inicialmente el consumo de drogas por la dificultad en su acceso. Sin embargo, en familias disfuncionales con alto nivel de hostilidad y agresividad, aumentó la violencia intrafamiliar y en un momento en el que, al estar cerradas escuelas, servicios sociales y consultas, los niños se vieron desprotegidos.

Esta crisis sanitaria y su impacto en la salud mental de niños, adolescentes y jóvenes supone una oportunidad para reflexionar, ¿la pandemia ha precipitado una oleada de trastornos psiquiátricos en los niños, o ya estaban mal, y la crisis ha hecho que emerjan?

El increíble aumento de ingresos psiquiátricos de adolescentes ¿es la solución? Un ingreso psiquiátrico en la infancia es un acontecimiento en mi opinión de seria importancia y transcendencia. Se siguen creando nuevas unidades de hospitalización para adolescentes y se siguen llenando de inmediato, ¿no estaremos haciendo la casa por el tejado?

Habrà que estudiar en qué cambia un ingreso la evolución de un trastorno. Tras el alta hospitalaria, nos encontramos con la triste realidad de las listas de espera en los Centros de

Salud Mental, y el elevado tiempo que transcurre entre las sucesivas citas de revisión. Por no hablar también, de las listas de espera en los Hospitales de Día.

Las prioridades asistenciales en la pandemia han sido: identificar los casos graves, mantener la continuidad asistencial en los casos graves ya conocidos, insistir en que niños y adolescentes durante el confinamiento mantuvieran rutinas estables y, en todos los casos, no perder el seguimiento. Las consultas telefónicas han sido nuestra herramienta, mientras no ha habido otra posibilidad. Se perdieron consultas pre-senciales, terapias de grupo y coordinaciones con servicios educativos y servicios sociales.

Las nuevas tecnologías se han introducido en nuestras consultas y ahora hay que ver cuáles de ellas permanecerán, su eficacia y en qué casos están indicadas.

Ante el colapso asistencial en la atención en la salud mental de niños y adolescentes, la colaboración entre Pediatría y Psiquiatría infantil se hace más necesaria que nunca. El pediatra es la puerta de entrada en las consultas de salud mental y quien decide si debe hacer una derivación urgente, preferente o al servicio de urgencias hospitalarias. Debemos unificar criterios comunes y trabajar en equipo. Los pediatras pueden y deben tratar las patologías psiquiátricas para las que se vean preparados. El interés de la Pediatría en la formación y actualización en Psiquiatría infantil es evidente, como lo demuestra la atención que le da esta revista. Recientemente, vuelve a hablarse de la aprobación de la especialidad de Psiquiatría Infantil en España, esperemos que sea con el único fin de mejorar la atención a la salud mental de niños y adolescentes, y que la Pediatría no sea la gran olvidada.



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. Clasificación y diagnóstico

B. Rosich del Cacho*, Y. Mozo del Castillo**

*Médico adjunto, Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Joan XXIII, Tarragona.

**Médico adjunto, Servicio de Hemato-Oncología Pediátrica y Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos, Hospital Universitario La Paz, Madrid



Resumen

La anemia se define como una reducción de la concentración de la hemoglobina por debajo de los niveles considerados normales para la edad, sexo y raza. Es el resultado de un desequilibrio entre la producción y la destrucción de hematíes, que caracteriza o acompaña a diferentes patologías. Se trata del problema hematológico más frecuente en la infancia, cuya causa principal es la ferropenia. Con frecuencia, las manifestaciones clínicas son inespecíficas. El diagnóstico comienza con: un hemograma, el frotis de sangre periférica y los parámetros bioquímicos de hemólisis y del metabolismo del hierro. Se revisa la aproximación diagnóstica general del niño con anemia, proponiendo un enfoque 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 for age, gender and ethnicity. It is the result of an imbalance between the production and destruction of red blood cells, which characterizes or accompanies various conditions. It is the most common hematological abnormality in childhood, the main cause of which is iron deficiency. Clinical manifestations are often nonspecific. Diagnosis begins with a full blood count, peripheral blood smear and biochemical parameters of hemolysis and iron metabolism. The overall diagnostic approach of the child with anemia is here reviewed, and an algorithm is proposed based on basic hematological data. Finally, a brief list of references is provided.

Palabras clave: Anemia; Niño; Lactante; Clasificación; Diagnóstico.

Key words: Anemia; Child; Infant; Classification; Diagnosis.

Introducción

La anemia se define como la reducción de la concentración de hemoglobina o de hematocrito, cuyas cifras normales dependen de la edad, sexo y raza. La anemia ferropénica es el trastorno hematológico más prevalente de la infancia.

En este capítulo, se revisan los conceptos generales de la anemia en la infancia y su abordaje diagnóstico. La anemia ferropénica (causa más frecuente de anemia en Pediatría) y las anemias hemolíticas se tratan de forma específica en otros capítulos.

Definición^(1,2)

De origen griego, la palabra anemia significa "sin sangre". Se define como la reducción de la concentración de hemoglobina (Hb), masa eritrocita-

ria o hematocrito en sangre periférica por debajo de 2 desviaciones estándar (-2DE) para la edad, sexo y raza del paciente (Tabla I).

- **Hemoglobina (Hb):** proteína compleja constituida por grupos hemo que contienen hierro y una porción proteica, la globina. La concentración de este pigmento eritrocitario se presenta en gramos (g) por 100 ml (dl) de sangre completa.
- **Hematocrito (Hto):** fracción del volumen de la masa eritrocitaria respecto del volumen total sanguíneo. Se expresa como porcentaje (%).

Epidemiología^(2-4,7)

La anemia constituye el trastorno hematológico más frecuente en la edad pediátrica. En 2008, la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó

los resultados de una encuesta de 192 estados miembros, estableciendo los siguientes umbrales de Hb por grupos de edad:

- 11 g/dl en niños de 0,5-4,99 años (edad preescolar).
- 11,5 g/dl entre los 5-11,99 años.
- 12 g/dl a los 12-14,99 años.

La prevalencia mundial de anemia fue del 47,4% ([IC95] 45,7-49,1) en niños de edad preescolar y 25,4% ([IC95] 19,9-30,9) en niños en edad escolar. La prevalencia en preescolares varió ampliamente según el país, encabezada por los países de América del Sur y África. Esto se debe a que la ferropenia supone el 50% de esa prevalencia y está íntimamente ligada a las carencias nutricionales, por tanto, a las condiciones sociales y de desarrollo en esos países.

Tabla I. Valores normales de serie roja en función de edad y sexo (varias fuentes)

Edad	Hb (g/dl)	Hto (%)	VCM (fl)
1-3 días	19,5 (14,5-235)	58 (45-72)	98-118
7 días	17,5 (14-22)	55 (43-67)	88-126
14 días	16,5 (13-20)	50 (42-66)	86-119
1 mes	14 (10-18)	43 (31-51)	85-123
2 meses	11,5 (9-14)	35 (28-42)	77-118
3-12 meses	11,5 (9,5-13,5)	35 (29-41)	74-108
12-24 meses	12,5 (11-14)	37 (32-42)	71-89
2-3 años	12,6 (11-14,2)	37 (33-41)	74-89
4-6 años	12,9 (11,7-14,1)	38 (34-42)	77-91
7-10 años	13,5 (12-15)	40 (35-45)	78-91
11-14 años	Mujer 13,7 (12,3-15,1)	40 (36-44)	80-94
	Hombre 14,3 (12,6-16)	46 (40-52)	80-94
15-18 años	Mujer 13,7 (11,5-15,9)	40 (34-46)	81-96
	Hombre 15,4 (13,7-17,1)	46 (40-52)	81-96

Además de tener claro que el déficit de hierro es la causa más frecuente de anemia en la edad pediátrica a nivel mundial, debemos tener en cuenta los factores y las causas de este trastorno que influyen en su prevalencia:

- **Edad:** la cifra de Hb y Hto varía a lo largo de la infancia (Tabla I), así como las causas de anemia difieren según la edad de los pacientes:
 - **Nacimiento-3 meses:** la Hb es máxima (16,5-18,5 g/dl) en el recién nacido y desciende hasta 9-10 g/dl entre las 6-9 semanas de vida, como consecuencia del incremento de la oxigenación de los tejidos y un descenso drástico de la eritropoyesis; es lo que se denomina "anemia fisiológica del lactante". Toda anemia en este grupo de edad que difiera de las características de la anemia fisiológica (Hb < 9 g/dl, anemia antes del mes de vida o signos de hemólisis) requerirá un estudio más exhaustivo.

- **3-6 meses:** durante este periodo es poco frecuente la ferropenia, siendo preciso descartar hemoglobinopatías.
- **6 meses-adolescencia:** existen diferencias en las cifras de Hb según edad y sexo (Tabla I). Durante toda esta etapa, la principal causa de anemia es la ferropenia.
- **Sexo:** a partir de la pubertad, la secreción de testosterona induce un incremento de la masa eritrocitaria, por lo que la cifra normal de Hb es mayor en el varón que en la mujer. Por otra parte, algunas anemias hereditarias son ligadas al cromosoma X, siendo más frecuentes en varones (p. ej.: deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PDH) y anemia sideroblástica).
- **Raza y etnia:** se observan cifras normales de Hb con alrededor de 0,5 g/dl menos en niños negros respecto a las observadas en caucásicos o asiáticos. Las HbS y HbC son más frecuentes

en población negra e hispana. Además, dentro de un mismo país existen áreas de mayor prevalencia de hemoglobinopatías, parásitos endocelulares, como la malaria e infestación con parásitos intestinales que impactan sobre la prevalencia de anemia. Así, los síndromes talasémicos tienen mayor prevalencia en el litoral mediterráneo, gran parte de África, Oriente Medio, subcontinente indio y sureste asiático; en cambio, el déficit de G6PDH se objetiva, sobre todo, en áreas endémicas de paludismo, ya que parece suponer un factor protector frente a esta infección (mayor prevalencia entre: judíos kurdos, sardos, nigerianos, afroamericanos, filipinos y griegos).

- **Altura sobre el nivel del mar:** a mayor altura sobre el nivel del mar, mayor cifra de Hb, ya que el menor contenido de oxígeno en el aire resulta en un estímulo para la hematopoyesis.

Fisiopatología^(2,5)

La anemia es el resultado del desequilibrio entre producción y pérdida de hematíes. La redistribución de la sangre, el estímulo de la eritropoyesis y la disminución de la afinidad de la Hb por el O₂, son mecanismos compensatorios.

La eritropoyesis se desarrolla fundamentalmente en la médula ósea durante la vida post-natal y adulta (en el periodo fetal y hasta los 6 meses de vida extrauterina participan también el seno endodérmico, donde se inicia a las 3-4 semanas de gestación, y el hígado, posteriormente). Son diversos factores reguladores (el principal, la saturación de oxígeno en sangre) los que actúan sobre las células peritubulares de los riñones dedicadas a la síntesis de eritropoyetina (EPO), hormona que actúa sobre los precursores hematopoyéticos de la médula ósea, que finalmente dan lugar a los hematíes maduros. Durante este proceso complejo de diferenciación y maduración hasta la producción del eritrocito maduro, se requiere también la participación de diferentes moléculas, factores de crecimiento (G y GM-CSF), oligoelementos (como el hierro, fundamental para la elaboración del grupo hemo de la Hb, el cobre y el zinc) y citoquinas (IL 1, 3, 4, 6, 9 y 11).

Los eritrocitos maduros tienen forma de disco bicóncavo, en su interior están llenos de Hb y están desprovistos de mitocondrias u otros orgánulos. La Hb, compuesta de 4 subunidades de globina y grupos hemo, está implicada en el intercambio de oxígeno y dióxido de carbono en todo el cuerpo.

Después de que los eritrocitos han estado en circulación durante un periodo prolongado (vida media 120 días), son captados y destruidos por el sistema retículo-endotelial del bazo. Para mantener unos niveles de Hb normales, debe existir un equilibrio entre la pérdida continua de los eritrocitos senescentes y la eritropoyesis en la médula ósea. Por tanto, la anemia es el resultado del desequilibrio entre producción (disminuida) y destrucción o pérdida de hematíes (aumentada).

Existen distintos mecanismos de compensación como respuesta adaptativa a la situación de anemia:

- **Redistribución del flujo sanguíneo:** garantiza la oxigenación de los órganos vitales (cerebro y miocardio), con la consiguiente vasoconstricción en zonas menos necesitadas, como piel y riñón.
- **Estímulo de la eritropoyesis:** mediado por un aumento de la síntesis de EPO, cuyo principal desencadenante es la hipoxia tisular. Este mecanismo solo es efectivo si la médula ósea es capaz de responder con el aumento de la producción de hematíes y el consiguiente aumento de reticulocitos en sangre periférica.
- **Aumento de la capacidad de la Hb para ceder oxígeno a los tejidos:** a través de un aumento de la concentración de 2,3-difosfoglicerato, que disminuye la afinidad de la Hb por el O₂ y favorece la oxigenación de los tejidos.

Entender todo ello, ayudará a comprender las manifestaciones clínicas y la clasificación fisiopatológica de las anemias, que se explican en los siguientes apartados.

Manifestaciones clínicas^(4,6)

La anemia puede tener tanto manifestaciones clínicas inespecíficas como síntomas y signos guía para el diagnóstico etiológico.

El cuadro clínico del síndrome anémico tiene unas manifestaciones comu-

nes determinadas por: los mecanismos de adaptación, la edad de aparición, la enfermedad subyacente y la forma de instauración (aguda o crónica):

- **Palidez de piel y mucosas:** consecuencia directa del descenso de Hb y la vasoconstricción periférica que acompaña. En ocasiones, la palidez no se hace evidente hasta que la cifra de Hb desciende por debajo de 8 g/dl y puede ser difícil de apreciar según sea la pigmentación de la piel.
- **Síntomas y signos cardiocirculatorios** (palpitaciones, taquicardia, soplo sistólico, disnea de esfuerzo y taquipnea): en general, obedecen a la puesta en marcha de los mecanismos compensatorios por el descenso de volemia, y son más evidentes cuanto mayor sea el grado de anemia y la rapidez de su instauración.
- **Síntomas generales** (cefalea, irritabilidad, cambios de humor, astenia, anorexia): debidos a la hipoxia tisular. En las anemias crónicas, además puede haber repercusión en otros órganos, dando lugar a: disfunción neurológica (alteración del desarrollo psicomotor, dificultad de aprendizaje), retraso puberal, osteopenia, alteraciones cardiológicas (hipertrofia ventricular izquierda que puede llegar a insuficiencia cardiaca), etc.
- **Síntomas acompañantes:** derivados de las causas y mecanismos patogénicos implicados, como por ejemplo:
 - Anemias hemolíticas: ictericia, coluria, dolor abdominal, esplenomegalia (por el papel del bazo en la destrucción de eritrocitos) o hepatoesplenomegalia (por eritropoyesis extramedular), litiasis biliar y alteraciones óseas (por eritropoyesis extramedular).
 - Anemias carenciales: trastornos tróficos de piel y mucosas.
 - Anemias de origen central (medular): sangrados e infecciones si asocian trombopenia y leucopenia.

Diagnóstico^(2,7-9)

Una adecuada anamnesis y exploración física, el hemograma con índices eritrocitarios, reticulocitos, frotis de sangre periférica y bioquímica, son herramientas rentables para el enfoque diagnóstico de la anemia.

Anamnesis

Una adecuada historia clínica es el punto de partida para el diagnóstico etiológico de la anemia. Además de prestar atención a la edad, género, raza y procedencia geográfica del paciente, se debe interrogar sobre los siguientes:

- **Síntomas** (v. apartado anterior): inicio y velocidad de instauración, tolerancia, historia de sangrados (digestivos, menstruales, etc.), síntomas sugestivos de hemólisis, etc.
- **Antecedentes neonatales:** edad gestacional, grupo sanguíneo, historia de hospitalización por ictericia/anemia, resultados de cribado neonatal de enfermedades endocrino-metabólicas (en España, incluye la anemia de células falciformes).
- **Antecedentes patológicos:** episodios previos de anemia y su tratamiento, presencia de coagulopatía, enfermedades concomitantes (infecciosas y/o inflamatorias), problemas malabsorptivos (p. ej., enfermedad celiaca).
- **Antecedentes familiares:** la existencia de historia de: anemia, ictericia, litiasis biliar, esplenomegalia o necesidad de colecistectomía en familiares, puede orientar hacia el diagnóstico de anemias hemolíticas hereditarias.
- **Dieta:** orientada a considerar posibles déficits nutricionales (hierro, vitamina B12 y ácido fólico). Es importante documentar el tipo de lactancia, la cantidad y la posibilidad de suplementos/fortificación. La presencia de pica puede orientar a déficit de nutrientes. A tener en cuenta que la ingesta de determinados alimentos (p. ej.: habas) puede desencadenar crisis hemolíticas en el déficit de G6PDH.
- **Exposición a fármacos/tóxicos:** medicaciones (antibióticos, antiinflamatorios, anticomiciales), hierbas, productos homeopáticos, agua potable con nitratos, oxidantes o productos con plomo.

Exploración física

Debe prestarse especial atención a: piel, ojos, boca, facies, tórax, manos y abdomen. La palidez cutánea es un dato específico, pero poco sensible; también lo es la taquicardia, como manifestación de gravedad. La ictericia y la hepatoesplenomegalia, características de la hemó-

Tabla II. Orientación diagnóstica a partir de signos observados en la exploración física

Órgano/sistema	Signo	Orientación diagnóstica
Piel	- Hiperpigmentación - Petequias, púrpura - Ictericia	- Anemia de Fanconi - Anemia hemolítica autoinmune con: trombopenia, síndrome hemolítico-urémico, aplasia de médula ósea e infiltración de la médula ósea - Anemia hemolítica, hepatitis y anemia aplásica
Cara	- Prominencias óseas malar y maxilar	- Anemias hemolíticas congénitas, talasemia mayor
Ojos	- Microcórnea - Anomalías de los vasos retinianos y conjuntivales - Cataratas - Edema de párpados	- Anemia de Fanconi - Hemoglobinopatías - Deficiencia de G6PDH, galactosemia y anemia hemolítica - Malnutrición, déficit de hierro y nefropatía
Boca	- Glositis	- Deficiencia de hierro y/o de vitamina B12
Tórax	- Anomalías de músculos pectorales	- Síndrome de Poland
Mano	- Pulgar trifalángico - Hipoplasia de eminencia tenar - Anomalías en las uñas	- Aplasia de serie roja - Anemia de Fanconi - Déficit de hierro
Bazo	- Esplenomegalia	- Anemia hemolítica, leucemia/linfoma e infección aguda

G6PDH: *glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa* (Hernández Merino, 2016).

lisis, son igualmente datos específicos, pero con relativa escasa sensibilidad.

En la tabla II, se exponen algunos signos físicos con capacidad para orientar hacia una causa determinada de anemia.

Pruebas complementarias

Las pruebas complementarias deben comenzar por un **hemograma** con índices **eritrocitarios** y un exhaustivo examen del **frotis de sangre periférica**. Además, los estudios de primer nivel precisan de: **recuento reticulocitario**, bioquímica básica y estudio de metabolismo del hierro.

En cualquier estudio de anemia, deberemos tener en cuenta los siguientes parámetros del hemograma, que ayudarán en la clasificación de la anemia y por consiguiente en su diagnóstico etiológico:

- **Volumen corpuscular medio (VCM)**: es la media del tamaño (fl) de los hematíes. Según este valor, se realizará la clasificación morfológica de las anemias (v. siguiente apartado).
- **Amplitud de distribución de los eritrocitos (ADE/RDW)**: informa de la coexistencia de poblaciones de hematíes de diferentes tamaños. Este parámetro ayuda a diferenciar entre ferropenia y talasemia, ya que en la primera suele ser elevado, debido a la distinta distribución de la Hb

según el hierro disponible en cada momento; mientras que en las talasemias, suele ser normal (aunque puede estar elevado), porque la distribución de Hb es uniforme.

- **Índice de producción reticulocitaria (IPR)**: los reticulocitos informan sobre la capacidad regenerativa de la médula ósea, por lo que este parámetro permitirá hacer una clasificación fisiopatológica de la anemia (v. siguiente apartado). Los valores normales del IPR se sitúan entre 2 y 3. La interpretación correcta de la cifra de reticulocitos necesita el ajuste de la cifra bruta (%) según la cifra real de hematíes de cada paciente, mediante la fórmula reflejada en la figura 1.
- **Revisión del frotis de sangre periférica**: debe ser realizado por un hematólogo experto. 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.

$$\text{IPR} = \frac{[\text{Reticulocitos real (\%)}] \times [\text{Hto real}]}{[\text{Hto normal para edad/sexo}] \times [\text{Vida } \frac{1}{2} \text{ reticulocito (días)}]}$$

Figura 1. Fórmula para el ajuste de la cifra de reticulocitos.

Además, la presencia de otras citopenias o leucocitosis con formas inmaduras puede orientarnos a ciertas etiologías (infecciones, aplasia/hipoplasia medular, infiltración de la médula ósea por leucemia/linfoma, etc.).

- **Metabolismo del hierro**: la ferritina es el parámetro más útil para medir los depósitos de hierro; valores por debajo de 15 µg/l son indicativos de ferropenia. Sin embargo, su utilidad se ve limitada por comportarse como un reactante de fase aguda, incrementándose con la inflamación/infección y la destrucción tisular. Según los resultados previos, deberemos ampliar el examen con estudios de segundo nivel (Algoritmos diagnósticos, algoritmos 1 y 2):
 - Si reticulocitosis y datos sugestivos de hemólisis, se debe descartar la existencia de anemia hemolítica y solicitar: haptoglobina, test de Coombs para determinar autoinmunidad, y si resulta negativo,

Vida media del reticulocito (según Hto):

Hto	Días
45	1
35	1,5
25	2
15	2,5

electroforesis de hemoglobinas para descartar hemoglobinopatía (teniendo en cuenta que la HbF es predominante en los primeros meses de vida, y su disminución es más lenta en la enfermedad de células falciformes, persistiendo en cantidad variable) y/o cuantificación de enzimas (G6PDH, piruvatoquinasa) para estudiar las enzimopatías, y/o estudios de membrana (fragilidad osmótica, citometría) para las membranopatías.

- Si macrocitosis (VCM elevado): puede haber una causa carencial (vitamina B12, ácido fólico) o hipotiroidismo (solicitar TSH y T4L), pero siempre hay que tener presente que se puede tratar de un trastorno madurativo central (realizar aspirado/biopsia médula ósea).
- Si reticulocitopenia y descartada la infección por parvovirus B19, realizar aspirado/biopsia de médula ósea para valorar origen central de la anemia.

Clasificación de las anemias^(2,7-9)

Las clasificaciones morfológica y fisiopatológica de las anemias son complementarias y se requieren para el enfoque del diagnóstico etiológico.

Con ayuda de los parámetros obtenidos en las exploraciones complementarias de primer nivel, se realizan las clasificaciones morfológica y fisiopatológica de la anemia, que conducirán a determinar su etiología tras la realización de las pruebas complementarias pertinentes (Tabla III y Algoritmos 1 y 2).

- **Clasificación morfológica:** basada en el VCM (Tabla I).
 - *Microcítica:* VCM \leq percentil 2,5 para la edad, sexo y raza. En la infancia, son por excelencia la anemia por déficit de hierro y las talasemias.
 - *Normocítica:* VCM normal (percentil entre 2,5 y 97,5) para edad sexo y raza. Puede deberse a: pérdidas de sangre, trastornos crónicos, infecciones o ser el estado inicial de anemias micro o macrocíticas.
 - *Macrocítica:* VCM \geq percentil 97,5 para edad, sexo y raza. Las

Tabla III. Clasificación de las anemias según VCM y reticulocitosis*

	Regenerativas (IPR \geq 3)	Arregenerativas (IPR $<$ 2)
Microcítica*	- Anemia ferropénica en tratamiento - Anemias hemolíticas congénitas o corpusculares (esferocitosis, talasemia, drepanocitosis)	- Anemia ferropénica - Infección/inflamación crónica - Intoxicación por plomo
Normocítica*	- Anemias hemolíticas extracorpúsculares (hiperesplenismo, microangiopatía, fármacos, infecciones) - Anemias hemolíticas corpusculares - Hemorragia aguda	- Aplasia medular - Infiltración medular - Crisis aplásica o eritroblastopenia transitoria en hemolíticas corpusculares - Anemias infecciosas - Nefropatía crónica
Macrocítica*	- Crisis hemolíticas en AHA1 con reticulocitosis marcada	- Déficit de ácido fólico o vitamina B12 - Anemia de Fanconi - Anemia de Blackfan-Diamond - Enfermedad hepática - Síndrome mielodisplásico - Anemias sideroblásticas - Hipotiroidismo

*Ajustar siempre VCM según edad y sexo para cada paciente (Tabla I).

AHA1: anemia hemolítica autoinmune. IPR: índice de producción reticulocitaria

Adaptado de: San Román S, Mozo Y, 2017.

más frecuentes en la infancia son por déficit de vitamina B12 y/o fólico o por exposición a ciertos fármacos (p. ej.: anticonvulsivantes e inmunosupresores). También puede encontrarse macrocitosis en anemias agudas regenerativas, por la presencia de reticulocitosis, y en trastornos madurativos de la médula ósea (mielodisplasia y aplasia).

- **Clasificación fisiopatológica:** basada en la capacidad regenerativa medular, determinada a través del IPR.
 - *Regenerativas:* presentan una respuesta reticulocitaria elevada (reticulocitos $>$ 3% o IPR \geq 3). Son ejemplos: anemias hemolíticas y secundarias a hemorragia.
 - *A/hiporregenerativas:* respuesta reticulocitaria normal o baja para el grado de anemia (reticulocitos $<$ 1-1,5% o IPR $<$ 2). Traduce la existencia de una médula hipo/inactiva por diferentes motivos: déficit de sustratos (hierro, fólico, vitamina B12), infiltración medular tumoral, infecciones, enfermedades de depósito (Niemán-Pick, Gaucher...) o aplasia congénita o adquirida.

Función del pediatra de Atención Primaria

- Desde Atención Primaria, se pueden solicitar: hemograma con índices eritrocitarios, reticulocitos, bioquímica con parámetros de hemólisis y perfil férrico, con los que se puede hacer el enfoque diagnóstico de la mayoría de las anemias en la edad pediátrica.
- En nuestro medio, las anemias que con más frecuencia puede ver el pediatra de Atención Primaria son: la anemia ferropénica, la anemia fisiológica del lactante, la β -talasemia heterocigota o rasgo talasémico, la anemia de trastornos crónicos, la anemia por hemorragia y, actualmente también, la anemia de células falciformes.
- En general, es susceptible de derivación a atención especializada cualquier anemia que curse con: otra citopenia, las hemoglobinopatías, las anemias hemolíticas, las arregenerativas, las que no responden a tratamiento, y siempre que exista cualquier otro signo de alarma.

Bibliografía

Los asteriscos muestran el interés del artículo a juicio de las autoras.

1. Glader B. Las anemias. En: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, ed. Nelson. Tratado de Pediatría. 18ª edición, Barcelona. Elsevier España; 2009. p. 2003-6.
 2. Hernández Merino A. Anemias en la infancia y adolescencia; clasificación y diagnóstico. *Pediatr Integral*. 2016; XX(5): 287-96.
 3. World Health Organization. Worldwide prevalence of anemia 1993-2005: WHO global database on anemia. Geneva: World Health Organization; 2008.
 - 4.** Allali S, Brousse V, Sacri AS, Chalumeau M, de Montalembert M. Anemia in children: prevalence, causes, diagnostic work-up, and long-term consequences. *Expert Rev Hematol*. 2017; 10: 1023-8.
 - 5.** Arrizabalaga B, González FA, Remacha. Eritropatología. Edición Ambos Marketing Services. Barcelona. 2017.
 - 6.** Prudencio García-Paje M. Aproximación diagnóstica al paciente con anemia. En: Madero L, Lassaletta A, Sevilla J, ed. *Hematología y Oncología Pediátricas*. 3ª edición, Madrid. Ergon; 2015. p. 81-6.
 - 7*** Sandoval C. Approach to the child with anemia (Revisión de literatura vigente hasta: septiembre de 2020. Última actualización: 20 de junio de 2019). Disponible en: www.uptodate.com.
 - 8.** San Román Pacheco S, Mozo del Castillo Y. Síndrome anémico. En: Guerrero-Fdez J, Cartón Sánchez A, Barreda Bonis A, Menéndez Suso J, Ruiz Domínguez J, ed. *Manual de Diagnóstico y Terapéutica en Pediatría*. 6ª edición, Madrid. Editorial Panamericana; 2017. p. 1117-30.
 9. Buttarello M. Laboratory diagnosis of anemia: are the old and new red cell parameters useful in classification and treatment, how? *Int J Lab Hematol*. 2016; 38: 123-32.
 10. 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.
- estudio de la hematopoyesis y de la fisiopatología de las anemias.
- Prudencio García-Paje M. Aproximación diagnóstica al paciente con anemia. En: Madero L, Lassaletta A, Sevilla J, ed. *Hematología y Oncología Pediátricas*. 3ª edición, Madrid. Ergon; 2015. p. 81-6. Capítulo donde se realiza una exposición general sobre las anemias en Pediatría, de utilidad para hacer un acercamiento global al tema. En el mismo libro, existen otros capítulos dedicados a la descripción de los distintos tipos de anemia en mayor profundidad.
 - Sandoval C. Approach to the child with anemia (Revisión de literatura vigente hasta: septiembre de 2020. Última actualización: 20 de junio de 2019). Disponible en: www.uptodate.com. Esta fuente de medicina basada en la evidencia, que se mantiene actualizada con frecuencia, ofrece una completa revisión de las anemias infantiles con una exposición muy didáctica.
 - San Román Pacheco S, Mozo del Castillo Y. Síndrome anémico. En: Guerrero-Fdez J, Cartón Sánchez A, Barreda Bonis A, Menéndez Suso J, Ruiz Domínguez J, ed. *Manual de Diagnóstico y Terapéutica en Pediatría*. 6ª edición, Madrid. Editorial Panamericana; 2017. p. 1117-30. Exposición del tema de las anemias en la infancia, con prácticas tablas y algoritmos.

Bibliografía recomendada

- Allali S, Brousse V, Sacri AS, Chalumeau M, de Montalembert M. Anemia in children: prevalence, causes, diagnostic work-up, and long-term consequences. *Expert Rev Hematol*. 2017; 10: 1023-8. Artículo que resume de forma práctica, las causas de anemia en Pediatría y las pruebas complementarias necesarias para su diagnóstico, dando especial importancia a la comorbilidad que esta patología implica a largo plazo.
- Arrizabalaga B, González FA, Remacha. Eritropatología. Edición Ambos Marketing Services. Barcelona. 2017. Texto de hematología general, adecuado para el

Caso clínico

Anamnesis

Niña de 7 años que consulta por palidez progresiva y cuadro clínico de un mes de evolución de astenia, inicialmente atribuida por la familia a diversos procesos infecciosos de probable etiología viral (gastroenteritis, catarro de vías altas y otitis), sin precisar, ninguno de ellos, ingreso o antibioterapia. Actividad física conservada. No ha presentado: fiebre, sudoración, anorexia, pérdida de peso ni dolores osteomusculares. Recibió mebendazol en el mes previo a la consulta como tratamiento de oxiuriasis, e ibuprofeno de forma ocasional. Su pediatra solicita una analítica en la que destaca Hb de 8 g/dl. Se sospecha origen carencial y/o parainfeccioso, y se prescribe ferroterapia. Acude hoy a consulta pasadas dos semanas del inicio del tratamiento para control clínico y analítico.

Antecedentes personales

- Vacunación al día, según el calendario de su comunidad autónoma.
- Sin alergias conocidas.
- No antecedentes médico-quirúrgicos de interés.
- Animales domésticos: perro, desde hace 10 años, correctamente vacunado.
- Reside en zona urbana. No viajes recientes.
- Ejercicio: natación.

Antecedentes familiares

- Padres y hermano de 10 años sanos.
- Abuela materna: anemia carencial.
- No otros antecedentes de interés.

Exploración física

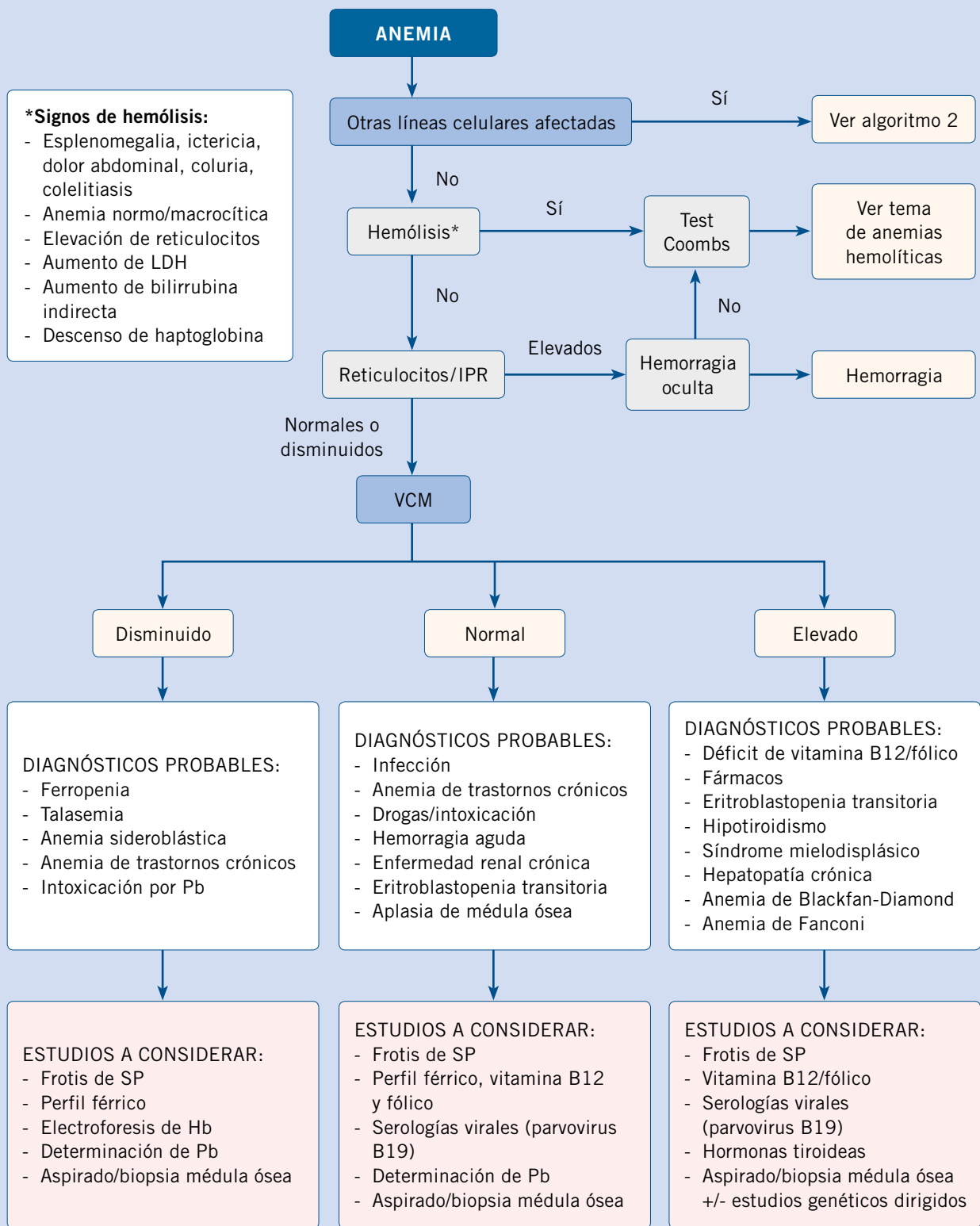
Peso: 20 kg. Tª: 36,5°C. Frecuencia respiratoria: 22 rpm. Frecuencia cardiaca: 105 lpm. Tensión arterial sistólica/diastólica: 115/65 mmHg.

Buen estado general. Palidez cutáneo-mucosa marcada. No exantemas ni petequias. Eupneica. Buena perfusión periférica, llenado capilar < 2 segundos, pulsos periféricos presentes y simétricos. Auscultación cardiaca: ruidos rítmicos, soplo sistólico II/VI. Auscultación pulmonar: normal. Orofaringe normal. Otoscopia bilateral normal. No adenopatías. Abdomen blando, indoloro, sin masas ni megalias. Peristaltismo conservado. No signos de irritación peritoneal. Glasgow 15/15, colaboradora, signos meníngeos negativos, sin focalidad neurológica.

Pruebas complementarias

- Hemograma: Hb: 6,5 g/dl; VCM: 89 fl; leucocitos: 4,76x10⁹/l; neutrófilos: 0,98x10⁹/l; linfocitos: 3,61x10⁹/l; monocitos: 0,16x10⁹/l; plaquetas: 120x10⁹/l; VPM: 10 fl. Reticulocitos: 21 x10⁹/l (0,7%).
- Bioquímica: glucosa: 80 mg/dl; urea: 25 mg/dl; creatinina: 0,4 mg/dl; sodio: 140 mEq/l; potasio: 4,1 mEq/l; cloruro: 105 mEq/l; GOT: 29 U/l; GPT: 21 U/l; bilirrubina total: 0,4 mg/dl; LDH: 206 U/l; fósforo: 5,5 mg/dl; calcio total: 10 mg/dl.

Algoritmo 1. Diagnóstico de la anemia sin alteración de otras líneas celulares

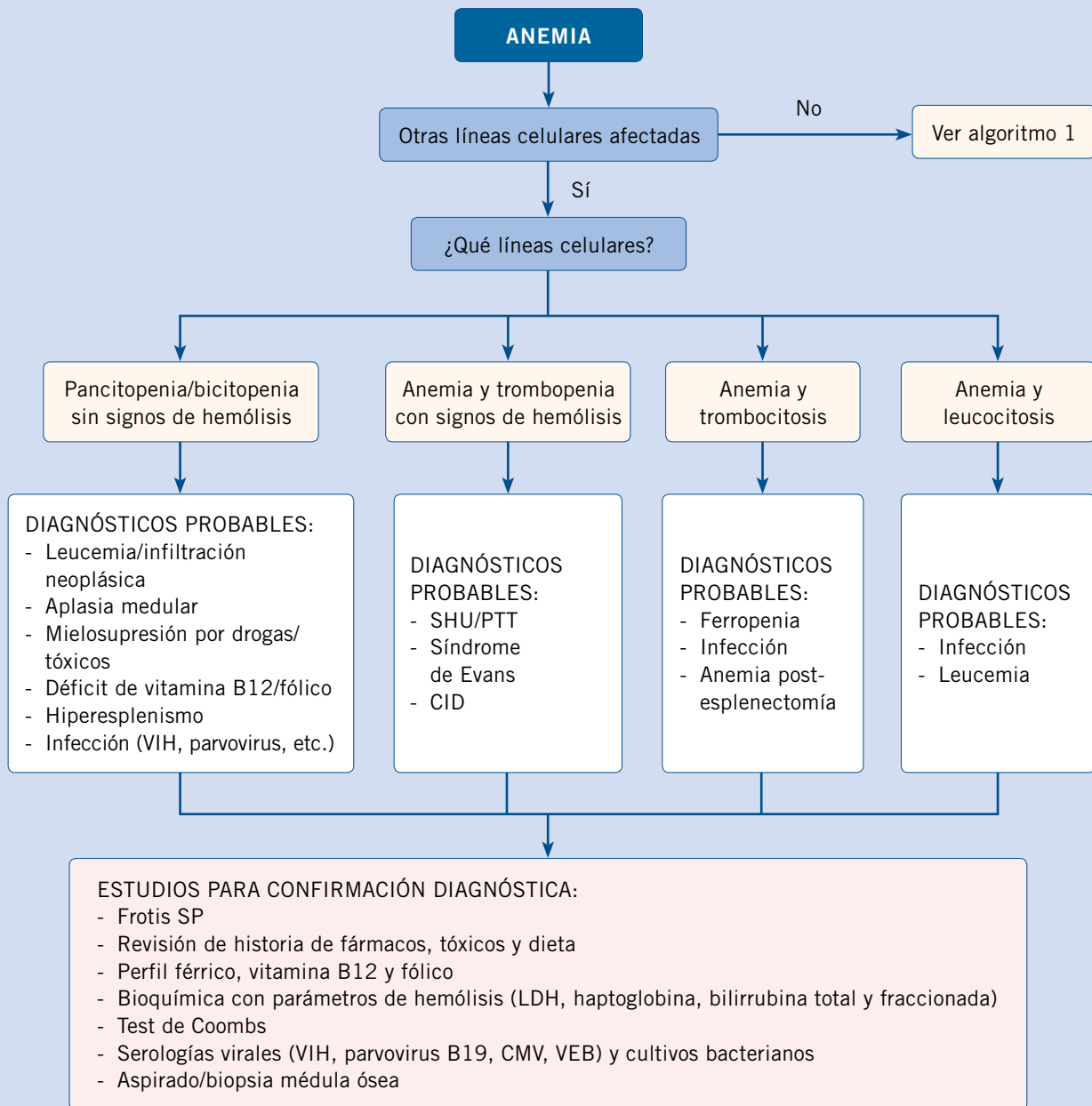


***Signos de hemólisis:**

- Esplenomegalia, ictericia, dolor abdominal, coluria, coleditiasis
- Anemia normo/macrofítica
- Elevación de reticulocitos
- Aumento de LDH
- Aumento de bilirrubina indirecta
- Descenso de haptoglobina

IPR: índice de producción reticulocitaria; LDH: lactato deshidrogenasa; Pb: plomo; SP: sangre periférica; VCM: volumen corpuscular medio.
 Adaptado de: San Román S, Mozo Y, 2017 y Sandoval C, 2019.

Algoritmo 2. Diagnóstico de la anemia con alteración de otras líneas celulares



CID: coagulación intravascular diseminada; CMV: citomegalovirus; LDH: lactato deshidrogenasa; PTT: púrpura trombótica trombocitopénica; SHU: síndrome hemolítico urémico; SP: sangre periférica; VEB: virus de Epstein Barr; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

Adaptado de: San Román S, Mozo Y, 2017 y Sandoval C, 2019.



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".



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. Clasificación y diagnóstico

- Respecto a los factores que influyen en la cifra de Hb, señale la afirmación **CORRECTA**:
 - A nivel del mar, las cifras de Hb son mayores, ya que el menor contenido de oxígeno en el aire resulta en un estímulo para la hematopoyesis.
 - La testosterona resulta ser un estímulo para la eritropoyesis.
 - Las cifras de Hb son característicamente menores en niños de origen asiático.
 - Entre los 3-6 meses de vida ocurre una anemia fisiológica.
 - La HbC es más frecuente en niños de origen asiático.
- Respecto a las pruebas complementarias en la evaluación de la anemia, señale la afirmación **INCORRECTA**:
 - La ferritina se puede alterar por procesos inflamatorios; no obstante, un valor $< 15 \mu\text{g/l}$ es indicativo de ferropenia.
 - La anemia de trastornos crónicos suele presentarse con un VCM normal.
 - Una disminución en la cifra de haptoglobina es congruente con anemia hemolítica.
 - La revisión del frotis de sangre periférica debe ser realizada por un hematólogo con experiencia.
 - La ADE/RDW (amplitud de distribución de los eritrocitos) ayuda a diferenciar entre ferropenia y talasemia, ya que suele estar elevado en las talasemias.
- En cuanto a los reticulocitos, señale la respuesta **CORRECTA**:
 - Permiten hacer una clasificación morfológica de la anemia.
 - Requieren la interpretación de un hematólogo experto.
 - El índice de producción reticulocitaria es normal por encima de 3.
 - Su cifra bruta se debe ajustar según la cifra real de hematíes.
 - En la anemia ferropénica se encuentran siempre disminuidos.
- Una de las siguientes **NO** es una característica clínica de la anemia de Fanconi:
 - Anomalía ocular.
 - Hipoplasia de la eminencia tenar.
 - Prominencia ósea malar.
 - Hiperpigmentación cutánea.
 - Talla baja.
- En la exploración física de un paciente con anemia, ¿en qué enfermedad/es **NO** se espera encontrar hepatoesplenomegalia?
 - Aplasia adquirida de médula ósea.
 - Leucemia linfoblástica aguda.
 - Infección viral.
 - Anemia de células falciformes.
 - En todas las anteriores, se puede encontrar hepatoesplenomegalia.

Caso clínico

- ¿Qué parámetro/s de la analítica realizada a la paciente del caso clínico expuesto resulta **DISCORDANTE** con el diagnóstico de anemia por déficit de hierro?
 - La cifra de hemoglobina.
 - La normocitosis.
 - La neutropenia.
 - Las respuestas a y b son correctas.
 - Las respuestas b y c son correctas.
- ¿Qué posibilidad diagnóstica nos permite **DESCARTAR** los resultados de la bioquímica de esta paciente?
 - Síndrome mielodisplásico.
 - Anemia hemolítica.
 - Leucemia aguda.
 - Aplasia de médula ósea.
 - Proceso infeccioso.
- Atendiendo a los resultados de la analítica actual, ¿qué examen adicional resultaría **MÁS ÚTIL** para el diagnóstico de la paciente?
 - Test de Coombs.
 - Tira reactiva de orina.
 - Metabolismo del hierro.
 - Determinación de vitamina B12 y de ácido fólico.
 - Frotis de sangre periférica.

Anemia. Classification and diagnosis



B. Rosich del Cacho*, Y. Mozo del Castillo**

*Consultant physician, Pediatrics Service, Hospital Universitario Joan XXIII, Tarragona. **Consultant physician, Pediatric Hemato-Oncology and Hematopoietic Stem Cell Transplantation Service, Hospital Universitario La Paz, Madrid

Abstract

Anemia is defined as a reduction in hemoglobin concentration below normal levels for age, gender and ethnicity. It is the result of an imbalance between the production and destruction of red blood cells, which characterizes or accompanies various conditions. It is the most common hematological abnormality in childhood, the main cause of which is iron deficiency. Clinical manifestations are often nonspecific. Diagnosis begins with a full blood count, peripheral blood smear and biochemical parameters of hemolysis and iron metabolism. The overall diagnostic approach of the child with anemia is here reviewed, and an algorithm is proposed based on basic hematological data. Finally, a brief list of references is provided.

Key words: Anemia; Child; Infant; Classification; Diagnosis.

Palabras clave: Anemia; Niño; Lactante; Clasificación; Diagnóstico.

Resumen

La anemia se define como una reducción de la concentración de la hemoglobina por debajo de los niveles considerados normales para la edad, sexo y raza. Es el resultado de un desequilibrio entre la producción y la destrucción de hematíes, que caracteriza o acompaña a diferentes patologías. Se trata del problema hematológico más frecuente en la infancia, cuya causa principal es la ferropenia. Con frecuencia, las manifestaciones clínicas son inespecíficas. El diagnóstico comienza con: un hemograma, el frotis de sangre periférica y los parámetros bioquímicos de hemólisis y del metabolismo del hierro. Se revisa la aproximación diagnóstica general del niño con anemia, proponiendo un enfoque basado en un algoritmo a partir de los datos hematológicos básicos. Finalmente, se aporta un breve listado de referencias bibliográficas básicas.

Introduction

Anemia is defined as a reduction in the concentration of hemoglobin or hematocrit, the normal levels of which depend on age, sex, and ethnicity. Iron deficiency anemia is the most prevalent hematologic disorder of childhood.

In this article, the general concepts of anemia in childhood and its diagnostic approach are reviewed. Iron deficiency anemia (the most common cause of anemia in the pediatric age) and hemolytic anemia are specifically discussed in other articles.

Definition^(1,2)

The word anemia is of Greek origin, meaning “without blood.” It is defined as the reduction in the concentration of hemoglobin (Hb), erythrocyte mass

or hematocrit in peripheral blood below 2 standard deviations (-2 SD) for the age, sex and ethnicity of the patient (Table I).

- **Hemoglobin (Hb):** complex protein made up of heme groups containing iron and a protein portion, globin. The concentration of this erythrocyte pigment is presented in grams (g) per 100 ml (dl) of whole blood.
- **Hematocrit (Hct):** fraction of the volume of erythrocyte mass with respect to total blood volume. It is expressed as a percentage (%).

Epidemiology^(2-4,7)

Anemia is the most common hematological disorder in childhood. In 2008, the World Health Organization (WHO) published the results of a survey of 192 member states, establishing

the following Hb thresholds according to age group:

- 11 g/dl in children 0.5-4.99 years-old (preschool age).
- 11.5 g/dl between 5-11.99 years of age.
- 12 g/dl between ages 12-14.99 years.

The global prevalence of anemia was 47.4% ([95% CI] 45.7-49.1) in preschool-age children and 25.4% ([95% CI] 19.9-30.9) in school-age children. The prevalence in preschool children varied widely by country, led by countries in South America and Africa. This is because iron deficiency accounts for 50% of this prevalence and it is closely linked to nutritional deficiencies, therefore, to the social and development conditions in these countries.

In addition to acknowledging iron deficiency as the most common cause of

Table I. Normal values of the red series according to age and gender (various sources)

Age		Hb (g/dl)	Hct (%)	MCV (fl)
1-3 days		19,5 (14.5-235)	58 (45-72)	98-118
7 days		17,5 (14-22)	55 (43-67)	88-126
14 days		16,5 (13-20)	50 (42-66)	86-119
1 month		14 (10-18)	43 (31-51)	85-123
2 months		11,5 (9-14)	35 (28-42)	77-118
3-12 months		11,5 (9.5-13.5)	35 (29-41)	74-108
12-24 months		12,5 (11-14)	37 (32-42)	71-89
2-3 years		12,6 (11-14.2)	37 (33-41)	74-89
4-6 years		12,9 (11.7-14,1)	38 (34-42)	77-91
7-10 years		13,5 (12-15)	40 (35-45)	78-91
11-14 years	Female	13,7 (12.3-15,1)	40 (36-44)	80-94
	Male	14,3 (12.6-16)	46 (40-52)	80-94
15-18 years	Female	13,7 (11.5-15,9)	40 (34-46)	81-96
	Male	15,4 (13.7-17.1)	46 (40-52)	81-96

anemia in pediatric age worldwide, we must take into account the factors and causes of this disorder that influence its prevalence:

- **Age:** Hb and Hct counts vary throughout childhood (Table I), as well as the causes of anemia differ according to the age of the patients:
 - **Birth-3 months:** Hb achieves maximum concentrations (16.5-18.5 g/dl) in the newborn and drops to 9-10 g/dl between 6-9 weeks of life, as a consequence of increased oxygenation of tissues and a drastic decrease in erythropoiesis; in what is referred to as "physiological anemia of infancy". Any anemia in this age group that differs from the characteristics of physiological anemia (Hb <9 g/dl, anemia prior to 1 month of age, or signs of hemolysis) will require further study.
 - **3-6 months:** iron deficiency is rare during this period, and hemoglobinopathies must be ruled out.
 - **6 months-adolescence:** there are differences in Hb counts according to age and sex (Table I). During this entire stage, the main cause of anemia is iron deficiency.
- **Sex:** starting at puberty, testosterone secretion induces an increase in erythrocyte mass, which is why the normal level of Hb is higher in men than in women. On the other hand, some hereditary anemias are X-linked, and hence, being more frequent in men (eg, glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PDH) deficiency and sideroblastic anemia).
- **Race and ethnicity:** normal Hb levels are observed with approximately 0.5 g/dl less in black children compared to those observed in Cau-

casians or Asians. HbS and HbC are more common in black and Hispanic populations. Furthermore, within the same country there are areas with a higher prevalence of hemoglobinopathies, such as malaria and infestation with intestinal parasites that impact on the prevalence of anemia. Thus, thalassemic syndromes are more prevalent on the Mediterranean coast, a large part of Africa, the Middle East, the Indian subcontinent, and Southeast Asia; conversely, G6PDH deficiency is observed, predominantly, in malaria endemic areas, since it seems to be a protective factor against this infection (a higher prevalence is found among: Kurdish Jews, Sardinian, Nigerian, African-American, Filipino and Greeks).

- **Height above sea level:** the higher above the sea level, the higher the Hb count, since lower oxygen content in the air results in a stimulus for hematopoiesis.

Pathophysiology^(2,5)

Anemia is the result of the imbalance between production and loss of red blood cells. The redistribution of blood, the stimulation of erythropoiesis and the decrease in the affinity of Hb for O₂ are compensatory mechanisms.

Erythropoiesis mainly takes place in the bone marrow during postnatal and adult life (in the fetal period and up to 6 months of extrauterine life, the endodermal sinus also participates, where it begins at 3-4 weeks of gestation, and later on in the liver). Various regulatory factors (being blood oxygen saturation the main one) act on the peritubular cells of the kidneys involved in the synthesis of erythropoietin (EPO), a hormone that acts on the hematopoietic precursors of the bone marrow, which finally give rise to mature red blood cells. During this complex process of differentiation and maturation leading to the production of the mature erythrocyte, the participation of different molecules, growth factors (G and GM-CSF), trace elements (such as iron, essential for the elaboration of the heme group of Hb, copper and zinc) and cytokines (IL 1, 3, 4, 6, 9 and 11).

Mature erythrocytes are shaped like a biconcave disc, they are filled with Hb in the inside and are devoid of mitochondria or other organelles. Hb is composed of 4 globin subunits and heme groups, and it is involved in the exchange of oxygen and carbon dioxide throughout the body.

After erythrocytes have been in circulation for a long period (half-life 120 days), they are taken up and destroyed by the reticuloendothelial system of the spleen. To maintain normal Hb levels, there must be a balance between the continued loss of senescent red cells and erythropoiesis in the bone marrow. Therefore, anemia is the result of the imbalance between production (decreased) and destruction or loss of red blood cells (increased).

There are different compensation mechanisms as an adaptive response to the situation of anemia:

- **Redistribution of blood flow:** this guarantees the oxygenation of vital organs (brain and myocardium), with the consequent vasoconstriction of less needy areas, such as skin and kidney.
- **Stimulation of erythropoiesis:** this is mediated by an increase in EPO synthesis, the main trigger of which is tissue hypoxia. This mechanism is only effective if the bone marrow is able to respond with increased production of red blood cells and the consequent increase in reticulocytes in peripheral blood.
- **Increased ability of Hb to deliver oxygen to tissues:** through an increase in the concentration of 2,3-diphosphoglycerate, which decreases the affinity of Hb for O₂ and favors oxygenation of the tissues.

Understanding all of the above will help to understand the clinical manifestations and the pathophysiological classification of anemia, which are explained in the following sections.

Clinical manifestations^(4,6)

Anemia can have both nonspecific clinical manifestations as well as guiding signs and symptoms for the etiological diagnosis.

The clinical picture of the anemic syndrome has common manifestations

determined by: adaptation mechanisms, age of onset, underlying disease and type of onset (acute or chronic):

- **Pale skin and mucous membranes:** direct consequence of the decrease in Hb and the accompanying peripheral vasoconstriction. Sometimes pallor may not be evident until the Hb level falls below 8 g/dl and can be difficult to identify depending on the pigmentation of the skin.
- **Cardiovascular symptoms and signs** (palpitations, tachycardia, systolic murmur, exertional dyspnea and tachypnea): in general, they are due to the onset of compensatory mechanisms due to the decrease in blood volume, and become more evident the greater the degree of anemia and the speed of its establishment.
- **General symptoms** (headache, irritability, mood swings, asthenia, anorexia): due to tissue hypoxia. In chronic anemia, there may also be an impact on diverse organs, leading to: neurological dysfunction (impaired psychomotor development, learning difficulty), delayed puberty, osteopenia, cardiocirculatory abnormalities (left ventricular hypertrophy that can lead to heart failure), etc.
- **Accompanying symptoms:** derived from the causes and pathogenic mechanisms involved, such as:
 - Hemolytic anemia: jaundice, choloria, abdominal pain, splenomegaly (due to the role of the spleen in the destruction of erythrocytes) or hepatosplenomegaly (because of extramedullary erythropoiesis), gallstones and bone abnormalities (due to extramedullary erythropoiesis).
 - Deficiency anemia: trophic disorders of the skin and mucous membranes.
 - Anemia of central origin (medullary): bleeding and infections if associated with thrombopenia and leukopenia.

Diagnosis^(2,7-9)

Adequate history-taking, physical examination, full blood count with red cell indices, reticulocytes, peripheral blood smear and biochemistry, are cost-effective tools for the diagnostic approach of anemia.

Medical history

An adequate medical history is the starting point for the etiological diagnosis of anemia. In addition to noticing the age, gender, ethnicity and geographical origin of the patient, the following should be investigated:

- **Symptoms** (see previous section): beginning and speed of onset, tolerance, history of bleeding (digestive, menstrual, etc.), symptoms suggestive of hemolysis, etc.
- **Neonatal history:** gestational age, blood group, history of hospital admission for jaundice/anemia, neonatal screening results for endocrine-metabolic diseases (sickle cell anemia is included in Spain).
- **Underlying pathology:** previous episodes of anemia and treatment received, presence of coagulopathy, concomitant diseases (infectious and/or inflammatory), malabsorptive problems (eg, celiac disease).
- **Family history:** the former existence of: anemia, jaundice, gallstones, splenomegaly or the need for cholecystectomy in family members, can guide the diagnosis of hereditary hemolytic anemia.
- **Diet:** to be queried in order to consider possible nutritional deficiencies (iron, vitamin B12 and folic acid). It is important to document the type of lactation (breastfeeding/artificial formula), the amount and the possibility of supplementation/fortification. The presence of pica can guide towards a deficit of nutrients. To consider that the intake of certain foods (eg: fava beans) can trigger hemolytic crises in G6PDH deficiency.
- **Exposure to drugs/toxins:** medications (antibiotics, anti-inflammatory drugs, anticonvulsants), herbs, homeopathic products, drinking water containing nitrates, oxidants or products with lead.

Physical examination

Special attention should be paid to: skin, eyes, mouth, face, chest, hands and abdomen. Skin paleness is a specific but poorly sensitive finding; and so is tachycardia, as a manifestation of severity. Jaundice and hepatosplenomegaly, characteristic of hemolysis, are

Table II. Diagnostic guidance based on signs observed on physical examination

Organ/system	Sign	Diagnostic orientation
Skin	- Hyperpigmentation - Petechiae, purpura - Jaundice	- Fanconi anemia - Autoimmune hemolytic anemia with: thrombopenia, hemolytic-uremic syndrome, bone marrow aplasia, and bone marrow infiltration - Hemolytic anemia, hepatitis, and aplastic anemia
Face	- Malar and maxillary bony prominences	- Congenital hemolytic anemia, thalassemia major
Eyes	- Microcornea - Retinal and conjunctival vessel abnormalities - Cataracts - Periorbital edema	- Fanconi anemia - Hemoglobinopathies - G6PDH deficiency, galactosemia, and hemolytic anemia - Malnutrition, iron deficiency, and kidney disease
Mouth	- Glossitis	- Iron and/or vitamin B12 deficiency
Chest	- Pectoral muscle abnormalities	- Poland syndrome
Hand	- Triphalangeal thumb - Thenar eminence hypoplasia - Nail abnormalities	- Red series aplasia - Fanconi anemia - Iron deficiency
Spleen	- Splenomegaly	- Hemolytic anemia, leukemia/lymphoma, and acute infection

G6PDH: glucose-6-phosphate-dehydrogenase (Hernández Merino, 2016).

also specific data, but with relatively low sensitivity.

Table II shows certain physical signs which can guide towards a specific cause of anemia.

Laboratory evaluations

Work-up tests should begin with a **full blood count** with **red cell** indices and a thorough examination of the peripheral blood smear. In addition, first-level studies require: **reticulocyte count**, basic biochemistry and study of iron metabolism.

In any study of anemia, we must take into account the following parameters of the full blood count, which will aid in the classification of anemia and consequently in its etiological diagnosis:

- **Mean corpuscular volume (MCV)**: this is the average size (fl) of the red blood cells. Depending on this value, the morphological classification of anemia will be carried out (see next section).
- **Red cell distribution width (RDW)**: this informs of the coexistence of red cell populations of different sizes. This parameter helps to distinguish between iron deficiency and thalassemia, since in the former it is usually high, due to the different distribution of Hb depending on the iron avail-

ability at each moment; whilst in thalassemia, RDW is usually normal (although it may be elevated), because the Hb distribution is uniform.

- **Reticulocyte Production Index (RPI)**: reticulocytes report on the regenerative capacity of the bone marrow, so this parameter will allow a pathophysiological classification of anemia (see next section). Normal values of RPI range between 2 and 3. The correct interpretation of the reticulocyte number requires the adjustment of the crude number (%) according to the real number of red cells of each patient, using the formula shown in figure 1.
- **Peripheral blood smear examination**: this must be performed by an experienced hematologist. The size and morphology of the red blood cells can be essential to identify disorders such as: sickle cell disease (sickle cells), spherocytosis (spherocytes), hemoglobinopathies (target cells), hemolysis (Heinz bodies),

etc. Additionally, the presence of other cytopenias or leukocytosis with immature forms can point toward certain etiologies (infections, medullary aplasia/hypoplasia, infiltration of the bone marrow due to leukemia/lymphoma, etc.).

- **Iron metabolism**: ferritin is the most useful parameter to measure iron stores; values below 15mcg/l are indicative of iron deficiency. However, its usefulness is limited by its role as an acute phase reactant, increasing with inflammation/infection and tissue destruction.

According to the previous findings, we will have to expand the investigations with second level studies (Diagnostic algorithms, algorithms 1 and 2):

- If reticulocytosis and data suggestive of hemolysis are present, the existence of hemolytic anemia

$$RPI = \frac{[\text{real reticulocytes (\%)}] \times [\text{real Hct}]}{[\text{normal Hct for age/gender}] \times [\text{reticulocyte half-life (days)}]}$$

Reticulocyte half-life (according to Hct):

Hct	Days
45	1
35	1.5
25	2
15	2.5

Figure 1. Formula for adjusting the reticulocyte count.

should be ruled out and the following should be requested: haptoglobin, Coombs test to determine autoimmunity, and if negative, hemoglobin electrophoresis to rule out hemoglobinopathy (considering that HbF is predominant within the first months of life, and its decrease is slower in sickle cell disease, where it persists in variable amounts) and/or quantification of enzymes (G6PDH, pyruvate-kinase) to study enzymopathies, and/or membrane studies (osmotic fragility, cytometry) for membranopathies.

- If macrocytosis (elevated MCV) is found: there may be a deficiency cause (vitamin B12, folic acid) or hypothyroidism (request TSH and FT4), but it could also be a central maturational disorder (bone marrow aspirate/biopsy must be performed).
- If there is reticulocytopenia and parvovirus B19 infection has been ruled out, a bone marrow aspirate/biopsy must be carried out to assess anemia of central origin.

Classification of anemia^(2,7-9)

Morphological and pathophysiological classifications of anemia are complementary and required for the etiological diagnosis approach.

Following the results obtained in the first-level investigations, the morphological and pathophysiological classifications of anemia will be carried out, which will lead to the determination of the etiology after conducting specific additional work-up (Table III and Algorithms 1 and 2).

- **Morphological classification:** based on the MCV (Table I).
 - *Microcytic:* MCV \leq 2.5 percentile for age, sex, and ethnicity. In childhood, these are iron deficiency anemia and thalassemia *par excellence*.
 - *Normocytic:* Normal MCV (between 2.5 and 97.5 percentiles) for age, sex and ethnicity. This can be due to: blood loss, chronic disorders, infections or it can be the initial stage of micro or macrocytic anemia.

	<i>Regenerative (RPI \geq 3)</i>	<i>Arregenerative (RPI $<$ 2)</i>
Microcytic*	<ul style="list-style-type: none"> - Iron deficiency anemia under treatment - Congenital or corpuscular hemolytic anemias (spherocytosis, thalassemia, sickle cell disease) 	<ul style="list-style-type: none"> - Iron deficiency anemia - Chronic infection / inflammation - Lead poisoning
Normocytic*	<ul style="list-style-type: none"> - Extracorporeal hemolytic anemia (hypersplenism, microangiopathy, drugs, infections) - Corpuscular hemolytic anemia - Acute bleeding 	<ul style="list-style-type: none"> - Medullary aplasia - Spinal infiltration - Aplastic crisis or transient erythroblastopenia in corpuscular hemolytic anemia - Infectious anemia - Chronic kidney disease
Macrocytic*	<ul style="list-style-type: none"> - Hemolytic crisis in AIHA with marked reticulocytosis 	<ul style="list-style-type: none"> - Folic acid or vitamin B12 deficiency - Fanconi anemia - Blackfan-Diamond anemia - Liver disease - Myelodysplastic syndrome - Sideroblastic anemia - Hypothyroidism

*Always adjust MCV according to age and sex for each patient (Table I). AIHA: autoimmune hemolytic anemia. RPI: reticulocyte production index. *Adapted from: San Román S, Mozo Y, 2017.*

- *Macrocytic:* MCV \geq 97.5 percentile for age, sex, and ethnicity. In childhood the most common ones are due to vitamin B12 and/or folic deficiency or exposure to certain drugs (eg, anticonvulsants and immunosuppressants). Macrocytosis can also be found in acute regenerative anemia, due to the presence of reticulocytosis, and in maturation disorders of the bone marrow (myelodysplasia and aplasia).
- **Pathophysiological classification:** based on the medullary regenerative capacity, determined by the RPI.
 - *Regenerative:* there is an elevated reticulocyte response (reticulocytes $>$ 3% or RPI \geq 3). Examples of this include: hemolytic anemia and anemia secondary to hemorrhage.
 - *A/hyporegenerative:* normal or low reticulocyte response for the degree of anemia (reticulocytes $<$ 1-1.5% or RPI $<$ 2). It translates the existence of a hypo/inactive bone marrow as a result of various reasons: deficiency of substrates (iron, folic acid, vitamin B12), tumor medullary infiltration, infec-

tions, deposit diseases (Niemann-Pick, Gaucher...) or congenital or acquired aplasia.

Role of the Primary Care pediatrician

- From the Primary Care setting, full blood count with erythrocyte indices, reticulocytes, biochemistry with hemolysis parameters and iron profile, can be requested, which provide the diagnostic approach of most anemia cases in the pediatric age.
- In our environment, the anemia cases that the Primary Care pediatrician can most frequently find are: iron deficiency anemia, physiological anemia of infancy, β -heterozygous thalassemia or thalassemic trait, anemia of chronic disorders, anemia due to hemorrhage and, currently also, sickle cell anemia.
- In general terms, any anemia of the following characteristics: combined with another cytopenia, hemoglobinopathies, hemolytic anemia, aregenerative anemia, those that do not respond to treatment, and whenever there is any other warning sign, is susceptible to referral to specialized care.

Bibliography

The asterisks show the interest of the article in the opinion of the authors.

1. Glader B. Anemia. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, ed. *Nelson. Textbook of Pediatrics*. 18th ed., Barcelona. Elsevier España; 2009. p. 2003-6.
2. Hernández Merino A. Anemias en la infancia y adolescencia; clasificación y diagnóstico. *Pediatr Integral*. 2016; XX(5): 287-96.
3. World Health Organization. *Worldwide prevalence of anemia 1993-2005: WHO global database on anemia*. Geneva: World Health Organization; 2008.
- 4.** Allali S, Brousse V, Sacri AS, Chalumeau M, de Montalembert M. Anemia in children: prevalence, causes, diagnostic work-up, and long-term consequences. *Expert Rev Hematol*. 2017; 10: 1023-8.
- 5.** Arrizabalaga B, González FA, Remacha. *Eritropatología*. Edición Ambos Marketing Services. Barcelona. 2017.
- 6.** Prudencio García-Paje M. Aproximación diagnóstica al paciente con anemia. In: Madero L, Lassaletta A, Sevilla J, ed. *Hematología y Oncología Pediátricas*. 3ª edición, Madrid. Ergon; 2015. p. 81-6.
- 7.*** Sandoval C. Approach to the child with anemia (Literature review: September 2020. Last update: June 20, 2019). Available at: www.uptodate.com.

- 8.** San Román Pacheco S, Mozo del Castillo Y. Síndrome anémico. In: Guerrero-Fdez. J, Cartón Sánchez A, Barreda Bonis A, Menéndez Suso J, Ruiz Domínguez J, ed. *Manual de Diagnóstico y Terapéutica en Pediatría*. 6ª edición, Madrid. Editorial Panamericana; 2017. p. 1117-30.
9. Buttarello M. Laboratory diagnosis of anemia: are the old and new red cell parameters useful in classification and treatment, how? *Int J Lab Hematol*. 2016; 38: 123-32.
10. Sevilla Navarro J. Abordaje de la anemia microcítica; nuevas herramientas diagnósticas. In: AEPap, ed. 7º Curso de Actualización en Pediatría 2010. Madrid: Exlibris Ediciones; 2010. p. 239-9.

Recommended bibliography

- Allali S, Brousse V, Sacri AS, Chalumeau M, de Montalembert M. Anemia in children: prevalence, causes, diagnostic work-up, and long-term consequences. *Expert Rev Hematol*. 2017; 10: 1023-8.
- This article summarizes in a practical way, the causes of anemia in Pediatrics and the investigations necessary for its diagnosis, highlighting the comorbidity that this pathology implies in the long term.
- Arrizabalaga B, González FA, Remacha. *Eritropatología*. Edición Ambos Marketing Services. Barcelona. 2017.

General hematology chapter, suitable for the study of hematopoiesis and the pathophysiology of anemia.

- Prudencio García-Paje M. Aproximación diagnóstica al paciente con anemia. In: Madero L, Lassaletta A, Sevilla J, ed. *Hematología y Oncología Pediátricas*. 3ª edición, Madrid. Ergon; 2015. p. 81-6.

Chapter where a general presentation is made on anemia in Pediatrics, useful to make a global approach to the subject. In the same book, there are other specific chapters describing the different types of anemia in greater depth.

- Sandoval C. Approach to the child with anemia (Literature review: September 2020. Last update: June 20, 2019). Available at: www.uptodate.com.

This frequently updated source of evidence-based medicine offers a comprehensive review of childhood anemia, presented in a clear educational structure.

- San Román Pacheco S, Mozo del Castillo Y. Síndrome anémico. In: Guerrero-Fdez. J, Cartón Sánchez A, Barreda Bonis A, Menéndez Suso J, Ruiz Domínguez J, ed. *Manual de Diagnóstico y Terapéutica en Pediatría*. 6ª edición, Madrid. Editorial Panamericana; 2017. p. 1117-30.

Presentation of the topic of anemia in childhood, with practical tables and algorithms.

Clinical case

Presentation

A 7-year-old girl is seen in clinic because of progressive paleness and a one-month clinical picture of asthenia, initially attributed by the family to various infectious processes of probable viral etiology (gastroenteritis, upper respiratory tract catarrh and otitis), without any of them requiring admission or antibiotic therapy. Her physical activity remains intact. She has not had: fever, sweating, anorexia, weight loss or musculoskeletal pain. She had taken mebendazole in the month prior to the consultation as treatment for oxyuriasis, and ibuprofen occasionally. Her pediatrician had requested a test where Hb of 8 g/dl stands out. Deficiency and/or parainfectious etiology was suspected, and iron therapy was prescribed. She attends the clinic today after two weeks of starting treatment for clinical and analytical control.

Personal history

- Up-to-date vaccination, according to her region's (autonomous community) immunization schedule.
- No known allergies.
- No medical-surgical history of interest.
- Pets: a dog who has lived at home for 10 years, correctly vaccinated.
- She lives in an urban area. No recent trips.
- Exercise: swimming.

Family background

- Parents and a 10-year-old brother, all healthy.

- Maternal grandmother: deficiency anemia.
- No other background of interest.

Physical examination

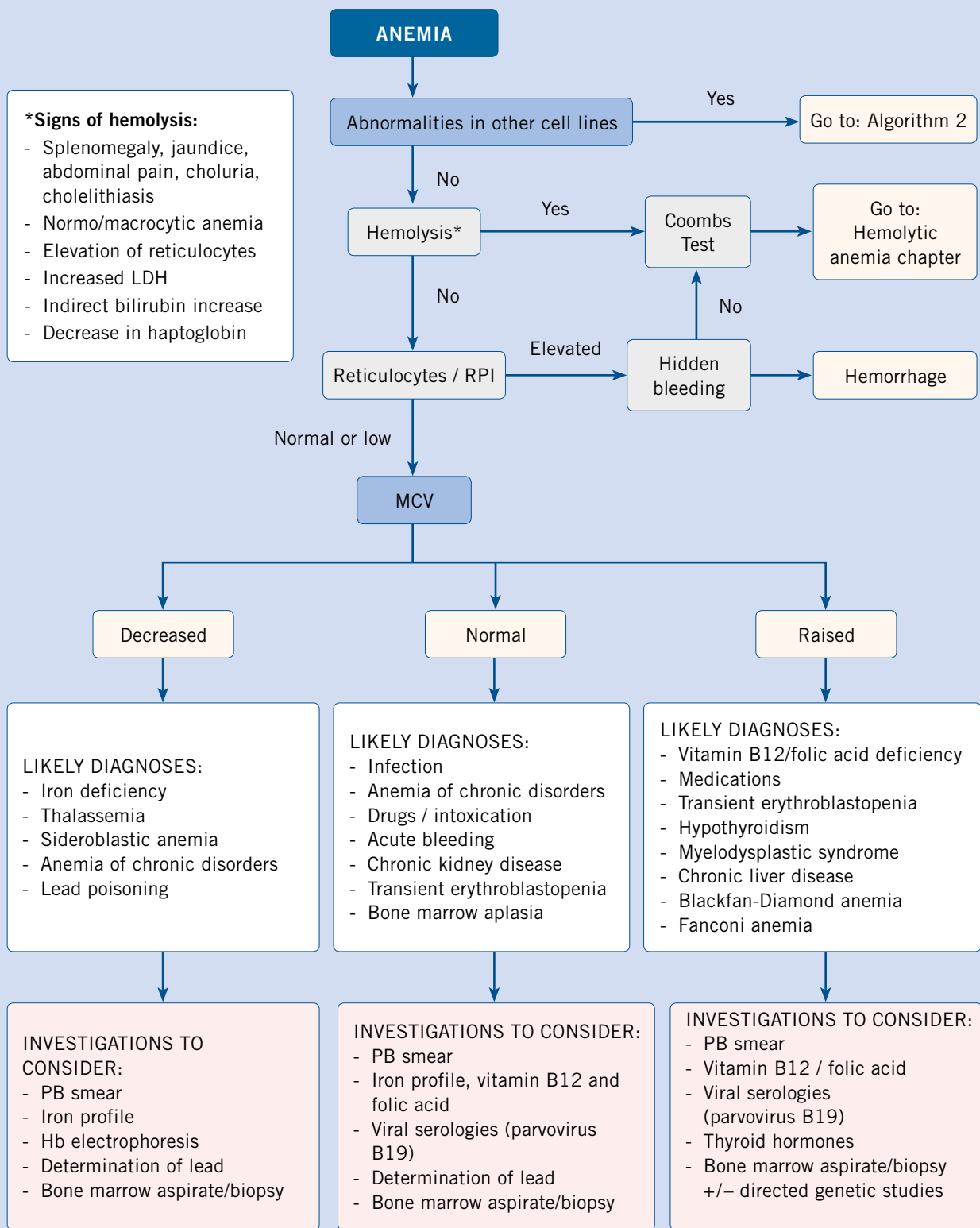
Weight: 20 kg. Temperature: 36.5°C. Respiratory rate: 22 rpm. Heart rate: 105 bpm. Systolic/diastolic blood pressure: 115/65 mmHg.

Good general condition. Marked skin and mucosal paleness. No rashes or petechiae. No respiratory distress. Good peripheral perfusion, capillary filling time <2 seconds, peripheral pulses are present and symmetrical. Cardiac auscultation: rhythmic sounds, systolic murmur II/VI. Lung auscultation: normal. Normal oropharynx. Normal bilateral otoscopy. No pathologic lymphadenopathies. Soft, non-tender abdomen, without masses or organ enlargement. Preserved peristalsis. No signs of peritoneal irritation. Glasgow coma scale 15/15, collaborating, negative meningeal signs, no neurological focus.

Work-up tests

- Full blood count: Hb: 6.5 g/dl; MCV: 89 fl; leukocytes: $4.76 \times 10^9/l$; neutrophils: $0.98 \times 10^9/l$; lymphocytes: $3.61 \times 10^9/l$; monocytes: $0.16 \times 10^9/l$; platelets: $120 \times 10^9/l$; MPV: 10 fl. Reticulocytes: $21 \times 10^9/l$ (0.7%).
- Biochemistry: glucose: 80 mg/dl; urea: 25 mg/dl; creatinine: 0.4 mg/dl; sodium: 140 mEq/l; potassium: 4.1 mEq/l; chloride: 105 mEq/l; GOT: 29 IU/l; GPT: 21 IU/l; total bilirubin: 0.4 mg/dl; LDH: 206 IU/l; phosphorus: 5.5 mg/dl; total calcium: 10 mg/dl.

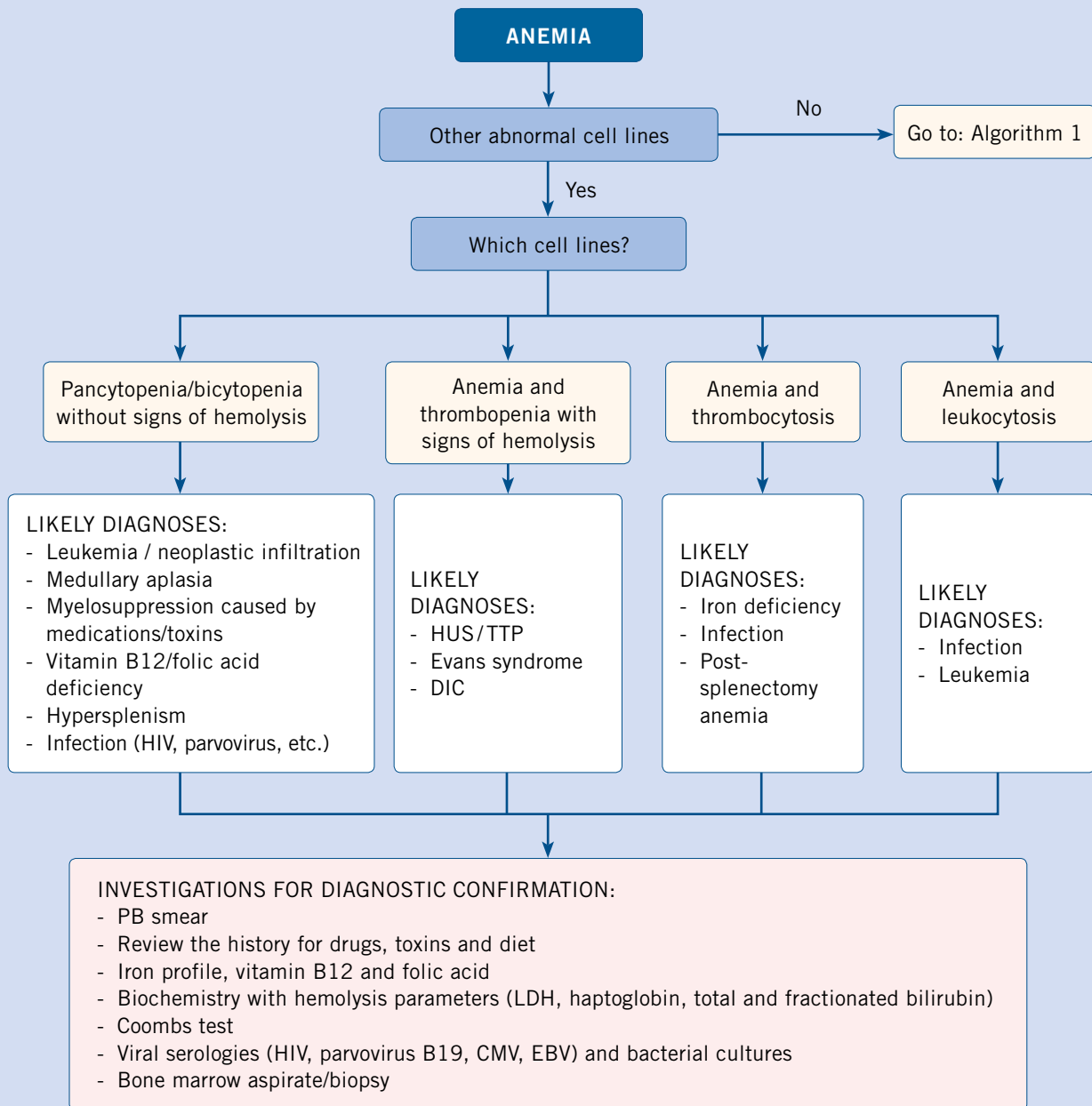
Algorithm 1. Diagnosis of anemia without abnormalities of other cell lines



RPI: reticulocyte production index; LDH: lactate dehydrogenase; PB: peripheral blood; MCV: mean corpuscular volume.

Adapted from: San Román S, Mozo Y, 2017 and Sandoval C, 2019.

Algorithm 2. Diagnosis of anemia with alteration of other cell lines



DIC: disseminated intravascular coagulation; CMV: cytomegalovirus; LDH: lactate dehydrogenase; TTP: thrombotic thrombocytopenic purpura; HUS: hemolytic uremic syndrome; PB: peripheral blood; EBV: Epstein Barr virus; HIV: human immunodeficiency virus.

Adapted from: San Román S, Mozo Y, 2017 and Sandoval C, 2019.



Cuestionario de Acreditación

The Accreditation Questionnaires for FC topics can be done at "On line" through the web: www.sepeap.org and www.pediatriaintegral.es.

To obtain the single continuous training accreditation from the accreditation system for health professionals for the entire national health system, 85% of the questions must be answered correctly. The accreditation questionnaires on the different issues in the journal may be carried out during the period stated in the online questionnaire.



Accreditation quiz

Subsequently, the following accreditation quiz of *Pediatría Integral* collects questions on this topic, which must be answered online through the website: www.sepeap.org.

In order to obtain certification by the Spanish "formación continuada" national health system for health professionals, 85% of the questions must be answered correctly. The accreditation quizzes of the different numbers of the journal may be submitted during the period indicated in the "on-line" quiz.

Anemia. Classification and diagnosis

- Regarding the factors that influence the Hb count, indicate the **CORRECT** statement:
 - At sea level, Hb count is higher, given that the lower oxygen content in the air results in a stimulus for hematopoiesis.
 - Testosterone turns out to be a stimulus for erythropoiesis.
 - Hb levels are characteristically lower in children of Asian origin.
 - Physiological anemia occurs between 3–6 months of life.
 - HbC is more common in children of Asian origin.
- Regarding the work-up tests in the evaluation of anemia, indicate the **INCORRECT** statement:
 - Ferritin can be altered by inflammatory processes; however, a value <15 mcg/l is indicative of iron deficiency.
 - Anemia of chronic disorders usually presents with a normal MCV.
 - A decrease in the haptoglobin level is consistent with hemolytic anemia.
 - Examination of the peripheral blood smear should be performed by an experienced hematologist.
 - The RDW (Red Cell Distribution Width) helps to differentiate between iron deficiency and thalassemia, as it is usually elevated in the latter.
- Regarding reticulocytes, select the **CORRECT** answer:
 - They allow to make a morphological classification of anemia.
 - They require the interpretation of an expert hematologist.
 - The reticulocyte production index is normal above 3.
 - The gross number should be adjusted to the actual red blood cell count.
 - In iron deficiency anemia they are always diminished.
- One of the following is **NOT** a clinical feature of Fanconi anemia:
 - Ocular abnormality.
 - Hypoplasia of the thenar eminence.
 - Malar bone prominence.
 - Skin hyperpigmentation.
 - Short stature.
- In which anemia disease(s) is hepatosplenomegaly **NOT** expected to be found in physical examination?
 - Acquired bone marrow aplasia.
 - Acute lymphoblastic leukemia.
 - Viral infection.
 - Sickle cell anemia.
 - In all of the above, hepatosplenomegaly can be found.

Clinical case

- Which parameter/s in the blood tests carried out in the clinical case patient results **DISCORDING** with the diagnosis of iron deficiency anemia?
 - The hemoglobin value.
 - Normocytosis.
 - Neutropenia.
 - Answers A and B are correct.
 - Answers B and C are correct.
- What diagnostic possibility are we able to **DISCARD** given the results of this patient's biochemistry?
 - Myelodysplastic syndrome.
 - Hemolytic anemia.
 - Acute leukemia.
 - Bone marrow aplasia.
 - Infective process.
- Based on the results of the analysis, which additional test would be **MOST USEFUL** to make the diagnosis of the patient?
 - Coombs test.
 - Urine test strip.
 - Iron metabolism.
 - Determination of vitamin B12 and folic acid.
 - Peripheral blood smear.

Anemia ferropénica

S. Fernández-Plaza, S. Viver Gómez

Centro de Salud Galapagar, Galapagar. Madrid



Resumen

La anemia por déficit de hierro es la causa más frecuente de anemia en el mundo, es una anemia microcítica e hipocrómica que es necesario diferenciar de otras causas de microcitosis, como la talasemia o la anemia de los trastornos crónicos. Puede tener consecuencias sobre el rendimiento intelectual y neurodesarrollo del niño, principalmente a edades precoces, por lo que aplicar programas de detección precoz de la ferropenia es objeto de controversia. El tratamiento de elección de la anemia por déficit de hierro es oral, con sales ferrosas y, solo en casos seleccionados, debe realizarse de forma endovenosa. La lactancia materna y las recomendaciones dietéticas, juegan un papel importante en la prevención de la ferropenia y consecuentemente de la anemia por déficit de hierro, principalmente durante los primeros años de vida y en determinados grupos de riesgo.

Abstract

Iron deficiency anemia is the most common cause of anemia in the world, and it is a microcytic and hypochromic anemia that must be differentiated from other causes of microcytosis such as thalassemia or anemia of chronic disorders. It can have consequences on the intellectual performance and neurodevelopment of the child, especially at an early age, and hence, implementing early detection programs for iron deficiency remains subject of controversy. The treatment of choice for this deficiency anemia is oral iron, in the form of ferrous salts, and only in selected cases should it be performed intravenously. Breastfeeding and dietary recommendations play an important role in the prevention of iron deficiency and consequently iron deficiency anemia, mainly during the first years of life and in specific risk groups.

Palabras clave: Anemia por déficit de hierro; Ferritina; Ferropenia; Microcitosis.

Key words: Iron deficiency anemia (IDA); Serum ferritin; Iron deficiency; Microcytic anemia.

Introducción

El déficit de hierro es el trastorno nutricional más frecuente a nivel mundial y la principal causa de anemia microcítica en la edad pediátrica, la prevalencia global de la anemia en 2010 es de un 32,9%. Afecta al 33% de las mujeres no embarazadas, al 40% de las embarazadas y al 42% de los niños (Fig. 1)⁽¹⁾.

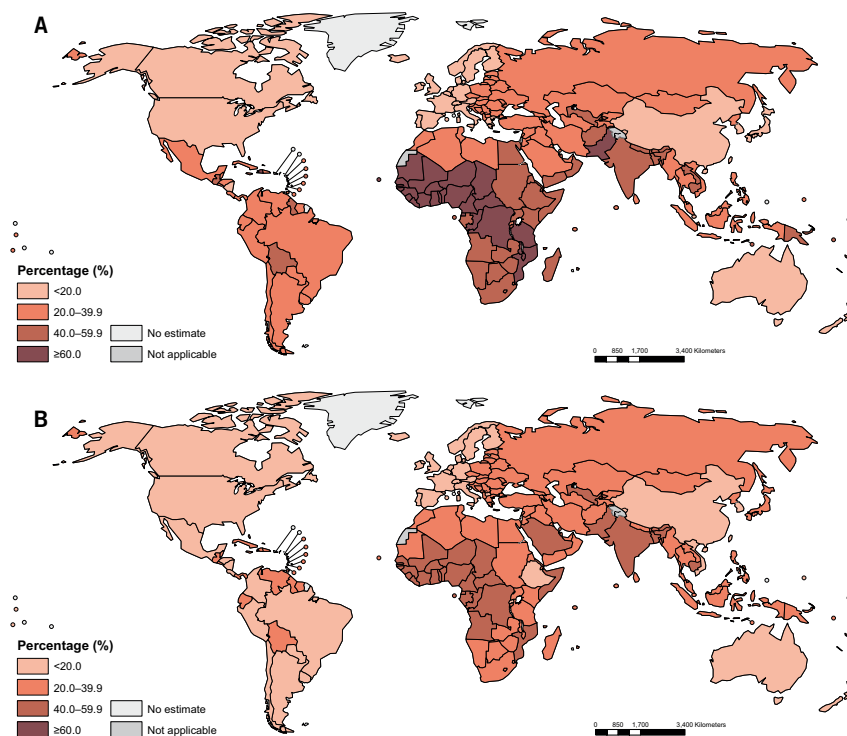


Figura 1. A. Estimación global de prevalencia de anemia en lactantes y niños de 6-59 meses. **B.** Prevalencia de anemia en mujeres embarazadas de 5-49 años en 2011.

Fuente: <https://www.paho.org/>

Tabla I. Valores hematológicos de referencia por edades

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

*Sangre de cordón. CHCM: concentración de la hemoglobina corpuscular media; DE: desviación estándar; Hb: hemoglobina; HCM: hemoglobina corpuscular media; Hcto: hematocrito; VCM: volumen corpuscular medio.

Fuente: Hernández Merino A. Anemias en la infancia y la adolescencia. Clasificación y diagnóstico. *Pediatr Integral*. 2012; 16: 357-65.

En este artículo, diferenciamos la ferropenia de la anemia por déficit de hierro y revisamos las características de la anemia ferropénica, las consecuencias que esta presenta para la salud de la población infantil y, finalmente, cómo abordar su diagnóstico y tratamiento. También analizamos la necesidad de hacer programas de cribado de la ferropenia y las recomendaciones nutricionales que pueden contribuir a su desarrollo o prevención.

Conceptos

Las situaciones progresivas que se producen como consecuencia del déficit de hierro son: ferropenia latente, ferropenia sin anemia y, finalmente, anemia ferropénica.

Cuando hablamos de *ferropenia* hacemos referencia a la disminución del hierro corporal por debajo de los niveles necesarios para mantener una homeostasis normal; como hemos mencionado anteriormente, es el déficit nutricional más extendido en el mundo, principalmente en medios más desfavorecidos. El reto fundamental a la hora de diag-

nosticar la ferropenia consiste en determinar qué parámetro es el más fiable para reflejar el estado real del hierro en el organismo. El descenso de la hemoglobina es un indicador tardío del déficit de hierro, ya que se produce en fases avanzadas de la ferropenia, por lo que su uso no está recomendado. Por el contrario, la ferritina es uno de los parámetros más usados, es muy específico, ya que refleja el estado de las reservas de hierro en el organismo y nos permite realizar un diagnóstico precoz de ferropenia^(1,2). Una ferritina en suero menor de 10-15 ng/ml posee una especificidad del 99% para el diagnóstico de ferropenia. En la población pediátrica, el punto de corte recomendado es de 15 mcg/L^(1,3); en los últimos años, algunos autores sugieren que en niños entre 1 y 3 años, valores de 18 mcg/L se correlacionan mejor con cifras de Hb clínicamente relevantes a estas edades⁽⁴⁾.

Si el aporte de hierro sigue siendo insuficiente, lo que inicialmente constituye una *ferropenia latente*, evoluciona a fases más avanzadas con repercusión sobre la eritropoyesis, como la *ferropenia sin anemia* en la que se produce un

descenso del contenido de hemoglobina en los reticulocitos y, finalmente, la *anemia ferropénica*, que representa la fase más tardía de la depleción de las reservas de hierro del organismo y se define como una reducción de la cifra de hemoglobina o del número de eritrocitos considerados normales para la edad o el sexo (Tabla I)⁽⁵⁾. Los parámetros de la serie roja se modifican con la edad y por ello, es necesario usar los valores de referencia para cada edad cuando diagnosticamos una anemia.

Epidemiología

El déficit de hierro es la carencia nutricional más frecuente y la principal causa de anemia en la infancia, con un pico de prevalencia en menores de 3 años. Afecta principalmente a poblaciones y clases sociales más desfavorecidas.

El déficit de hierro es el déficit nutricional más frecuente a nivel mundial y constituye un importante problema de salud pública, principalmente en los países más desfavorecidos, pero también en nuestro ámbito. Afecta hasta un 42% de

Tabla II. Etiología de la anemia ferropénica**Aporte insuficiente**

- Lactancia materna exclusiva en mayores de 6 meses
- Dietas veganas
- Leche de vaca en menores de 12 meses
- Exceso de lácteos en la dieta

Absorción intestinal alterada

- Enfermedad celiaca
- Infección por H. Pylori
- Resecciones intestinales
- Enfermedad inflamatoria intestinal
- Fármacos antiácidos, inhibidores de la bomba de protones
- Diarrea crónica, infecciones por parásitos intestinales

Aumento de pérdidas

- Menstruaciones abundantes (metrorragias)
- Epistaxis de repetición
- Pérdidas digestivas aumentadas
- Pérdidas genitourinarias o respiratorias
- Ejercicio físico intenso

la población mundial con dos picos de prevalencia, el primero entre el primer y tercer año de vida, y el segundo durante la adolescencia. En países desarrollados como el nuestro o Estados Unidos, aproximadamente un 15% de los lactantes menores de dos años tienen una ferropenia, la prevalencia de la anemia por déficit de hierro en estas edades se estima del 3%⁽⁶⁾. En los últimos años, el porcentaje global de niños pequeños con ferropenia se ha reducido discretamente, pero se ha descrito un incremento en grupos de población más desfavorecidos, como los inmigrantes o determinados grupos étnicos (afroamericanos)⁽⁷⁾.

Las adolescentes también constituyen un grupo con mayor riesgo de desarrollar una ferropenia. Se estima que en nuestro medio, un 11% de las niñas durante la pubertad presentan una ferropenia y hasta un 5% una anemia franca^(7,8). En la mayoría de los casos, la causa son las pérdidas menstruales abundantes, que muchas veces no son reconocidas por las pacientes y que conllevan anemias graves que pueden necesitar ingreso.

A nivel mundial, existen grandes diferencias de prevalencia como se ve en la figura 1.

Causas /Factores de riesgo

Factores relacionados con la dieta integran la principal causa de anemia por déficit de hierro en la infancia. Las pérdidas sanguíneas durante la menstruación constituyen el motivo más frecuente en niñas adolescentes.

Las causas de ferropenia o anemia por déficit de hierro se pueden clasificar según el mecanismo de producción en tres grupos: aporte insuficiente, aumento de pérdidas, disminución de la absorción intestinal (Tabla II). En función de la edad, podemos encontrarnos con que algunos de estos mecanismos de producción son más frecuentes (Tabla III).

En nuestro medio, la ferropenia al nacimiento es poco frecuente, debido a la transfusión placentaria de hierro procedente de la madre al feto durante el tercer trimestre de gestación. Las reservas generadas durante este periodo, cubren las necesidades del lactante durante los seis primeros meses de vida. Algunas situaciones afectan tanto a la madre como al feto (como hemorragias maternas o fetales, embarazos gemelares...) y pueden suponer un riesgo de anemia por déficit de hierro durante estos primeros meses de vida. Aunque se ha comprobado que niveles de hierro bajo maternos durante la gestación disminuyen la transferencia de este durante el final del embarazo, en este momento,

no está establecido el beneficio de fortificar la dieta con hierro en las mujeres gestantes⁽⁶⁾.

La *prematuridad* y el bajo peso al nacimiento asocian ferropenia con frecuencia, debido a varios factores: por un lado, por la disminución de la transferencia materna de hierro placentaria durante el último trimestre; y por otro, las tasas de crecimiento aumentadas en estos recién nacidos. Existe una correlación directa entre el grado de prematuridad y el riesgo de anemia, si bien en recién nacidos a término, la ferropenia se produce a partir de los 6 meses de vida, y la anemia asociada a la prematuridad se manifiesta a los 2-3 meses del nacimiento. En la actualidad, se recomienda pautar suplementos de hierro en los recién nacidos pretérmino^(9,10).

Durante el periodo de lactancia y la primera infancia, la dieta constituye la principal causa de ferropenia. El bajo nivel socioeconómico y la inmigración, también son factores de riesgo que hay que tener en cuenta durante este periodo de la vida del niño.

En los primeros 12 meses de vida, son causas frecuentes de déficit de hierro: la lactancia materna exclusiva a partir de los 6 meses, sin introducir otros alimentos que aportan este mineral en cantidad suficiente; el consumo de preparados lácteos con escasa suplementación de hierro; o la introducción precoz

Tabla III. Causas más frecuentes de ferropenia por edades

Grupo de edad	Factor de riesgo
Periodo neonatal hasta los 6 meses	- Ferropenia materna - Prematuridad - Hemorragia materna/fetal
6-12 meses	- Lactancia materna exclusiva > 6 meses - Leche de vaca < 12 meses
12-48 meses	- Exceso de lácteos en la dieta - Sobrepeso / obesidad - Bajo nivel socioeconómico - Etnia hispana / raza asiática
Edad escolar	- Dietas con bajo contenido en hierro (veganos) - Obesidad - Patología digestiva
Adolescencia	- Metrorragias - Dietas con escaso aporte de hierro - Obesidad - Ejercicio muy intenso - Bajo nivel socioeconómico - Etnia hispana / raza africana

de leche de vaca. Esta última, se ha asociado a un incremento de micro sangrado intestinal en los lactantes, junto con un menor aporte de hierro por ml y una menor biodisponibilidad de la leche de vaca (un 10% en comparación con el 50% de la leche materna)⁽⁶⁾.

El exceso de leche de vaca en la dieta (más de 600 ml), por tanto, es un parámetro que puede ayudarnos a sospechar una anemia por déficit de hierro en los niños pequeños, por un lado, su ya mencionado bajo contenido en hierro y su escasa absorción, pero también el hecho de llevar asociado un menor consumo de otros alimentos ricos en este mineral, son factores que contribuyen a la ferropenia. En 2006, Sutcliffe y cols., encontraron una asociación entre la depleción de hierro y el uso prolongado del biberón en niños durante el segundo y tercer año de vida, en comparación con el uso del vaso en estas edades. El riesgo relativo de ferropenia descrito en el trabajo de Sutcliffe fue del 2,5 (IC 2,46-2,53) y parece relacionarse con un mayor consumo de lácteos en los niños que se alimentaban con biberón, frente a los que usan vaso⁽¹¹⁾.

Durante la edad escolar, la prevalencia del déficit de hierro es baja, siendo las pérdidas de sangre su causa principal, las epistaxis o el sangrado gastrointestinal secundario a la enfermedad inflamatoria intestinal o las infecciones por parásitos intestinales, o los sangrados por el uso crónico de antiinflamatorios no esteroideos, deben valorarse como posible origen de la anemia en estas edades. Las pérdidas sanguíneas durante la menstruación constituyen el motivo más frecuente de anemia por déficit de hierro en niñas adolescentes. Las tasas de crecimiento rápido y las carencias nutricionales que se producen en este periodo, contribuyen a esta situación.

Como causas menos frecuentes de anemia ferropénica, se encuentran: los síndromes malabsortivos que afectan al duodeno, el más común la enfermedad celíaca, pero también la enfermedad de Crohn, las infecciones por *Giardia* o las resecciones proximales del intestino delgado que provocan el síndrome del intestino corto. Los niños que reciben tratamiento con inhibidores de la bomba de protones o antagonistas de los receptores H2 también pueden tener afectada la absorción de hierro por la dificul-

tad de transformar el hierro férrico a ferroso.

Finalmente, se ha descrito una “anemia ferropénica refractaria a tratamiento con hierro” producida por mutaciones en el gen *TMPRSS6*, que codifica para la matriptasa 2, una serín-proteasa transmembrana que juega un papel esencial en la inhibición de la hepcidina, el regulador clave de la homeostasis del hierro. Se hereda por un mecanismo autosómico recesivo y los pacientes presentan niveles normales o elevados de hepcidina, a pesar de la ferropenia⁽⁶⁾.

Fisiopatología

La mayor parte del hierro del organismo es reutilizado, las cantidades que son necesarias reponer diariamente se obtienen a expensas de la absorción del hierro de la dieta en el duodeno proximal, por un mecanismo regulado por hepcidina.

El hierro es un nutriente fundamental para todos los organismos vivos, constituye el 0,005% del peso corporal en el ser humano, lo que se

corresponde con 3 y 4 g en mujeres y hombres, respectivamente; y solo 300 mg en recién nacidos a término. La distribución de este hierro en el organismo es la siguiente. El 75% se encuentra unido a proteínas del grupo hemo, principalmente la hemoglobina (aproximadamente 2,5 g del total), pero también la mioglobina (400 mg), encargadas del transporte de oxígeno. Solo un 3% del total del hierro forma parte de citocromos, peroxidases y catalasas, implicadas en reacciones enzimáticas fundamentales para el funcionamiento celular. El hierro unido a transferrina plasmática es de 3 a 7 mg, constituye solo una parte del hierro unido a transferrina, ya que esta se encuentra también asociado a la transferrina presente en los líquidos intersticiales. Finalmente, el hierro restante, se encuentra principalmente almacenado en forma de ferritina o hemosiderina, la mayoría en el hígado, el bazo y la médula ósea. En el caso del varón adulto, estas reservas alcanzan 1 g y en la mujer aproximadamente 600 mg^(3,6).

El metabolismo del hierro se mantiene en un equilibrio dinámico en el

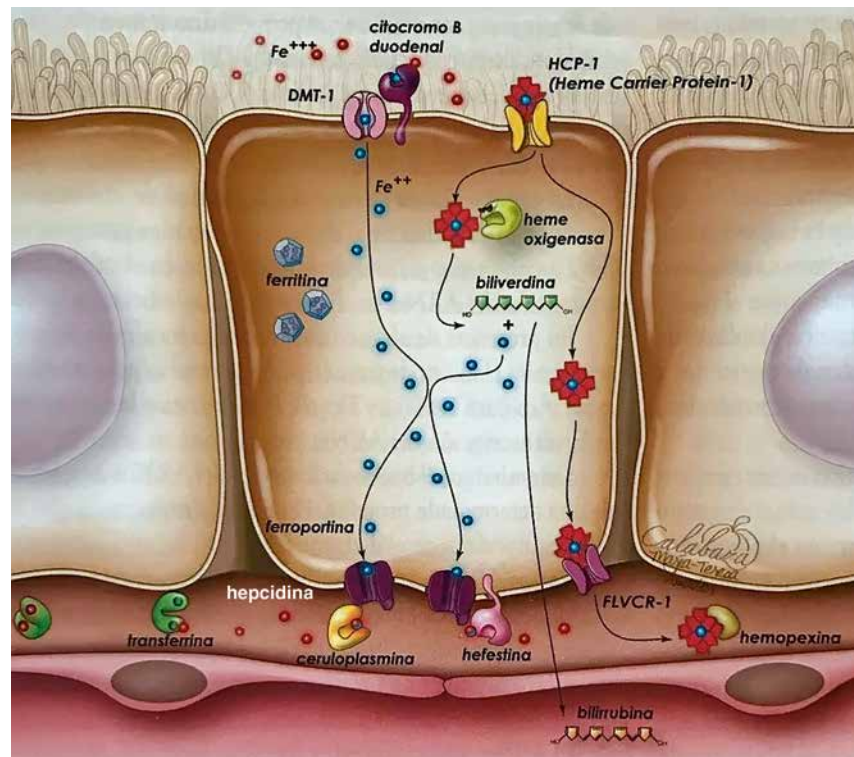


Figura 2. Metabolismo del hierro en el enterocito. Modificado de: Baragaño González M. Alteraciones del metabolismo del hierro y las anemias sideroblásticas. En: Madero L, Lassaletta A, Sevilla J. Hematología y Oncología. Madrid: Ergon S.A. 3ª ed. 2015; 9: 97. Joaquín Carrillo Farga. Elaborado por María Teresa Amador.

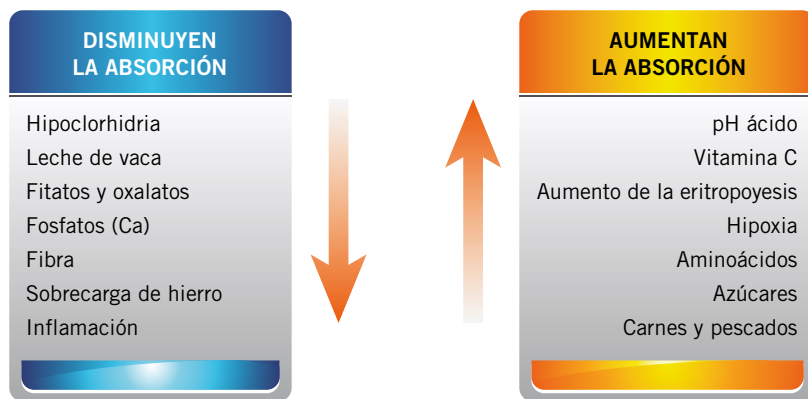


Figura 3. Factores de influyen en la absorción de hierro.

que la mayor parte del hierro es reutilizado, y solamente 1 o 2 mg de las necesidades diarias de hierro del adulto provienen de la dieta. Sin embargo, durante la infancia hasta un 30% de los requerimientos deben ser aportados exógenamente, debido al aumento de masa muscular y crecimiento. Es un nutriente difícil de absorber y las cantidades que se reponen diariamente lo hacen exclusivamente a expensas de la absorción del hierro de la dieta en el duodeno proximal, por un mecanismo regulado por *hepcidina*. El hierro ferroso (Fe^{2+}) que llega a la luz duodenal, penetra en el enterocito a través del transportador de metales divalentes *DMT1*, previamente en la luz intestinal, el *citocromo B duodenal* (*DcytB*) ha transformado también el hierro férrico a ferroso para permitir su paso por *DMT1* (Fig. 2). Una vez en el interior del enterocito, el hierro debe salir de la célula hacia el líquido intersticial y lo hará por la zona basal de la célula, a través de una proteína integral de membrana, la *ferroportina*, que transporta hierro divalente (Fe^{2+}) al plasma. Este último paso está regulado por la *hepcidina*, que actúa bloqueando la acción de la *ferroportina* y, por tanto, reduce la absorción del hierro procedente de la dieta⁽³⁾. La expresión de la *hepcidina* depende de las reservas de hierro, la biodisponibilidad del hierro contenido en la dieta, la presencia de procesos inflamatorios o del índice de eritropoyesis. En situación de depleción de las reservas, anemia o hipoxemia, se produce un descenso de la *hepcidina* para permitir el transporte por la *ferroportina* y así aumentar la entrada de hierro. Por el contrario, en situaciones de normalidad, se eleva la

hepcidina y, por lo tanto, se produce menor absorción de hierro. En los procesos inflamatorios e infecciosos, también se ha comprobado una producción aumentada de la *hepcidina*, reduciendo así la disponibilidad de hierro para los patógenos⁽⁶⁾.

El hierro ferroso que permanece atrapado en el interior de la célula sin poder salir, se agrupa en moléculas de ferritina que constituye la principal forma de almacenamiento del hierro.

En el plasma, el hierro no puede ser transportado por la transferrina, a menos que se encuentre en estado férrico. La *hepcidina* es una proteína anclada en la membrana basal del enterocito junto a la *ferroportina* que transforma el hierro Fe^{2+} en hierro férrico ($3+$), para que pueda unirse a la transferrina y ser distribuido por el organismo⁽³⁾.

El hierro hémico en forma ferrosa, está presente en los alimentos de origen animal, es soluble y se absorbe fácilmente en el intestino (hasta un 30%), independientemente del pH gástrico. Mientras el hierro no hémico, en forma férrica, presente en los vegetales, solo tiene una biodisponibilidad del 10% y para su absorción necesita ser reducido a forma ferrosa. Además, el hierro no hémico interacciona con otros componentes presentes en los alimentos y forma complejos insolubles en la luz intestinal que disminuyen su absorción. Existen sustancias como las vitaminas A y C, el ácido cítrico, las proteínas y el ácido láctico, que favorecen la absorción de hierro; mientras por el contrario, el calcio, la fibra rica en fosfatos, los fitatos y los taninos reducen su absorción (Fig. 3).

También es necesario recordar, que en situaciones de deficiencia grave del nutriente, también se verá comprometida la síntesis de aquellas proteínas en las que los grupos hemo están presentes, como la mioglobina.

Manifestaciones clínicas

Aunque en la mayoría de las ocasiones la anemia ferropénica suele cursar de forma silente, hay que tener en cuenta sus efectos sobre el neurodesarrollo, principalmente a edades precoces.

La ferropenia con o sin anemia suele ser una condición clínicamente silente. El cuadro clínico del *síndrome anémico* es menos frecuente e incluye manifestaciones mucocutáneas como la palidez, debida al descenso de la hemoglobina, y la vasoconstricción que la acompaña. Los lugares idóneos para explorarla son: la conjuntiva ocular, el velo del paladar y la región subungueal. Determinadas alteraciones de mucosas y faneras (coiloniquia, fragilidad del cabello y glositis...) deben hacernos sospechar procesos de larga evolución. Los síntomas cardiocirculatorios como: taquicardia, palpitaciones, taquipnea o auscultación de soplos, son menos frecuentes y su presencia depende de la intensidad de la anemia, y de la rapidez con la que se instaura. En la mayoría de las ocasiones son bien tolerados por el niño, cuando el déficit de hierro se produce de forma progresiva. Los síntomas derivados de la hipoxia tisular como: cefalea, anorexia, irritabilidad, fatiga o descenso de la actividad, son poco frecuentes y suelen reflejar anemias por déficit de hierro graves o de instauración más brusca.

Pica y pagofagia. Pueden ser la manifestación inicial de la ferropenia y pueden producirse sin anemia. Consiste en la apetencia por sustancias que no son alimentos y sin valor nutricional como: tiza, barro, cal, papel, jabón... en el caso de la pica, y del hielo en el caso de la pagofagia, esta última está descrita con mayor frecuencia en adolescentes. Se desconoce el mecanismo por el que se producen ambos fenómenos y su asociación con la ferropenia, pero responden bien al tratamiento con hierro. Aunque la frecuencia real de estos síntomas es desconocida, según datos recogidos por

Powers JM y cols. (2017), un 49% de los padres referían la presencia de este síntoma tras el diagnóstico de anemia por déficit de hierro en sus hijos⁽⁶⁾.

Alteración de la función cognitiva.

Diferentes estudios observacionales han descrito la posible asociación entre el déficit de hierro y la presencia de alteraciones en el desarrollo cognitivo. Se ha estimado que un descenso de 10 g/L en la hemoglobina reduce el coeficiente intelectual (CI) en 1,73 puntos⁽¹²⁾. Low M y cols. en 2013, publican una revisión sistemática, con el fin de analizar la influencia de la ferropenia sobre el CI de la población infantil en edad escolar. De los estudios incluidos en el trabajo de Low M y cols., 31 se realizaron en poblaciones con nivel socioeconómico medio-bajo. Los autores concluyen que los suplementos de hierro en niños con anemia, mejoran parámetros hematológicos y no hematológicos, como el rendimiento intelectual; no obstante, no encuentran beneficios similares en niños con ferropenia sin anemia. Los autores también encuentran evidencia de beneficio sobre el desarrollo ponderoestatural⁽¹²⁾.

Por otro lado, en el trabajo publicado en 2001 por Sheriff y cols., bajas concentraciones de hemoglobina (\geq de 9,5 g/L) en niños de 8 meses, se asocian con alteraciones en el desarrollo psicomotor a los 18 meses de edad. Los autores consideran que el momento óptimo para hacer un cribado de anemia en la primera infancia es antes de los 8 meses, ya que así se asegura el beneficio del tratamiento sobre el neurodesarrollo del niño⁽¹³⁾. Finalmente, Algarín C y cols., relacionan en su publicación de 2013, la anemia por déficit de hierro con tiempos de respuesta motora más lentos y peor control inhibitorio en niños, a los ocho o nueve años de recibir tratamiento con hierro por la anemia. Según los autores, estos hallazgos parecen relacionados con el efecto de la anemia ferropénica sobre la mielinización y los circuitos dopaminérgicos⁽¹⁴⁾.

Síndrome de piernas inquietas (SPI). Diferentes autores han descrito la asociación entre el déficit de hierro y el síndrome de las piernas inquietas. El hierro participa en la producción de dopamina, densidad de las sinapsis y en la síntesis de mielina, lo que justificaría su prescripción para mejorar los sínto-

mas de esta enfermedad. Sin embargo, no hay evidencia clara sobre la eficacia del tratamiento con hierro en estos pacientes. Existen escasos estudios randomizados en Pediatría que demuestren su eficacia. Cuatro estudios pediátricos, muestran mejoría de la sintomatología tras el tratamiento con hierro en niños con SPI y ferritinas por debajo de 50 mcg/L^(15,16).

Trombosis. Algunas publicaciones de casos sugieren la relación entre la anemia ferropénica y los accidentes cerebrovasculares. Maguire JL y cols., en el año 2007, concluyeron que niños previamente sanos con un infarto cerebral, tienen 10 veces más probabilidad de tener una anemia por déficit de hierro que un niño sano sin infarto cerebral. El trabajo sugiere que la anemia por déficit de hierro es un factor de riesgo significativo de infarto cerebral en niños sin otras patologías y que, por ello, su detección precoz debe ser una prioridad⁽¹⁷⁾. Otros autores describen un riesgo 3,8 veces superior de trombosis en estos niños y encuentran una asociación significativa entre anemia, ferropenia y trombocitosis en los casos que estudian, pudiendo ser este el mecanismo implicado en esta complicación^(17,18).

Diagnóstico

La anemia por déficit de hierro es una anemia microcítica, hipocrómica e hiporegenerativa. Las pruebas complementarias de elección para el diagnóstico son: hemograma (Hb, VCM, RDW) y perfil férrico (ferritina, índice de saturación de la transferrina y receptor soluble de la transferrina).

El déficit de hierro origina alteraciones analíticas de manera progresiva. Inicialmente, se produce un descenso de los depósitos en forma de ferritina, sin que tengan lugar modificaciones en el hematocrito ni en otros parámetros hematológicos. Tal y como hemos mencionado, podemos considerar que cifras de ferritina por debajo de 15 mcg/L reflejan una ferropenia; no obstante, no se debe olvidar que, una ferritina normal o aumentada no excluye un déficit de hierro, ya que la ferritina es un reactante de fase aguda y puede estar elevado en presencia de otras patologías coexistentes, tanto infecciosas como inflamatorias. Esto ocurre especialmente en la edad pediátrica, periodo en el que estos episodios, son habituales. En los últimos años, con el mejor conocimiento de la homeostasis del hierro, se han descrito nuevos parámetros que nos permiten valorar el estado del hierro en nuestro organismo con mayor precisión. El *receptor soluble de la transferrina (RsTf)* es un indicador eficaz para el diagnóstico de la ferropenia, ya que a diferencia de la ferritina, no se ve afectada por los procesos inflamatorios y es inversamente proporcional a la disponibilidad de hierro⁽⁶⁾. Es decir, al producirse una depleción de los depósitos de hierro, aumenta la expresión de los "receptores de transferrina" en la membrana celular y, por consiguiente, la cantidad de RsTf circulante. Un índice del receptor soluble del receptor de la transferrina elevado nos indica una deficiencia de hierro. Su disponibilidad en todos los laboratorios es un limitante para la generalización de su uso.

En una segunda fase, la carencia de hierro acaba afectando la eritropoyesis,

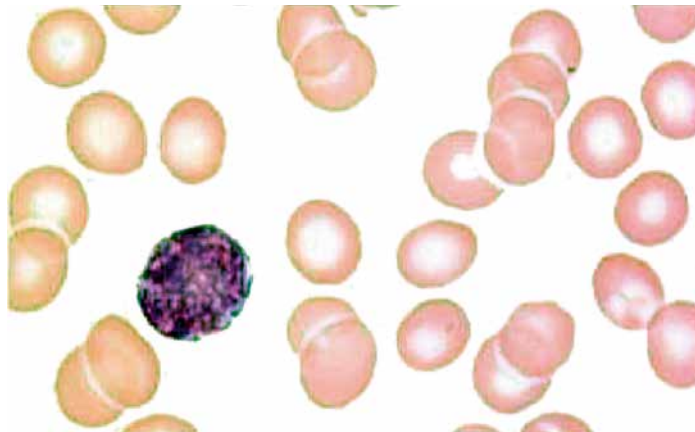


Figura 4.
Microcitosis
e hipocromia.

Tabla IV. Diagnóstico diferencial de microcitosis

Parámetro	Anemia ferropénica	Talasemia menor	Anemia de los trastornos crónicos
Hemoglobina	↓	↓	↓
VCM	↓	↓	Normal o ↓
RDW (índice de distribución eritrocitaria)	↑	Normal o ↑	Normal o ↑
Ferritina	↓	Normal o ↑	↑ o normal
Transferrina	↑	Normal	↓ o normal
Índice de saturación de la transferrina	↓	Normal	Normal o ↓
Receptor soluble de la transferrina	↑↑	↑	Normal o ↓

se produce un descenso de la sideremia, de la saturación de la transferrina con hierro (ISTf) y la elevación de la transferrina. Por último, en una tercera fase, la carencia repercute sobre las cifras de Hb, que descienden por debajo de las de referencia para la edad. Los hallazgos del laboratorio sugestivos de anemia por déficit de hierro incluyen también la presencia de una *hipocromía* y *microcitosis* (disminución del tamaño de los hematíes, 2 desviaciones estándar por debajo del valor medio para su edad) (Fig. 4). Como ya hemos indicado anteriormente, el volumen corpuscular medio, al igual que otros parámetros, se modifica con la edad. Entre los seis meses y los dos años de vida, nos encontramos los glóbulos rojos más pequeños, su tamaño aproximado es de 70 fl y aumenta de forma progresiva hasta la adolescencia. Finalmente, describiremos la anemia ferropénica como: *microcítica*, *hipocrómica* e *hiporreactiva*, ya que los reticulocitos están disminuidos.

Las causas más frecuentes de anemia microcítica incluyen: déficit de hierro, alfa o beta talasemias y anemia por procesos inflamatorios crónicos. Los indicadores que nos pueden ayudar a establecer un diagnóstico diferencial de las anemias con microcitosis se incluyen en la tabla IV. *El índice de Mentzer*, descrito en 1973, resulta muy útil para diferenciar la anemia por deficiencia de hierro de la talasemia. Se obtiene del cociente entre el volumen corpuscular medio (VCM, en fL) y el recuento de glóbulos rojos (en millones por micro-

litro), si el resultado es inferior a 12, es más probable que la microcitosis sea atribuible a una talasemia. Si el resultado es mayor de 13, entonces debemos pensar en la anemia por déficit de hierro. En la deficiencia de hierro, la eritropoyesis está afectada y la médula no puede producir tantos glóbulos rojos y estos son pequeños (microcíticos); por lo que, tanto el recuento de glóbulos rojos como el VCM serán bajos y, como resultado, el índice será superior a 13. Por el contrario, en la talasemia, que es un trastorno de la síntesis de la globina, el

número de glóbulos rojos producidos es normal, pero las células son más pequeñas, el recuento de glóbulos rojos es normal, pero el VCM es bajo; por lo que, en este caso, el índice será inferior a 12. En ocasiones, ambas patologías pueden coexistir y por ello es recomendable primero corregir la ferropenia para llegar después al diagnóstico de talasemia. La tabla IV hace referencia a los parámetros que os ayudan a realizar un diagnóstico diferencial entre las principales anemias microcíticas.

Otras causas menos frecuentes de anemia con VCM bajo son: la anemia sideroblástica, la anemia por déficit de cobre, la piroptocitosis y la atranferrinemia congénita.

Finalmente, es necesario tener en cuenta que, ante unos hallazgos de laboratorio compatibles con microcitosis o anemia, la historia clínica es fundamental para identificar la causa subyacente de la ferropenia con o sin anemia.

Tratamiento de la anemia

El tratamiento de elección de la anemia ferropénica son las sales ferrosas por vía oral, durante, al menos, tres meses. Se recomienda realizar un control analítico al finalizar el tratamiento y tres meses después.

Tabla V. Preparados comerciales con hierro

Preparado comercial	Contenido hierro elemental
Sales ferrosas	
<i>Fer In Sol gotas</i>	(25 mg Fe / ml, 1 ml = 25 gotas y 1 gota = 1 mg Fe)
<i>Glutaferro gotas</i>	30 mg Fe / ml
<i>Tardyferón grageas</i>	80 mg Fe / grageas
<i>Fero-Gradumet comprimidos</i>	105 mg Fe / comprimidos
<i>Losferrón comprimidos efervescentes</i>	80 mg Fe / comprimidos
<i>Ferbisol cápsulas</i>	100 mg Fe / cápsulas
<i>Ferro sanol cápsulas</i>	100 mg Fe / cápsulas
Sales férricas	
<i>Ferplex ampollas</i>	40 mg Fe / ampollas
<i>Ferrocure ampollas</i>	40 mg Fe / ampollas
<i>Kylor sobres</i>	40 mg Fe / ampollas
<i>Lactoferrina ampollas</i>	40 mg Fe / ampollas

Tabla VI. Causas de fracaso terapéutico con hierro

Causa	Ejemplo
Diagnóstico incorrecto	- Rasgo talasémico - Anemia de los procesos crónicos
Persistencia de la causa	- Bajo aporte de hierro en la dieta - Pérdidas de sangre persistentes
Incumplimiento terapéutico	- Dosis insuficiente - Mala tolerancia - Falta de cumplimiento
Malabsorción	- Enfermedad inflamatoria intestinal y enfermedad celiaca - Administración del hierro con leche de vaca o quelantes

La vía oral es la indicada, de entrada, para corregir la anemia por déficit de hierro. Existen numerosos preparados orales de hierro en el mercado, aunque las sales ferrosas (sulfato, fumarato o gluconato ferroso) son las de elección por su mejor biodisponibilidad, ya que no requieren acidificar el medio para poder absorberse a nivel intestinal, habitualmente presentan peor sabor y tolerancia digestiva que los complejos polisacáridos que contienen hierro en estado férrico (Tabla V). Por esto último, en muchas ocasiones, se pautan estas últimas formulaciones.

En 2017, Powers JM y cols., publicaron los resultados de un ensayo clínico aleatorizado doble ciego, cuyo objetivo era determinar si las fórmulas polisacáridas eran igual o más eficaces que las sales ferrosas en el tratamiento de la anemia por déficit de hierro en lactantes y niños pequeños. El ensayo conocido como BESTIRON, concluye que, a igual duración del tratamiento, los niños que fueron tratados con hierro ferroso tuvieron un incremento de 1 g/dl más, que los que recibieron las formas férricas; por lo tanto, los autores concluyen que el segundo grupo requiere tratamientos más prolongados para reponer los depósitos⁽¹⁹⁾.

En relación a la dosis que se considera más adecuada para tratar la ferropenia, existen pocos ensayos clínicos en Pediatría, comparando diferentes dosificaciones en el tratamiento de la anemia ferropénica. No obstante, el estudio BESTIRON muestra una excelente respuesta hematológica y buena tolerancia a dosis de 3 mg/kg de hierro elemental, una vez al día en niños entre 9 y 48 meses. En adolescentes, Powers

y cols., recomiendan pautas de 65 mg de hierro elemental una vez al día⁽¹⁹⁾. En casos de anemias graves, la dosis se puede aumentar hasta 6 mg/kg, monitorizando los efectos secundarios.

Los efectos secundarios del tratamiento incluyen: síntomas digestivos (estreñimiento, náuseas, diarrea, anorexia, heces oscuras...) y la pigmentación dental y gingival reversibles. Estos efectos adversos aunque habituales, se producen con menos frecuencia que en el adulto. Es importante no olvidar que el proteínsuccinilato contiene caseína y los compuestos con ferrimanitol contienen ovoalbúmina y están contraindicados en alérgicos a proteínas de la leche de vaca y huevo, respectivamente.

Los pacientes pediátricos en tratamiento con hierro oral pueden tener una Hb normal al mes del comienzo, siempre que se identifique y corrija la causa subyacente. Los pacientes con anemia moderada/grave presentan una crisis reticulocitaria a los 7-10 días del inicio y un incremento de la Hb de 2g/dl en las 4 primeras semanas del inicio.

En todo paciente con una anemia por déficit de hierro, es fundamental identificar y corregir la causa subyacente. En caso de no hacerlo, puede producirse una respuesta parcial o recurrencia de la ferropenia. Las principales causas de anemia refractaria al tratamiento con hierro son: falta de adherencia terapéutica, persistencia de la causa subyacente o error diagnóstico (Tabla VI). En el

seguimiento de la anemia por déficit de hierro, los expertos recomiendan hacer una determinación de la ferritina al final del tratamiento y a los tres meses de finalizado este, con el fin de asegurar que los depósitos son adecuados, evitando así futuras recaídas.

Solamente, en ocasiones puntuales, es necesario recurrir a la administración de hierro endovenoso. Su uso, se aprobó por primera vez por la *Food and Drug Administration* (FDA) en Pediatría, en la insuficiencia renal crónica. Las indicaciones más frecuentes de esta vía de administración son: el fracaso terapéutico, la intolerancia digestiva o la asociación de patologías que contraindiquen la vía digestiva. La dosis se calcula mediante la fórmula de Ganzoni (Fig. 5), que estima la cantidad de hierro deficitario de cada paciente de forma individualizada, dependiendo del peso, la cifra de hemoglobina y de la hemoglobina deseada⁽⁶⁾. Los efectos secundarios locales del hierro endovenoso incluyen alteraciones de la pigmentación de la piel o linfangitis en los casos de extravasación, por lo que hay que ser especialmente precavido para que la medicación se administre intravenosa y no subcutánea. Los efectos sistémicos incluyen: náuseas, dolor abdominal, fiebre y mialgias, o reacciones de hipersensibilidad. La probabilidad de estos efectos adversos se reduce con un ritmo de infusión lento, ya que la mayoría se producen de forma similar al síndrome del hombre rojo relacionado con la vancomicina. Raramente, puede producir reacciones anafilácticas, por lo que es recomendable que su administración se realice en un medio hospitalario⁽⁶⁾. Existen diversos preparados de hierro intravenoso de los cuales el hierro sacarosa (Venofer®) es el más empleado actualmente, con él ha disminuido de forma considerable la incidencia de efectos secundarios que se observaban con el hierro dextrano de bajo peso molecular, dexترفرون (Ferinject®), principalmente las reacciones anafilácticas. El pico de reticulocitos se consigue a los 3-4 días de la infusión y se suele observar una respuesta en la

$$\text{Fe (mg)} = [\text{peso (kg)} \times (\text{Hb deseada [g/dL]} - \text{Hb inicial [g/dL]})] \times 2,4 + \text{depósito de Fe (mg)}; \text{depósito de Fe: Si } < 35 \text{ kg} = 15 \text{ mg/kg peso; si } > 35 \text{ kg} = 500 \text{ mg}$$

Figura 5. Fórmula de Ganzoni.

cifra de hemoglobina transcurrida una semana.

La indicación de realizar una transfusión de hematíes, dependerá del contexto clínico del paciente y deberá de valorarse en función de su estabilidad.

Recomendaciones dietéticas

Una dieta adecuada con alimentos ricos en hierro, juega un papel fundamental en la prevención de la ferropenia y la anemia ferropénica. Las recomendaciones dietéticas deben adaptarse a la edad del niño.

Una de las principales recomendaciones orientadas a prevenir la anemia por déficit de hierro durante los primeros meses de vida, es promover la lactancia materna exclusiva hasta los 6 meses, frente al uso de preparados lácteos. En mayores de 12 meses, se recomienda limitar el consumo de lácteos a 600 ml al día.

La dieta debe ser equilibrada, sin excluir ningún alimento, que contenga, al menos, tres raciones al día de alimentos que contengan hierro. Las fuentes de alimentos con mayor biodisponibilidad de hierro incluyen: carnes rojas, cereales fortificados, yema de huevo y frutas con vitamina C. El hierro *hemo* contenido en fuentes animales tiene mejor absorción que el hierro *no hemo* de fuentes vegetales (el mito de las espinacas). En contraposición, los tanatos (contenidos en el té), los alimentos con salvado o ricos en fosfatos, oxalatos y fitatos (fibra vegetal, semillas o granos) inhiben su absorción, por lo que debe limitarse su consumo.

Recomendaciones de cribado

En España, la recomendación de realizar cribado de anemia por déficit de hierro, se limita a grupos de población con factores de riesgo.

Existen discrepancias sobre la necesidad de hacer cribado universal de anemia ferropénica a la población infantil menor de 24 meses. La Academia Americana de Pediatría recomienda llevar a cabo una determinación de rutina en este grupo de edad, basándose en los efectos negativos que la anemia por déficit de hierro puede tener sobre el desarrollo cognitivo⁽²⁰⁾. No obstante,

otras entidades como la *United States Preventive Services Task Force*, las guías de práctica clínica de Canadá y Reino Unido, y el grupo Previnfad de la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria, no recomiendan realizar análisis de rutina, basándose en la ausencia de evidencia clara de los beneficios de esta medida⁽⁶⁾. Sin embargo, las diferentes sociedades científicas antes mencionadas, sí recomiendan estudiar aquellos pacientes con factores de riesgo como:

- Factores de riesgo perinatales, como: prematuridad (principalmente en recién nacidos por debajo de los 1.500 g), bajo peso al nacimiento, gestaciones múltiples, ferropenia materna grave durante la gestación, hemorragias uteroplacentarias o neonatales, o múltiples extracciones sanguíneas. En los lactantes prematuros, se recomienda comenzar con los suplementos de hierro a las dos semanas de vida (2-4 mg/kg de hierro elemental diariamente), manteniendo la dosis de, al menos, 2 mg/kg durante el primer año de vida.
- Hasta los 12 meses, lactancia materna exclusiva; por encima de los 6 meses, introducción de leche de vaca antes de los 12 meses, escaso consumo de alimentos ricos en hierro o bajo nivel socioeconómico.
- Mayores de 12 meses con dietas restrictivas, malnutrición, obesidad (dietas inadecuadas con exceso de carbohidratos y grasas), elevado consumo de lácteos por encima de 700 ml/día y niños con enfermedades que puedan asociar ferropenia.

Función del pediatra de atención primaria

Una de las principales tareas que debe desempeñar el pediatra de atención primaria en la consulta, es la prevención y promoción de la salud. Por ello, conocer y actuar sobre los factores de riesgo derivados de la alimentación asociados a la ferropenia durante las etapas iniciales de la vida, constituye una función preferente del pediatra. Proporcionar pautas adecuadas de alimentación, reducirá la incidencia de anemia ferropénica en la población infantil.

Por otro lado, el diagnóstico diferencial y etiológico de la ferropenia/

anemia ferropénica junto con su tratamiento, son procesos que se realizan casi exclusivamente en atención primaria por lo que el pediatra debe conocerlos, identificando aquellas situaciones que requieran una derivación a atención especializada.

Finalmente, no podemos olvidar la importancia del seguimiento una vez finalizado el tratamiento.

Bibliografía

Los asteriscos muestran el interés del artículo a juicio de las autoras.

- 1.*** World Health Organization. WHO guideline on use of ferritin concentrations to assess iron status in individuals and populations. Disponible en: www.who.int/es/news/item/20-04-2020-who-guidance-helps-detect-iron-deficiency-and-protect-brain-development (acceso en marzo de 2021)
- 2.** Oatley H, Borkhoff CM, Chen S, Macarthur C, Persaud N, Birken CS, et al. Screening for Iron Deficiency in Early Childhood Using Serum Ferritin in the Primary Care Setting. *Pediatrics*. 2018; 142: e20182095.
- 3.*** Baragaño González M. Alteraciones del metabolismo del hierro y las anemias sideroblásticas. En: Madero L, Lassaletta A, Sevilla J. *Hematología y Oncología*. Madrid: Ergon S.A. 3ª ed. 2015; 9: 95-112.
- 4.** Abdullah K, Birken CS, Maguire JL, Fehlings D, Hanley AJ, Thorpe KE, et al. Re-Evaluation of Serum Ferritin Cut-Off Values for the Diagnosis of Iron Deficiency in Children Aged 12-36 Months. *J Pediatr*. 2017; 188: 287-90.
- 5.** Hernández Merino A. Anemias en la infancia y la adolescencia. Clasificación y diagnóstico. *Pediatr Integral*. 2012; 16: 357-65.
- 6.*** Powers JM, Buchanan GR. Disorders of Iron Metabolism: New Diagnostic and Treatment Approaches to Iron Deficiency. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2019; 33: 393-408.
7. Gupta PM, Hamner HC, Suchdev PS, Flores-Ayala R, Mei Z. Iron status of toddlers, nonpregnant females, and pregnant females in the United States. *Am J Clin Nutr*. 2017; 106: 1640S-6S.
8. Gupta PM, Perrine CG, Mei Z, Scanlon KS. Iron, Anemia, and Iron Deficiency Anemia among Young Children in the United States. *Nutrients*. 2016; 8: E330.
- 9.** García Reymundo M, Hurtado Suazo JA, Calvo Aguilar MJ, Soriano Faura FJ, Ginovart Galiana G, Martín Peinador Y, et al. Recomendaciones de seguimiento del prematuro tardío (Follow-up recommendations for the late preterm infant). *An Pediatr (Barc)*. 2019; 90: 318. e1-e8.

10. Sánchez Ruiz-Cabello FJ y grupo previnfad/PAPPS. Prevención primaria y cribado de ferropenia en lactantes. *Previnfad Ferropenia*. 2011.
11. Sutcliffe TL, Khambalia A, Westergard S, Jacobson S, Peer M, Parkin PC. Iron depletion is associated with daytime bottle-feeding in the second and third years of life. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2006; 160: 1114-20.
- 12.** Low M, Farrell A, Biggs BA, Pasricha SR. Effects of daily iron supplementation in primary-school-aged children: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ*. 2013; 185: E791-802.
- 13.** Sherriff A, Emond A, Bell JC, Golding J, ALSPAC Study Team. Should infants be screened for anaemia? A prospective study investigating the relation between haemoglobin at 8, 12, and 18 months and development at 18 months. *Arch Dis Child*. 2001; 84: 480-5.
14. Algarín C, Nelson CA, Peirano P, Westerlund A, Reyes S, Lozoff B. Iron-deficiency anemia in infancy and poorer cognitive inhibitory control at age 10 years. *Dev Med Child Neurol*. 2013; 55: 453-8.
- 15.** Allen RP, Picchietti DL, Auerbach M, Cho YW, Connor JR, Earley CJ, et al. Evidence-based and consensus clinical practice guidelines for the iron treatment of restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease in adults and children: an IRLSSG task force report. *Sleep Med*. 2018; 41: 27-44.
16. Munzer T, Felt B. The Role of Iron in Pediatric Restless Legs Syndrome and Periodic Limb Movements in Sleep. *Semin Neurol*. 2017; 37: 439-45.
- 17.** Maguire JL, deVeber G, Parkin PC. Association between iron-deficiency anemia and stroke in young children. *Pediatrics*. 2007; 120: 1053-7.
- 18.** Azab SF, Abdelsalam SM, Saleh SH, Elbehedy RM, Lotfy SM, Esh AM, et al. Iron deficiency anemia as a risk factor for cerebrovascular events in early childhood: a case-control study. *Ann Hematol*. 2014; 93: 571-6.
- 19.** Powers JM, Buchanan GR, Adix L, Zhang S, Gao A, McCavit TL. Effect of Low-Dose Ferrous Sulfate vs Iron Polysaccharide Complex on Hemoglobin Concentration in Young Children with Nutritional Iron-Deficiency Anemia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017; 317: 2297-304.
- 20.** Baker RD, Greer FR; Committee on Nutrition American Academy of Pediatrics. 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.

Bibliografía recomendada

- Hernández Merino A. Anemias en la infancia y la adolescencia. Clasificación y diagnóstico. *Pediatr Integral*. 2012; 16: 357-65.

Muy buen artículo, que nos permite conocer mejor las anemias, su clasificación en función de sus características y, de esa forma, centrar su diagnóstico. Es un buen punto de partida.

- World Health Organization. WHO guideline on use of ferritin concentrations to assess iron status in individuals and populations. Disponible en: www.who.int/es/news/item/20-04-2020-who-guidance-helps-detect-iron-deficiency-and-protect-brain-development (acceso en marzo de 2021).

Guía actualizada sobre el papel de la ferritina en el cribado del déficit de hierro a nivel mundial. Los autores responden a preguntas sobre la ferropenia, basándose en la evidencia científica.

- Powers JM, Buchanan GR. Disorders of Iron Metabolism: New Diagnostic and Treatment Approaches to Iron Deficiency. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2019; 33: 393-408.

Excelente artículo de revisión sobre la ferropenia y la anemia deficitaria en hierro con bibliografía actualizada.

- Baragaño González M. Alteraciones del metabolismo del hierro y las anemias sideroblásticas. En: Madero L, Lassaletta A, Sevilla J. *Hematología y Oncología*. Madrid: Ergon S.A. 3ª ed. 2015; 9: 95-112.

En este capítulo, se repasa de forma exhaustiva la fisiología del hierro, muy importante para entender el origen y comportamiento de la anemia ferropénica en sus diferentes fases.

Caso clínico

Anamnesis

Niña de 13 años con cefalea intermitente de un mes de evolución. Presenta episodios intermitentes de cefalea biparietal continua, no irradiada, pulsátil, de 4-5 días de evolución. Durante los episodios presenta: decaimiento, posturación, pérdida de apetito y malestar digestivo. Sin sono ni fotofobia.

- Antecedentes familiares, natural de Colombia. Adoptada a los 13 meses, tiene una hermana gemela.
- Antecedentes personales: reglas abundantes e irregulares, sin epistaxis de repetición ni otros sangrados. Sin dolor abdominal recurrente, curva ponderoestaural en el P50.

Exploración física

Saturación de O₂: 98%; FC: 104 lpm; TA: 110/80 mm Hg. Buen estado general. Bien nutrida, hidratada y perfundida. Tez oscura (difícil de valorar, palidez en la exploración inicial), sin exantemas ni petequias. Sin signos de dificultad respiratoria. AC: tonos rítmicos, soplo sistólico paraesternal izquierdo de características funcionales. AP: normal. Exploración neurológica sin alteraciones significativas.

Pruebas complementarias

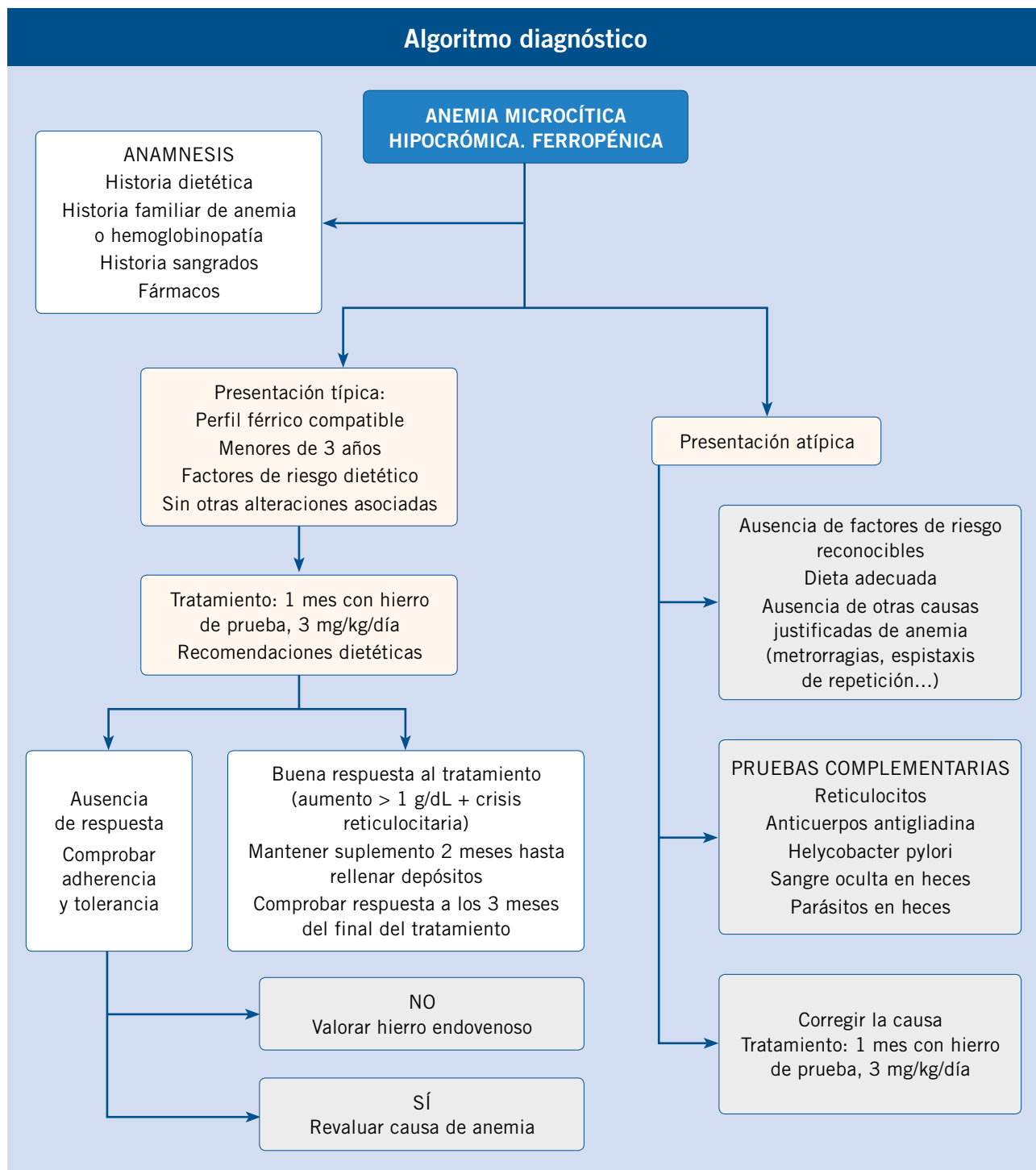
Hemograma: hematíes: 4,65 x 10⁶/mm³; hemoglobina: 7,34 g/dl; hematocrito: 26,4%; VCM: 61,7 fL; HCM: 15,8 pg; RDW: 35%. Leucocitos: 5,91 x 10³/mm³ con fórmula normal; plaquetas: 319 x 10³/mm³. Bioquímica sanguínea: normal (LDH y bilirrubina normal). Estudio del metabolismo del hierro: hierro: 11 µg/dl; ferritina: 2 ng/ml; transferrina: 379 mg/dl; índice saturación transferrina: 2,4% 15 45. Capacidad total fijación hierro: 672 µg/dl.

Diagnóstico

Anemia microcítica hipocrómica, compatible con anemia por déficit de hierro por exceso de pérdidas.

Evolución clínica

- Se inicia tratamiento con hierro, con buena tolerancia. A los 20 días, presenta mejoría clínica, no presenta cefalea, menos cansancio y auscultación cardíaca normal.
- Control analítico al mes: hematíes: 5,08 x 10⁶/mm³; hemoglobina: 11,7 g/dl; hematocrito: 38,2%; VCM: 75,2 fL; HCM: 23 pg; RDW: 32,5%. Hierro: 126 µg/dl; ferritina: 35 ng/ml; transferrina: 315 mg/dl. Índice saturación transferrina: 28,6% 15 45. Capacidad total fijación hierro: 441 µg/dl.



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".



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. ¿Cuál de las siguientes respuestas es FALSA sobre metabolismo del hierro?

- a. El hierro ferroso que llega a la luz duodenal, penetra en el enterocito a través del transportador DMT1.
- b. La ferroportina transporta hierro divalente (Fe²⁺) al plasma.
- c. En situación de depleción de las reservas, anemia o hipoxemia, se produce un descenso de la hepcidina.
- d. El hierro férrico que permanece atrapado en el interior del enterocito sin poder salir, se agrupa en moléculas de ferritina.
- e. El hierro hémico está presente en los alimentos de origen animal es soluble y se absorbe fácilmente en el intestino.

10. De los siguientes factores, indique los que REDUCEN la absorción de hierro a nivel intestinal:

- a. pH ácido.
- b. Vitamina C.
- c. Aumento de la eritropoyesis.
- d. Hipoxia.
- e. Ninguno de los anteriores.

11. Indique la respuesta CORRECTA:

- a. Durante los primeros 2 años de vida, la dieta es la principal causa de anemia ferropénica.
- b. La biodisponibilidad del hierro contenido en leche materna es similar a la de la leche de vaca, ya que ambas tienen un origen animal.
- c. La pagofagia o apetencia por el hielo, es una manifestación clínica que aparece exclusivamente cuando hay anemia y afecta típicamente a los adolescentes.

- d. La anemia ferropénica produce alteraciones en el neurodesarrollo y, por ello, es primordial realizar cribado en toda la población infantil menor de un año.
- e. Los recién nacidos prematuros tienen poco riesgo de anemia ferropénica durante los 6 primeros meses de vida, debido a que el paso transplacentario de hierro, se produce principalmente en el primer trimestre de la gestación.

12. ¿Cuál de estas NO es causa de mala respuesta al tratamiento oral con hierro en un niño con anemia hipocrómica y microcítica?

- a. Falta de cumplimiento del tratamiento.
- b. Síndrome de malabsorción.
- c. Esferocitosis hereditaria.
- d. Talasemia menor.
- e. Anemia ferropénica refractaria a tratamiento con hierro.

13. ¿En cuál de los siguientes casos, NO considerarías un cribado de ferropenia?

- a. Prematuro de 25 semanas de gestación.
- b. Niña de 13 años con decaimiento y astenia de un mes de evolución.
- c. Niño de 11 meses con lactancia materna exclusiva.
- d. Niños menores de 2 años con dietas veganas.
- e. Todos menos la respuesta b.

Caso clínico

14. En relación al caso clínico, ¿cuál de los siguientes datos apoya el DIAGNÓSTICO de anemia por déficit de hierro?

- a. Microcitosis e hipocromía.

- b. El índice de distribución eritrocitaria elevado.
- c. El índice de Metnzer.
- d. La historia clínica.
- e. Todos los anteriores.

15. En el caso clínico anterior, si el resultado del análisis fuera el siguiente y la paciente no tuviera antecedentes de menorragia: hematíes: $4,74 \times 10^6/\text{mm}^3$; hemoglobina: 7,34 g/dl; hematocrito: 24,5%; VCM: 51,7 fL; HCM: 15,5 pg, 25 33; CHCM: 30 g/dl; RDW: 19%; hierro: 16 µg/dl; ferritina: 2 ng/ml; transferrina: 480 mg/dl; índice saturación transferrina: 2,4%; capacidad total fijación hierro: 672 µg/dl. ¿En qué cambiaría su ACTITUD?

- a. Mi actitud no cambiaría nada, sigo pensando lo mismo.
- b. Solicitaría pruebas complementarias (test del aliento, anticuerpos de enfermedad celíaca, sangre oculta en heces y parásitos intestinales).
- c. b y e son ciertas.
- d. La derivaría a urgencias para transfundir.
- e. Trataría primero la ferropenia y, posteriormente, valoraría la posibilidad de hacer una electroforesis de hemoglobinas.

16. ¿Cuál sería la pauta INICIAL de tratamiento que seleccionarías para la paciente del caso clínico?

- a. 65 mg de hierro elemental en forma de sales ferrosas, durante tres meses.
- b. Hierro endovenoso, por la gravedad de la anemia.
- c. 3 mg/kg de hierro elemental en forma de sales férricas.
- d. Todas son muy buenas opciones.
- e. 6 mg/kg de hierro elemental durante un mes.

Anemias hemolíticas: clasificación. Membranopatías. Enzimopatías. Anemia hemolítica autoinmune

J. Zubicaray Salegui, J. Sevilla Navarro

Hospital Infantil Universitario Niño Jesús



Resumen

La anemia hemolítica se define por el acortamiento de la vida media del hematíe que puede ser aguda o crónica; esta deberá formar parte del diagnóstico diferencial de cualquier anemia normocítica o macrocítica. La hemólisis puede ocurrir por vía intravascular o extravascular, y se debe a la pérdida de la deformabilidad que conduce a fagocitosis, a la destrucción mediada por anticuerpos o activación directa del complemento, o a la fragmentación debida a microtrombos o trauma mecánico directo, oxidación o destrucción celular directa. Clínicamente, los pacientes pueden presentar signos y síntomas como: anemia aguda, ictericia, hematuria, disnea, fatiga, taquicardia o hipotensión. Los resultados de las pruebas de laboratorio que confirman la hemólisis incluyen: reticulocitosis, así como aumento de lactato deshidrogenasa, aumento de bilirrubina no conjugada y disminución de los niveles de haptoglobina. La prueba de antiglobulina directa diferenciará, por lo general, las causas inmunes de las causas no inmunes. Asimismo, se debe realizar un frotis de sangre periférica, para identificar morfologías anormales de los glóbulos rojos. Todo ello, clasificará a las anemias hemolíticas en: hemoglobinopatías, membranopatías, enzimopatías, anemias inmunomediadas y anemias de causas extrínsecas no inmunes.

Abstract

Hemolytic anemia is defined as the reduction of the half-life of red blood cells, which can be an acute or chronic process, and it should be part of the differential diagnosis of any normocytic or macrocytic anemia. Hemolysis can occur intravascularly or extravascularly, and it is due to: loss of deformability that leads to phagocytosis, antibody-mediated destruction or direct complement activation, fragmentation due to microthrombi or direct mechanical trauma, oxidation, or direct cell destruction. Clinically, patients may present with signs and symptoms such as: acute anemia, jaundice, hematuria, dyspnea, fatigue, tachycardia, or hypotension. Laboratory tests that confirm hemolysis include reticulocytosis, increased lactate dehydrogenase and unconjugated bilirubin, and decreased haptoglobin levels. Direct antiglobulin test will usually differentiate immune from non-immune causes. In addition, a peripheral blood smear should be performed to identify abnormal red blood cell morphologies. Thus, hemolytic anemia can be classified into: hemoglobinopathies, membranopathies, enzymopathies, immune-mediated anemia, and anemia of extrinsic non-immune causes.

Palabras clave: Anemia hemolítica; Congénita; Pediatría.

Key words: Hemolytic anemia, Congenital, Pediatrics.

Introducción

Las anemias hemolíticas son un conjunto de trastornos que se caracterizan por un acortamiento de la vida media del hematíe⁽¹⁾. Constituyen un grupo importante de anemias, con manifestaciones clínicas y analíticas comunes, pero con un origen y una fisiopatología distinta.

En función de la base fisiopatológica de la alteración, los podemos clasificar en dos grupos: intrínsecos (o corpusculares) y extrínsecos (extracorpóreos)⁽²⁾ (Tabla I). Los intrínsecos son mayoritariamente de origen congénito y se deben a alteraciones estructurales o funcionales de sus componentes fundamentales: hemoglobina (hemoglobinopatía), mem-

brana (membranopatía) o enzimas (enzimopatías). Los defectos extrínsecos, en cambio, son adquiridos y se deben a alteraciones del entorno, una vez el hematíe ha abandonado la médula ósea. De una forma u otra, alteran su estructura y/o morfología, disminuyendo su capacidad de deformación, y por consiguiente, disminuyendo la vida media del hematíe.

En cualquier caso, el resultado final es siempre un síndrome hemolítico de intensidad variable con aumento compensador de la eritropoyesis y aumento del número de reticulocitos. La hemólisis puede ser extravascular (en el sistema retículo-endotelial del bazo o del hígado) o intravascular, produciéndose directamente dentro de los vasos sanguíneos. Clínicamente, se caracterizan por tres signos: reticulocitosis, esplenomegalia e ictericia. La bilirrubina no conjugada o indirecta aumenta por incremento del catabolismo del hemo. Además, se produce disminución de la haptoglobina, debido a la unión de esta a la hemoglobina libre en sangre y su destrucción a nivel hepático.

En cuanto al diagnóstico general, requiere tres exploraciones básicas: 1) hemograma o examen hematológico básico; 2) recuento de reticulocitos o hematíes jóvenes circulantes; y 3) examen morfológico de la sangre a partir de un frotis⁽³⁻⁵⁾.

En este capítulo, desarrollaremos las características básicas de las anemias hemolíticas más frecuentes.

Membranopatías: alteraciones de la membrana eritrocitaria

Introducción

La patología de la membrana eritrocitaria reside en la existencia de defectos congénitos de las proteínas que la constituyen.

Obedecen a defectos estructurales o funcionales de las proteínas de la membrana eritrocitaria. La membrana del hematíe es un sistema complejo construido por múltiples proteínas integrales y superficiales, que proporcionan al hematíe su característica forma de disco bicóncavo, así como la capacidad de deformarse o deformabilidad. Está constituida por una bicapa lipídica en la que flotan unas proteínas llamadas integrales. Recubriendo su cara interna, y en mínimo contacto con la Hb, se encuentra una red proteica bidimensional, fijada a la bicapa lipídica por proteínas integrales;

esta red se conoce como el citoesqueleto de la membrana eritrocitaria⁽⁶⁾. Las proteínas pueden formar parte de la bicapa lipídica (**proteínas integrales**) o formar parte del esqueleto (**proteínas estructurales**). De acuerdo a su movilidad electroforética en un gel de poliacrilamida, las proteínas de la membrana eritrocitaria se pueden clasificar en bandas o fracciones, lo que permite identificar alteraciones de estas en caso de patología.

Un defecto estructural o funcional en alguna de estas proteínas, puede alterar la integridad de todo el esqueleto de la membrana y dar lugar a una hemólisis, por lo que la patología de la membrana eritrocitaria reside en la existencia de defectos congénitos de las proteínas que la constituyen. En general, se trata de mutaciones en alguno de los genes que codifican estas proteínas y que se heredan mayoritariamente con carácter autosómico dominante, con hemólisis extravascular y con alteraciones morfológicas características en los hematíes que dan nombre y orientan al diagnóstico de cada entidad, como veremos a continuación (Fig. 1)⁽⁷⁾.

Tabla I. Clasificación de las anemias hemolíticas

Intrínsecas / corpusculares (congénitas)	Defectos propios del hematíe
<i>Membranopatías</i>	
- Defectos estructurales	Esferocitosis hereditaria Eliptocitosis hereditaria
- Defectos de la permeabilidad de la membrana	Estomatocitosis hereditaria Xerocitosis hereditaria
<i>Eritroenzimopatías</i>	Déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa Déficit de piruvato cinasa Otras: glucosa fosfato isomerasa, fosfofructocinasa, hexocinasa, etc.
<i>Hemoglobinopatías</i>	Síndromes talasémicos Hemoglobinas anómalas
<i>Anemias diseritropoyéticas congénitas</i>	
Extrínsecas / extracorpúsculares (adquiridas)	Resultan de agresiones extrínsecas por parte de un entorno hostil, producido por alteraciones de plasma o del sistema vascular, todos ellos ajenos al hematíe
<i>Inmune</i>	Autoinmune (anticuerpos calientes o fríos) Aloinmune Medicamentoso
<i>No inmune</i>	Microangiopatías Hemoglobinuria paroxística nocturna Mecánica: agentes físicos, químicos e infecciones

Esferocitosis hereditaria (EH)

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

Es la membranopatía más común en la raza blanca, con una prevalencia estimada de 1/2.000⁽⁷⁾. Obedece a un defecto de proteínas con interacción vertical del citoesqueleto que produce pérdida parcial de la misma (Fig. 1), con la consiguiente disminución de la relación superficie/volumen y aparición de esferocitos.

Manifestaciones clínicas

Tiene una expresividad clínica variable, aunque existe predominio de formas leves y moderadas. En general, sobre una base de hemólisis crónica se producen crisis hemolíticas, sobre todo en la infancia, en relación con infecciones virales y, menos frecuentes, episodios de eritroblastopenia por parvovirus B19. Los hallazgos clínicos son: anemia, ictericia y esplenomegalia. Como complicaciones en relación con la hemólisis, pueden

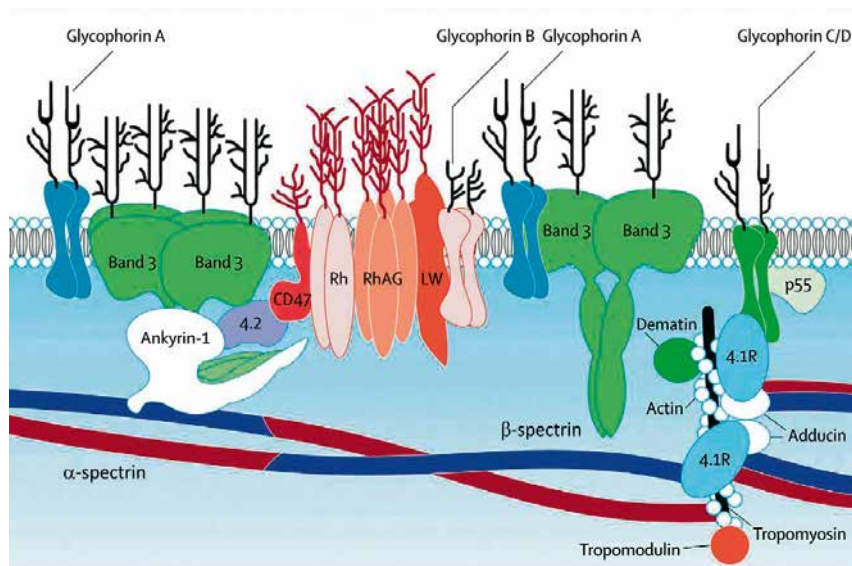


Figura 1. Representación esquemática de la membrana eritrocitaria. **Las proteínas integrales** de la membrana (banda 3, glicoforinas A, B, C, D y E, estomatina y proteínas de antígenos del Rh y grupos sanguíneos) atraviesan la capa lipídica. **Las proteínas estructurales** del citoesqueleto recubren la superficie interna (espectrina, actina, proteína 4.1, anquirina, 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).

observarse: coleditiasis, masas de eritropoyesis extramedular y sobrecarga de hierro. Las formas sintomáticas pueden debutar en el periodo neonatal, como enfermedad hemolítica no inmune. Antiguamente, debido a que a menudo, las pruebas de fragilidad osmótica y el examen morfológico no eran concluyentes en el recién nacido, se producía un retraso en el diagnóstico definitivo de estos casos; hecho que la implantación de la prueba de la fijación de eosina-5-maleimida (test de EMA) ha simplificado y mejorado.

Mecanismo molecular

El patrón de herencia es autosómico dominante en el 75% de los casos, y autosómico recesivo en el resto. En cuanto a la frecuencia de los distintos defectos o mutaciones, se estima que los defectos en el gen de la anquirina (40-60% de casos en el norte de Europa), beta-espectrina (20%), y banda 3 (15-25%), son las más frecuentes.

Diagnóstico

Para apoyar el diagnóstico clínico mencionado con anterioridad, el diagnóstico en el laboratorio se basa fundamentalmente en las siguientes pruebas.

Morfología eritrocitaria

Es característica la presencia de esferocitos o hematíes con forma redondeada, aspecto pequeño o intensamente coloreado, careciendo de aclaramiento central en el frotis de sangre periférica. Además, los índices eritrocitarios muestran un incremento de la concentración de la hemoglobina corpuscular media (CHCM), un incremento de la amplitud de distribución eritrocitaria (ADE) y un volumen corpuscular medio (VCN) normal o ligeramente disminuido.

Estudio de fragilidad osmótica eritrocitaria (ROE)

Durante muchos años, ha sido la prueba más utilizada para el diagnóstico de la EH. Mide la capacidad o habilidad del hematíe de incrementar su volumen cuando son sometidos a soluciones hipotónicas de cloruro de sodio. Debido a que los esferocitos tienen una relación de superficie/volumen disminuida, su capacidad de aumentar el volumen es también limitada, lisándose antes ante concentraciones crecientes de CIna. Se debe tener en cuenta que hasta un 20% de las esferocitosis hereditarias presentan un test de fragilidad normal

en relación a la escasa presencia de esferocitos o por la reticulocitosis intensa.

Prueba de la fijación de eosina-5-maleimida (EMA binding test)

Esta técnica de citometría de flujo se basa en la medida de intensidad de fluorescencia en hematíes, que han sido incubados con el fluorocromo eosina-5-maleimida. Así, la fluorescencia estará disminuida en los casos de EH. Es especialmente sensible en la detección de la EH, por ello se está implementando actualmente, como **técnica de referencia** para el diagnóstico.

Existen otras técnicas como la *ectacitometría de gradiente osmótico* o la *electroforesis de proteínas mediante gel de poliacrilamida*, este último como paso previo al estudio molecular del gen afecto. Finalmente, puede completarse el diagnóstico mediante el *diagnóstico molecular* de las mutaciones genéticas. Permite el diagnóstico de certeza, siendo esencial para los pacientes en los que los test diagnósticos básicos son dudosos, en pacientes que requieren transfusiones o en situaciones complejas, como anemias hemolíticas en neonatos.

Tratamiento

El tratamiento es básicamente preventivo, a base de administración de ácido fólico ante incremento de hemólisis. Las transfusiones por su parte, se realizan a demanda. Cuando la anemia es muy intensa, puede realizarse una esplenectomía que, en la mayoría de los casos, normaliza la concentración de hemoglobina, desapareciendo la anemia (aunque no los esferocitos circulantes). La esplenectomía elimina o reduce la hemólisis, sin embargo, implica riesgo de problemas infecciosos por gérmenes encapsulados, y problemas trombóticos. Por ello, se considera indicación solo en membranopatías estructurales con fenotipo clínico grave. Según las guías británicas, la indicación se establece para esferocitosis graves (Hb mantenidas entre 6-8 g/dl), no antes de los 6 años y si es posible por laparoscopia⁽⁸⁾. Antes de la cirugía, se exige vacunación reglada previa frente a gérmenes encapsulados (*Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*) y después de la misma, profilaxis con penicilina hasta la vida adulta⁽⁹⁻¹⁰⁾.

Otras membranopatías

La eliptocitosis congénita y la estomatocitosis hereditaria son formas menos frecuentes de membranopatía.

Eliptocitosis congénita (EC)

Trastorno algo más leve que la EH que no siempre condiciona anemia hemolítica. En la EC, es característica la presencia de numerosos eliptocitos circulantes en sangre periférica. Obedece a un defecto de proteínas con interacción horizontal del citoesqueleto (principalmente Banda 4,1 y α -espectrina) (Fig. 1) que alteran la elasticidad de la membrana, impidiendo su recuperación después de un alargamiento. No existe pérdida de membrana y, por ello, la ROE y la CHCM son normales. La mayoría de los casos (80%) son asintomáticos o con anemia leve que, en ocasiones, suele pasar desapercibida. Esto implica que el diagnóstico de una eliptocitosis se puede hacer a cualquier edad y que su verdadera incidencia en una población pueda ser subestimada. En el periodo neonatal existe un cuadro clínico conocido como “poiquilocitosis neonatal”, caracterizado por anemia asociada a ascitis y edema, que suele resolverse espontáneamente durante las primeras semanas de vida. Existe poca evidencia sobre la eficacia de la esplenectomía, ya que por la gran inestabilidad de la membrana, los eritrocitos también se rompen fuera del bazo.

Estomatocitosis hereditaria

Finalmente, existe una forma muy rara de membranopatía cuya manifestación morfológica fundamental es la presencia de hematíes con una palidez central alargada en lugar de redonda. Existe un trastorno de la permeabilidad a los iones de sodio o potasio, por el cual el hematíe puede hidratarse (hidrocitosis congénita) o deshidratarse (xerocitosis congénita). La **xerocitosis** es el desorden más frecuente dentro de la estomatocitosis hereditarias (XC), con una incidencia de 1 en 50.000 nacimientos. Esta incidencia puede estar infravalorada, porque muchos casos con Hb en límites normales solo se van a manifestar, por un aumento de reticulocitos o larvados datos de hemólisis y van a pasar desapercibidos. La mayor parte de los casos descritos están causados por mutaciones del gen

PIEZO1 (16q24.3), que se hereda de forma autosómica dominante. El dato más característico de los hematíes deshidratados es el aumento de la CHCM. Al contrario de la EH, la observación morfológica de sangre periférica es anodina y, a excepción de aquellos casos en los que se aprecian eritrocitos de forma irregular (xerocitos). En cuanto al tratamiento, a diferencia a lo que sucede en otras membranopatías, la XC no responde bien a la esplenectomía, y no se aconseja por el alto riesgo de problemas de trombosis arteriales y venosas. Por eso, se deberá descartar una estomatocitosis antes de programar una esplenectomía.

Eritroenzimopatías: las enzimas y sus alteraciones

Introducción

Las eritroenzimopatías son enfermedades hereditarias, debidas al déficit de alguna de las enzimas del hematíe que pueden localizarse en alguna de sus 4 vías metabólicas principales: 1) glucólisis anaerobia; 2) metabolismo antioxidante; 3) sistema diaforásico; y 4) metabolismo nucleotídico. Se engloban también dentro de las anemias raras o minoritarias, ya que su prevalencia en nuestra población es siempre inferior a 5 casos por 10.000 habitantes, siendo las más frecuentes: el déficit de *glucosa-6-fosfato deshidrogenasa* y el déficit de *piruvato cinasa*. El perfil o patrón de hemólisis puede variar en cada una de ellas: el déficit de *piruvato cinasa* cursa con hemólisis crónica, mientras que el déficit de *glucosa-6-fosfato deshidrogenasa* cursa con hemólisis aguda.

A diferencia de la EH, las eritroenzimopatías carecen de alteraciones morfológicas características y para su diagnóstico se requiere la cuantificación de la actividad enzimática en el hemolizado del paciente.

Déficit de piruvato-cinasa (PK)

Supone la primera causa de anemia hemolítica crónica no esferocítica.

Es una anemia hemolítica corpuscular por defecto enzimático en la vía anaerobia de producción de pirúvico y

láctico del hematíe. Debido a la deficiencia de dicha enzima, se altera la generación de ATP y los eritrocitos no pueden mantener su contenido de agua y de potasio, volviéndose rígidos y, por consiguiente, disminuyéndose su vida media. El patrón de herencia es autosómico recesivo, los pacientes homocigotos o los dobles heterocigotos padecen un síndrome hemolítico con anemia de intensidad variable.

Manifestaciones clínicas

Cursa con un síndrome hemolítico crónico de intensidad variable y, habitualmente, de inicio neonatal. La anemia puede variar, desde formas moderadas o leves, incluso asintomáticas en caso de que la hemólisis sea compensada, hasta formas graves con intensa anemia, que se acompañan de retraso de crecimiento óseo y gonadal. Estos pacientes presentan sobrecarga de hierro incluso en pacientes no trasfundidos por el aumento de la absorción intestinal debido a la hemólisis crónica y la eritropoyesis ineficaz.

Mecanismo molecular

La PK funcional es un tetrámero formado por 4 subunidades idénticas y sintetizado por dos genes diferentes: *PKM2* y *PKLR*. Hasta la actualidad, se han descrito más de 300 mutaciones del gen *PKLR* responsables del déficit.

Diagnóstico

El diagnóstico de déficit de PK requiere la cuantificación de la actividad enzimática en el suero hemolizado. Si los leucocitos no se eliminan bien del preparado hemolizado, pueden enmascarar el déficit de PK eritrocitario, ya que los leucocitos tienen una actividad PK normal. Igualmente, la presencia de un elevado número de reticulocitos circulantes puede dar también falsos negativos, debido también a que la actividad PK de los reticulocitos es muy superior a la de los hematíes maduros. Por ello, si en presencia de intensa reticulocitosis se obtiene una actividad PK normal, debe confirmarse el resultado mediante la determinación del cociente entre la actividad PK y hexocinasa (HK)⁽¹¹⁾. No obstante, en la actualidad se recomienda realizar confirmación del diagnóstico con estudio molecular ya que la actividad enzimática no es fácil de estandarizar.

Tratamiento

El tratamiento del déficit PK es esencialmente sintomático, consistiendo en el soporte con concentrados de hemáties, quelación de hierro y, eventualmente, esplenectomía, aunque esta última no consigue normalizar las cifras de Hb. En los pacientes con síndrome hemolítico severo o intenso, puede optarse por un trasplante de progenitores hematopoyéticos, aunque se debe considerar su elevada morbimortalidad. Asimismo, en los últimos años, esta enzimopatía constituye una enfermedad candidata a ser tratada en aproximaciones de terapia génica. Del mismo modo, existen ensayos clínicos en marcha con nuevas moléculas con capacidad de estabilizar la proteína PK-R (NCT02476916, NCT03548220, NCT03559699)⁽¹²⁻¹³⁾ con algunos resultados ya publicados.

Déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD)

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

Es la eritroenzimopatía más frecuente, afectando a más de 400 millones de personas en todo el mundo. Está implicada en la ruta metabólica antioxidante de las pentosas, donde gracias a dicha enzima, se produce la nicotinamida adenindinucleótido fosfato reducido (NADPH), necesaria para mantener el glutatión reducido, que protege a la hemoglobina de la acción oxidativa del peróxido de hidrógeno y radicales oxidativos⁽¹⁴⁾. Así, el déficit de G6PD reduce la concentración de glutatión reducido y disminuye la capacidad del hematíe para defenderse frente a agentes oxidantes, constituyendo una causa de hemólisis. Además, el déficit protege frente a la parasitación por el *Plasmodium falciparum*, explicando la mayor supervivencia de los portadores del déficit sobre los no portadores, así como su elevada prevalencia.

Manifestaciones clínicas

La manifestación clínica habitual es una crisis de hemólisis intravascular aguda, después de 24-72 horas de la ingesta o contacto con algún medicamento oxidante o habas (favismo), así

Tabla II. Sustancias con potencial acción hemolítica en el déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa

Analgésicos / antipiréticos	Acetanilida, acetofenitidina, amidopirina, antipirina, ácido acetilsalicílico, fenacetina, probenecid y piramidón
Antipalúdicos	Cloricina, hidroxicloricina, mepacrina, pamaquina, penlaquina, primaquina, quinina y quinocida
Agentes cardiovasculares	Procainamida, quinidina
Sulfonamidas / sulfomas	Dapsona, sulfacetamida, sulfapiridina, sultametoxipiridina, sulfanilamida y sulfasalazina
Citotóxicos / antibacterianos	Cloranfenicol, cotrimoxazol, furazolidona, ácido nalidíxico, neoarsfenamina, nitrofurantoína y nitrofurazona
Miscelánea	Alfa-metildopa, ácido ascórbico, dimercaprol, hidralazina, mestranol, azul de metileno, ácido nalidíxico, naftaleno, niridazol, fenilhidrazina, piridío, quinina, azul de toluidina, tinitrotolueno y vitamina K soluble

como con algún agente infeccioso. Se presenta con intensa anemia y hemoglobinuria. Es típico que la anemia empeore hasta el día 7-8 de la crisis; sin embargo, una vez suprimido el agente oxidante, la concentración de Hb se recupera espontáneamente a los 15 días.

Debido a ello, los portadores de un déficit de G6PD pueden permanecer asintomáticos durante muchos años, hasta que se produce este contacto con las sustancias que desencadenan la hemólisis. Entre los medicamentos que pueden ser causa de hemólisis en el déficit de G6PD destacan: ciertos analgésicos, sulfamidas, antipalúdicos y antibióticos (Tabla II).

Mecanismo molecular

La enzima G6PD es codificada por un gen situado en el cromosoma X, por lo que su herencia va ligada al sexo. Por lo tanto, los pacientes varones (hemocigotos o heterocigotos) son los que padecen la enfermedad, ya que la actividad enzimática es siempre <1%. La mayoría de las mujeres portadoras son asintomáticas, pero debido a la variabilidad aleatoria de la expresión del cromosoma X, durante el desarrollo pueden observarse portadoras heterocigotas con actividad G6PD prácticamente normal o significativamente disminuida, que puede dar lugar a crisis hemolíticas agudas de características superponibles a las de los varones heterocigotos.

Gracias a la secuenciación de cADN *G6PD*, se han identificado más de 300 mutaciones diferentes o combinaciones de mutaciones del gen *G6PD*. Las

variantes se clasifican en cuatro grupos, según su comportamiento clínico: grupo I (variantes esporádicas), grupo II (variantes mediterráneas), grupo III (variantes africanas) y grupo IV (variantes asintomáticas).

Diagnóstico

El déficit de G6PD requiere la medida de la actividad enzimática en el hemolizado. Se debe tener en cuenta que la demostración de la disminución de actividad del enzima en los eritrocitos es más evidente después de varias semanas del episodio hemolítico, cuando remite la intensa reticulocitosis, ya que las células jóvenes poseen una actividad enzimática mayor. Normalmente, en los individuos varones portadores de la enzimopatía esta actividad es prácticamente nula, por lo que un individuo con déficit de G6PD puede resistir sin hemólisis, en condiciones normales, con una actividad de G6PD eritrocitaria alrededor del 1% de la normal. Como consecuencia de la agresión oxidativa, en estos pacientes, los hematíes suelen mostrar, además de anemia, una alteración morfológica característica conocida como *excentrocytosis*. 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.

Tratamiento

La mejor medida terapéutica es la prevención de los episodios hemolíticos en los pacientes predispuestos, evitando la exposición a agentes oxidantes.

Anemia hemolítica autoinmune

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

La anemia hemolítica autoinmune (AHAI) es un trastorno inmune caracterizado por la presencia de autoanticuerpos dirigidos contra antígenos de la membrana eritrocitaria, que producen acortamiento de la vida media de los hematíes. Estarían incluidas dentro de las anemias hemolíticas extrínsecas o extracorpúsculares.

Aparece cuando existen anticuerpos dirigidos contra un componente de la membrana eritrocitaria con o sin participación del complemento, o cuando ciertos fármacos interaccionan con la membrana del hematíe y facilitan su fagocitosis por los macrófagos del bazo, el hígado y la médula ósea. El patrón en cada caso es característico y se determina por la naturaleza y la cantidad de autoanticuerpo producido. Los anticuerpos de naturaleza IgG preferentemente actúan a una temperatura $\geq 37^\circ\text{C}$, mientras que los de naturaleza IgM son más activos a temperaturas frías (Tabla III).

Es una entidad rara en la infancia, con una incidencia estimada de 0,8-1,25 casos por 100.000 niños, aunque constituye la causa más frecuente de anemia hemolítica extracorpúscular⁽¹⁵⁻¹⁶⁾. Puede aparecer a cualquier edad, con una mayor incidencia en torno a los tres o cuatro años. Etiológicamente, se pueden clasificar en AHAI secundarias (infección, hemopatías, enfermedades autoinmunes, tumores...) y primarias o idiopáticas. En población pediátrica, más de la mitad de los casos se presen-

tan asociadas a otra patología, siendo un 40-50% AHAI idiopáticas⁽¹⁷⁾. A diferencia de los adultos, con mayor frecuencia, suele presentarse como un cuadro autolimitado asociado a una infección viral. Sin embargo, los menores de dos años y adolescentes presentan más frecuentemente formas crónicas asociadas o no a enfermedades sistémicas, principalmente inmunodeficiencias o trastornos autoinmunes⁽¹⁸⁾.

Diagnóstico

En todos los casos, el diagnóstico se basa en la demostración de la antiglobulina mediante positividad de la prueba de Coombs directa para IgG o IgM y complemento, que detecta el revestimiento de inmunoglobulinas o componentes del complemento en la superficie del hematíe. No obstante, se debe tener en cuenta que, de forma excepcional, existen casos de AHAI con Coombs directo negativo⁽¹⁹⁾.

Tratamiento

La mayoría de las formas idiopáticas responden al tratamiento de primera línea, constituido por la corticoterapia (1-2 mg/kg/día hasta que se alcancen niveles de Hb mayores a 10 g/dL y descenso lento posterior en 4-6 meses). En general son de buen pronóstico, con tasas de respuesta de hasta 70-85%, aunque un 50% puede recaer y ser córtico-dependientes. La transfusión debe reservarse para casos graves con afectación hemodinámica. Las recaídas frecuentes y crónicas se asocian a formas más secundarias, donde el pronóstico depende de la enfermedad primaria. Como opciones de tratamientos para esas formas refractarias se pueden plantear, tales como: la esplenectomía,

el rituximab u otros inmunomoduladores o inmunosupresores⁽²⁰⁾.

AHAI por anticuerpos fríos y hemolisina bifásica

En las anemias hemolíticas por anticuerpos fríos, causadas por IgM, los anticuerpos reaccionan contra el sistema antigénico eritrocitario I/i. Hay formas primarias, excepcionales en Pediatría, y formas 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 *frigore*, la hemolisina bifásica Donath-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. Ocurre en el 30-40% de las AHAI en niños y, habitualmente, asocia historia de infección viral, varias semanas antes.

Función del pediatra de Atención Primaria

El pediatra de Atención Primaria podrá realizar la orientación diagnóstica de una anemia hemolítica a partir de la historia familiar y los signos y síntomas acompañantes. Se apoyará en las pruebas de diagnóstico o laboratorio básico para apoyar su sospecha diagnóstica (ver algoritmo al final del artículo). Tras el diagnóstico etiológico o definitivo por el especialista de área, el pediatra de Atención Primaria será fundamental para promover las medidas de prevención de las crisis hemolíticas, así como los cuidados posteriores a tratamientos específicos, como la esplenectomía.

Tabla III. Clasificación de las anemias hemolíticas autoinmunes

Anticuerpos calientes	
- Primarias	
- Secundarias	Síndromes linfoproliferativos Conectivopatías Fármacos Infecciones Otros
Anticuerpos fríos	Enfermedad por aglutininas frías primaria o secundaria Hemoglobinuria paroxística a <i>frigore</i>
Mixta	

Bibliografía

Los asteriscos muestran el interés del artículo a juicio de los autores.

1. Phillips J, Henderson AC. Hemolytic Anemia: Evaluation and Differential Diagnosis. *Am Fam Physician*. 2018; 98: 354-61.
2. González García H, Garrote Molpeceres R, Urbaneja Rodríguez E. Anemias hemolíticas en la infancia. *Pediatr Integral*. 2016; XX(5): 308-17.
3. Haley K. Congenital Hemolytic Anemia. *Med. Clin. North Am*. 2017; 101: 361-74.

4. Vives Corrons JL, Mañú Pereira MM, Trujillo JP, Surrallés J, Sevilla J. Anemias raras y fallos medulares hereditarios. *Arbor*. 2018; 194: a463.
 5. Arrizabalaga B, González F, Remacha A. *Eritropatología*. Ambos Marketing Services, S.L.; Nº 1 edición. 2017.
 - 6.** Da Costa L, Galimand J, Fenneteau O, Mohandas N. Hereditary spherocytosis, elliptocytosis, and other red cell membrane disorders. *Blood Rev*. 2013; 27: 167-78.
 - 7.** Perrotta S, Gallagher PG, Mohandas N. Hereditary spherocytosis. *Lancet*. 2008; 372: 1411-26.
 8. Bolton-Maggs PH, Langer JC, Iolascon A, Tittensor P, King MJ. General Haematology Task Force of the British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the diagnosis and management of hereditary spherocytosis-2011 update. *Br J Haematol*. 2012; 156: 37-49.
 9. Christensen RD, Yaish HM, Gallagher PG. A pediatrician's practical guide to diagnosing and treating hereditary spherocytosis in neonates. *Pediatrics*. 2015; 135: 1107-14.
 - 10.** Iolascon A, Andolfo I, Barcellini W, Corcione F, Garçon L, De Franceschi L, et al. Working Study Group on Red Cells and Iron of the EHA. Recommendations regarding splenectomy in hereditary hemolytic anemias. *Haematologica*. 2017; 102: 1304-13.
 11. Bianchi P, Fermo E, Glader B, Kanno H, Agarwal A, Barcellini W, et al. Addressing the diagnostic gaps in pyruvate kinase deficiency: Consensus recommendations on the diagnosis of pyruvate kinase deficiency. *Am J Hematol*. 2019; 94: 149-61.
 12. Grace RF, Mark Layton D, Barcellini W. How we manage patients with pyruvate kinase deficiency. *Br J Haematol*. 2019; 184: 721-34.
 - 13.** Grace RF, Barcellini W. Management of pyruvate kinase deficiency in children and adults. *Blood*. 2020; 136: 1241-9.
 - 14.** Cappellini MD, Fiorelli G. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Lancet*. 2008; 371: 64-74.
 15. Aladjidi N, Jutand MA, Beauvois C, Fernandes H, Jeanpetit J, Coureau G, et al. Reliable assessment of the incidence of childhood autoimmune hemolytic anemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2017; 64: 1-19.
 16. Chou ST, Schreiber AD. Autoimmune hemolytic anemia. In: Nathan and Oski's Hematology and Oncology of Infancy and Childhood. 8th ed. Philadelphia: Saunders; 2015. p. 411.
 17. Robert A, Brodsky MD. Warm Autoimmune Hemolytic Anemia. *N Engl J Med*. 2019; 381: 647-54.
 18. Vagace JM, Bajo R, Gervasini G. Diagnostic and therapeutic challenges of primary autoimmune haemolytic anaemia in children. *Arch Dis Child*. 2014; 99: 668-73.
 - 19.** Hill QA, Hill A, Berentsen S. Defining autoimmune hemolytic anemia: a systematic review of the terminology used for diagnosis and treatment. *Blood Adv*. 2019; 3: 1897-906.
 20. Brodsky RA. Warm Autoimmune Hemolytic Anemia. *N Engl J Med*. 2019; 381: 647-54.
- Actualización reciente de criterios de diagnóstico, criterios de severidad o fase de enfermedad, y criterios de respuesta a tratamientos.
- Da Costa L, Galimand J, Fenneteau O, Mohandas N. Hereditary spherocytosis, elliptocytosis, and other red cell membrane disorders. *Blood Rev*. 2013; 27: 167-78.
- Revisión ilustrativa de las membranopatías más importantes.
- Perrotta S, Gallagher PG, Mohandas N. Hereditary spherocytosis. *Lancet*. 2008; 372: 1411-26.
- Exhaustiva revisión sobre las bases de la esferocitosis hereditaria.
- Iolascon A, Andolfo I, Barcellini W, Corcione F, Garçon L, De Franceschi L, et al. Working Study Group on Red Cells and Iron of the EHA. Recommendations regarding splenectomy in hereditary hemolytic anemias. *Haematologica*. 2017; 102: 1304-13.
- Indicaciones actualizadas recientemente, para la esplenectomía en distintas anemias hemolíticas.
- Grace RF, Barcellini W. Management of pyruvate kinase deficiency in children and adults. *Blood*. 2020; 136: 1241-9.
- Revisión y actualización muy reciente del manejo del déficit de piruvato cinasa y nuevos tratamientos.
- Cappellini MD, Fiorelli G. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Lancet*. 2008; 371: 64-74.
- Exhaustiva revisión sobre las bases del déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.

Bibliografía recomendada

- Hill QA, Hill A, Berentsen S. Defining autoimmune hemolytic anemia: a system-

Caso clínico

Paciente de 7 años que acude a Urgencias por ictericia y coluria de 24 horas de evolución. Sin fiebre, sin ingesta de medicamentos ni otros antecedentes relevantes. A la exploración, estable hemodinámicamente, no adenopatías ni megalias. Auscultación cardíaca taquirrítmica, soplo sistólico en foco aórtico III/IV y auscultación pulmonar sin hallazgos.

Pruebas complementarias:

Hemograma: leucocitos: 9,52x1.000/μL (4,5-14); neutrófilos: 7,17x1.000/μL; linfocitos: 1,91x1.000/μL; monocitos: 0,35x1.000/μL; Eosinófilos: *0,07x1.000/μL; Basófilos: 0,01x1.000/μL; hematíes: **2,28 mill./μL (3,9-5,3); hemoglobina: **6,6 g/dl (10,7-14,4); hematocrito: **20,7% (34,3-44,3); volumen corpuscular medio: 90,7 fl (75-95); hemoglobina corpuscular media: 29 pg (23,2-30,6); Concentración hemoglobina corp. media: 32,7 g/dl (29-35); índice de distribución eritrocitaria: *15,4% (11,6-15); plaquetas: 352x1.000/μL (150-400); VPM: 7,8 fL (5-10); reticulocitos: **11,53% (0,2-2); reticulocitos absolutos: **265,9x1.000/μL (24-84).

Bioquímica sérica: glucosa *108 mg/dL (60-100); urea: 23,6 mg/dL (15,0-39,0); creatinina: 0,35 mg/dL (0,33-0,73); ácido úrico: 2,47 mg/dL (2-5,1); proteínas totales: 6,3 g/dl (5,7-8); albumina: 4,2 g/dL (3,3-5,2); bilirrubina total: **6,85 mg/dL (0,2-1,3); bilirrubina conjugada: *0,65 mg/dL (0-0,3); lactatodeshidrogenasa (LDH): *624 U/L (110-295); transaminasa GOT: 43 U/L (20-57); transaminasa GPT: 22 U/L (17-43); gamma GT: 10 U/L (8-30); calcio: 9,53 mg/dL (8,8-10,8); calcio corregido por albúmina: 9,34 mg/dL; calcio corregido por proteínas: 10,12 mg/dL; fósforo: 4,3 mg/dL (2,7-5,3); fosfatasa alcalina: 225 U/L (140-351); sodio: 140 mEq/L (135-145); potasio: 3,8 mEq/L (3,4-5,5); cloro: 109 mEq/L (95-111).

Proteínas: proteína C reactiva: 0,3 mg/dl (0,01-1); haptoglobinas: **<6 mg/dl (26-185).

Test de Coombs directo: positivo (policlonal positivo; monoespecífico IgG positivo, C3d negativo).

Otras pruebas:

- Ecografía abdominal: hígado que impresiona de discretamente aumentado de tamaño. Leve esplenomegalia.

(Continúa Caso clínico)

Caso clínico (continuación)

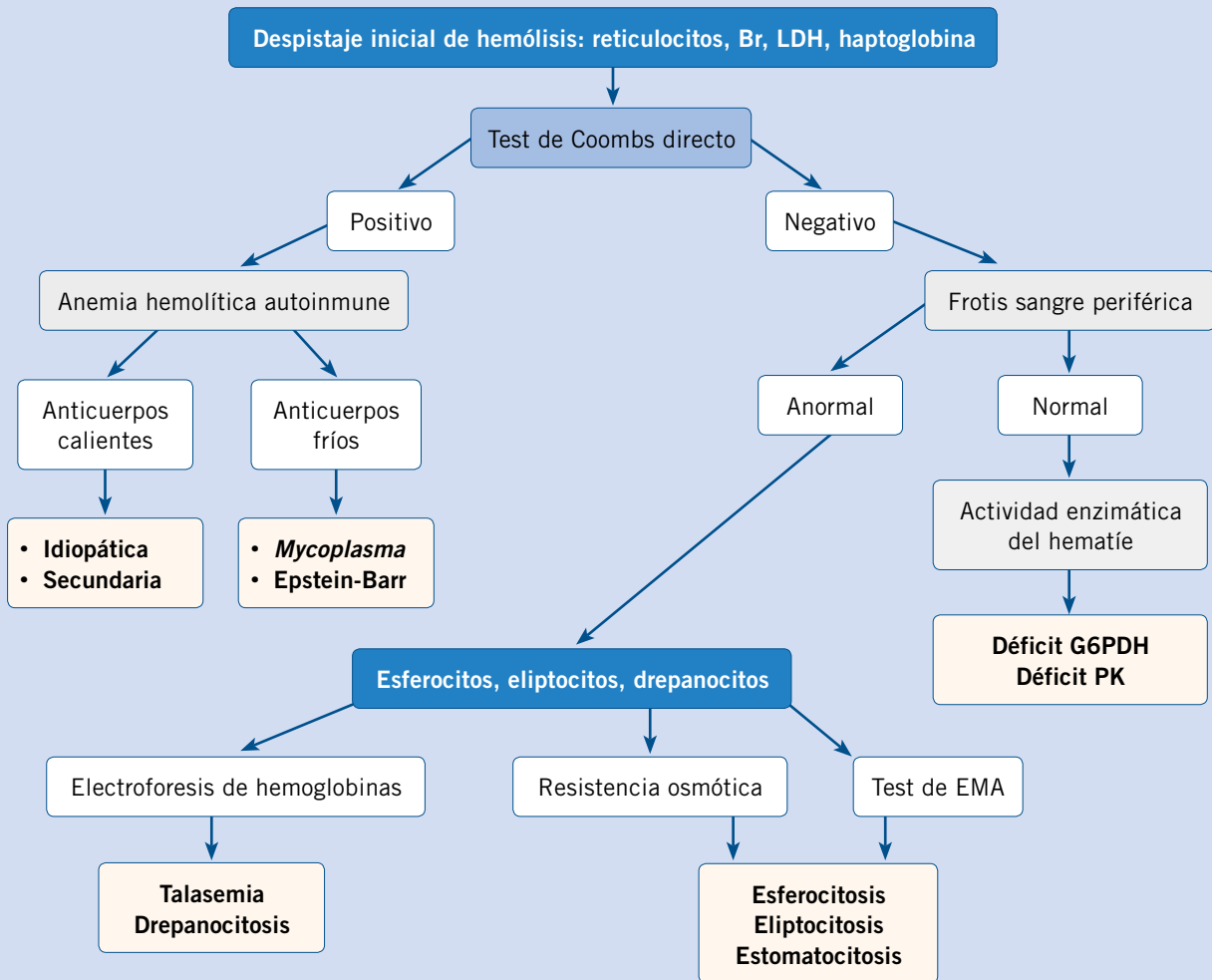
- Rx tórax: sin alteraciones radiológicas aparentes.
- Ferritina: 382 ng/ml.
- B12 y folatos: 214 pg/mL (180-914); 12.53 ng/mL (3.9-23.9).
- Hormonas tiroideas: normales.
- Estudio de poblaciones linfocitarias e inmunoglobulinas: normal.
- Sedimento de orina: hematuria macroscópica.
- Otros estudios de autoinmunidad (ANA, FR, lúpico...): negativos.

Con los hallazgos descritos a su ingreso (hemograma, bioquímica y test de Coombs directo), diagnóstico de presunción de AHAI por anticuerpos calientes. Se inicia prednisona

1 mg/kg/día. Durante los primeros días de tratamiento, presenta anemización progresiva, con datos de hemólisis asociadas. Por dicho motivo y ante cuadro clínico de taquicardia y algún mareo ortostático asociado, precisa soporte con hemoderivados. Se transfunde lo mínimo para recuperar estabilidad hemodinámica y de forma lenta.

Se completan estudios complementarios analíticos, así como pruebas de imagen para descartar etiologías secundarias como desencadenantes de la AHAI, siendo los resultados de momento negativos, confirmándose la sospecha inicial de anemia hemolítica idiopática por anticuerpos calientes. Alcanza respuesta a la corticoterapia a los 13 días de inicio, se inicia pauta descendente lenta, alcanzando y manteniendo la remisión completa.

Algoritmo diagnóstico de la anemia hemolítica



AHAI: anemia hemolítica autoinmune; G6PDH: glucosa-6-fosfato deshidrogenasa; PK: piruvato cinasa; Test de EMA: Prueba de la fijación de eosina-5-maleimida



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: clasificación.

Membranopatías.

Enzimopatías. Anemia hemolítica autoinmune

17. En relación a la esferocitosis hereditaria, señale la CORRECTA:

- Pueden aparecer cuadros de eritroblastopenia.
- Es la anemia hemolítica congénita más frecuente en nuestro país.
- La herencia es autosómica dominante en la mayoría de los casos.
- Todas son correctas.
- Son más frecuentes las formas leves y moderadas.

18. Señale la respuesta FALSA respecto al déficit de piruvato cinasa (PK):

- Está indicada la esplenectomía, aunque no siempre corrige la anemia.
- Se debe a las mutaciones del gen *PKLR*.
- El diagnóstico de déficit de PK requiere la cuantificación de la actividad enzimática en el suero hemolizado.
- Si en presencia de intensa reticulocitosis se obtiene una actividad PK normal, no hace falta confirmar o repetir el estudio.
- La presencia de elevado número de reticulocitos circulantes puede dar falsos negativos, debido a que la actividad PK de los reticulocitos es muy superior a los hematíes maduros.

19. ¿Qué AGENTE ETIOLÓGICO causa con más frecuencia cuadros de eritroblastopenia en las anemias

hemolíticas congénitas como la esferocitosis hereditaria?

- Citomegalovirus.
- Virus Epstein-Barr.
- Rubeola.
- Parvovirus.
- Herpes simple tipo 6.

20. En cuanto al tratamiento e indicaciones de la esplenectomía en las anemias hemolíticas, señale la respuesta FALSA:

- Se recomienda realizar antes de los 5 años.
- Deben recibir vacunación frente a bacterias encapsuladas.
- Se asocia a complicaciones infecciosas por bacterias encapsuladas y eventos trombóticos.
- La vía laparoscópica es la recomendada.
- Su efectividad no es la misma en todas las anemias hemolíticas.

21. El déficit de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa se caracteriza de todas estas, EXCEPTO:

- Crisis hemolíticas desencadenadas por agentes oxidantes.
- Anemia hemolítica intravascular.
- Anemia hemolítica extravascular.
- Por presentar una herencia ligada al X.
- Se asocia típicamente a la ingesta de habas los días previos (favismo).

Caso clínico

22. En cuanto al diagnóstico de las anemias hemolíticas, señale la respuesta FALSA:

- Se incrementa el porcentaje de reticulocitos en sangre periférica.
- Un resultado de Coombs directo positivo nunca orienta a una anemia hemolítica autoinmune.
- La haptoglobina disminuye.
- La bilirrubina conjugada o directa aumenta.
- La b y la d son incorrectas.

23. Respecto a las anemias hemolíticas, señale la respuesta CORRECTA:

- Son consideradas como enfermedades raras debido a su prevalencia.
- La anemia hemolítica autoinmune (AHAI) por anticuerpos calientes es más frecuente que la AHAI por anticuerpos fríos.
- El déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa es la eritroenzimopatía más frecuente.
- La esferocitosis hereditaria es la membranopatía más común en la raza blanca.
- Todas son correctas.

24. Respecto a la anemia hemolítica autoinmune, señale la respuesta CORRECTA:

- A diferencia que en los adultos, en Pediatría son más frecuentes las primarias o idiopáticas.
- La corticoterapia constituye la primera línea de tratamiento.
- El general, el pronóstico es bueno.
- Con frecuencia, suele presentarse como un cuadro autolimitado asociado a una infección viral.
- Todas son correctas.

Hemoglobinopatías: talasemia y drepanocitosis

C. Jiménez Cobo, E. Sebastián Pérez,
J. Sevilla Navarro

Unidad de Hemato-Oncología Pediátrica del Hospital Infantil
Universitario Niño Jesús. Madrid



Resumen

Las hemoglobinopatías constituyen un grupo de enfermedades hereditarias autosómicas recesivas ocasionadas por alteraciones en la cadena de globina. Se dividen en dos grandes grupos: alteraciones cuantitativas o síndromes talasémicos, caracterizados por la disminución de síntesis de globina, y alteraciones cualitativas o hemoglobinopatías estructurales (Hb S, Hb C y Hb E), en las que se produce un cambio de aminoácido en la estructura de la globina. Dentro de este último grupo destaca, por su elevada frecuencia, la drepanocitosis o enfermedad de células falciformes. La presentación clínica es muy variada dependiendo del mecanismo fisiopatológico de la enfermedad, siendo la anemia hemolítica crónica la manifestación más característica. El diagnóstico se establecerá por medio de técnicas de electroforesis o mediante el estudio de alteraciones moleculares. Aunque la transfusión tiene un papel central en el tratamiento de los casos más graves, no está exenta de complicaciones. En la actualidad, el trasplante de médula ósea es la única terapia potencialmente curativa. En los últimos años, el conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos ha permitido la aparición de nuevas alternativas terapéuticas como la terapia génica. La posibilidad de un diagnóstico precoz facilita un control estrecho de los pacientes desde el inicio y la intervención precoz ante la aparición de complicaciones.

Abstract

Hemoglobinopathies are a group of autosomal recessive disorders involving the globin chains. They can be divided into two main groups: quantitative disorders or thalassemic syndromes, which result in defective synthesis of the alpha or beta globin chain, and qualitative Hb variants or structural hemoglobinopathies (Hb S, Hb C, and Hb E), in which there is an amino acid change in the globin structure. Within this last group, sickle cell disease stands out due to its high frequency. There is a wide range of clinical signs depending on the pathophysiological mechanism of the disease, being chronic hemolytic anemia the most relevant. To establish a correct diagnosis, electrophoresis techniques or molecular studies may be necessary. Although blood transfusions play a central role in the treatment of the most severe cases, they are not exempt from complications. Currently, bone marrow transplantation is the only potentially curative therapy. In the last few years, understanding of the pathophysiological mechanisms has allowed the discovery of new therapeutic alternatives such as gene therapy. Early diagnosis contributes to adequate patient follow-up and early intervention in case of complications.

Palabras clave: Hemoglobinopatías; Anemia de células falciformes; Talasemia.

Key words: Hemoglobinopathies; Sickle cell anemia; Thalassemia.

Introducción

Las hemoglobinopatías constituyen un grupo de enfermedades hereditarias autosómicas recesivas ocasionadas por alteraciones cuantitativas o cualitativas de la cadena de globina⁽¹⁾.

La hemoglobina es una hemoproteína tetramérica transportadora de oxígeno, que consta de cuatro subunidades o cadenas de globina iguales dos a dos (Fig. 1). Cada cadena posee un

grupo hemo con un átomo de hierro central en forma ferrosa, a través del cual cada subunidad es capaz de fijar una molécula de oxígeno. Existen seis tipos de cadenas de globina humana: alfa (α), beta (β), gamma (γ), delta (δ), épsilon (ϵ) y zeta (ζ). Las cadenas α y ζ están formadas por 141 aminoácidos y se denominan cadenas tipo α . Las cadenas β , γ , δ y ϵ son ligeramente más largas, están constituidas por 146 aminoácidos

y se denominan tipo β o no α . De las combinaciones dos a dos de las diferentes cadenas de globina tipo α y tipo β se van a formar las diferentes hemoglobinas, en los períodos embrionario, fetal, neonatal y adulto. En el cromosoma 16, se encuentran los genes que codifican las cadenas α ($\alpha 1$ y $\alpha 2$) y las cadenas ζ . Las cadenas δ y β y sus variantes embrionarias ϵ y γ , se codifican en el cromosoma 11. Dichos genes se irán

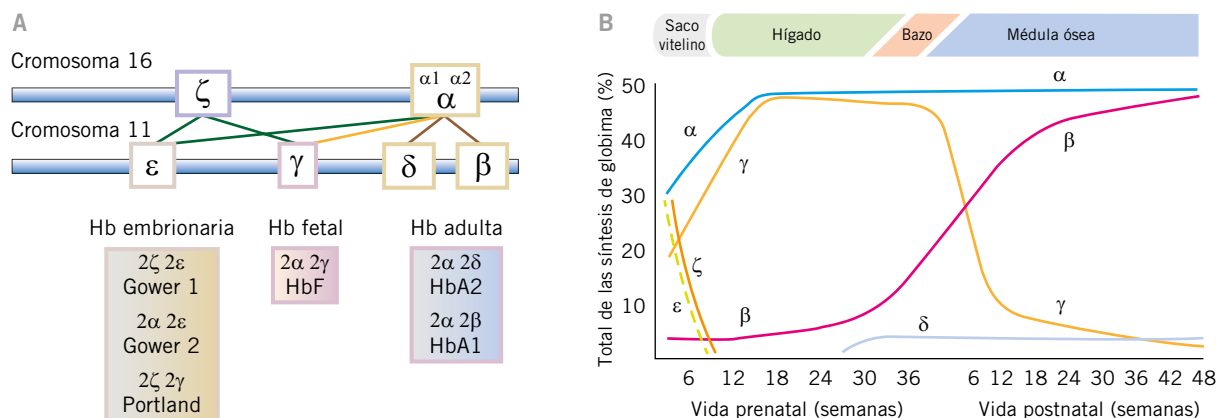


Figura 1. A. Representación de los genes que codifican las cadenas de globina. Tomada de: González García H. Anemias hemolíticas en la infancia. *Pediatr Integral*. 2012; XVI(5): 378-86. **B.** Evolución de la expresión de las distintas cadenas de hemoglobina normales a lo largo de la vida prenatal y postnatal. Tomada de: González Fernández FA, Ropero Gradilla P. *Síndromes talasémicos*. En: *Oncología y Hematología Pediátricas*, 3ª ed.

expresando durante el desarrollo, produciendo los diferentes tetrámeros de hemoglobina⁽²⁾. Durante el primer mes de gestación, se formarán las hemoglobinas embrionarias ($\zeta 2\epsilon 2$, $\alpha 2\epsilon 2$ y $\zeta 2\gamma 2$), las cuales se irán sustituyendo a lo largo del embarazo por la hemoglobina fetal HbF ($\alpha 2\gamma 2$), siendo esta la predominante desde las 8 semanas de vida embrionaria hasta el segundo mes de vida postnatal. El cambio de expresión de γ -globina a β -globina comienza durante el embarazo y se completa entre los seis meses y el año de vida; por lo que los neonatos con β talasemia no presentarán clínica al nacimiento, estableciéndose el diagnóstico a partir de los 6 meses. En el hematie adulto, el 97% de la hemoglobina adulta será HbA ($\alpha 2\beta 2$), siendo una pequeña proporción HbA2 ($\alpha 2\delta 2$) (2%) y HbF (1%)^(1,2).

Las hemoglobinopatías pueden clasificarse en dos grandes grupos: alteraciones cuantitativas o síndromes talasémicos, caracterizados por la disminución de síntesis de globina, y las alteraciones cualitativas o hemoglobinopatías estructurales, en las que se producen cadenas de globina anormales (hemoglobinas anómalas), por sustitución de uno o más aminoácidos. Dentro de este grupo destaca, por su

elevada frecuencia, la drepanocitosis o enfermedad de células falciformes⁽³⁾.

Las hemoglobinopatías son trastornos hereditarios frecuentes. Cerca del 7% de la población mundial es portadora de una hemoglobinopatía, estimándose entre 300.000 y 500.000 nacimientos al año de recién nacidos con un trastorno hereditario de la hemoglobina, siendo los más frecuentes la talasemia y la anemia de células falciformes. Estas alteraciones presentan mayor prevalencia en regiones tropicales y subtropicales como Oriente próximo y el área mediterránea, zonas que han sido o son áreas endémicas de paludismo, lo cual puede estar asociado a la probabilidad de producir cierta protección frente a dicha enfermedad. Por otro lado, no sólo la distribución de la malaria determina la prevalencia de las hemoglobinopatías en un área geográfica, existen además otros factores como la etnia, la consanguinidad y aislamiento geográfico. En la actualidad, se ha visto una generalización mundial de las hemoglobinopatías, debido al aumento de los movimientos migratorios⁽¹⁾, convirtiéndose en un problema de salud global emergente con un número cada vez mayor de casos en regiones originariamente no endémicas.

Talasemias^(3,4)

Las talasemias (ver algoritmo al final del artículo) son un grupo heterogéneo de anemias hereditarias, ocasionadas por la disminución de la síntesis de una o varias cadenas de globina, debido a mutaciones en los genes que codifican dichas cadenas. Hablamos, por tanto, de una alteración cuantitativa⁽³⁾.

Se han descrito una gran variedad de fenotipos que reciben su nombre en función de la cadena afectada, destacando por su frecuencia la α y β talasemia. Según el grado de síntesis de dichas cadenas podremos hablar α^0 y β^0 cuando no hay síntesis de la cadena afectada y de α^+ y β^+ cuando existe, pero en menor cantidad⁽⁴⁾.

Fisiopatología^(2,3,5)

La repercusión fisiopatológica vendrá determinada principalmente por la gravedad de la anemia y el grado de desequilibrio entre las cadenas de α y β -globina (Fig. 2).

La cadena producida en cantidad normal, al no poder unirse con la cadena deficitaria formará tetrámeros de cadenas libres que precipitarán en el interior celular. La interacción de estos con la membrana producirá su deses-

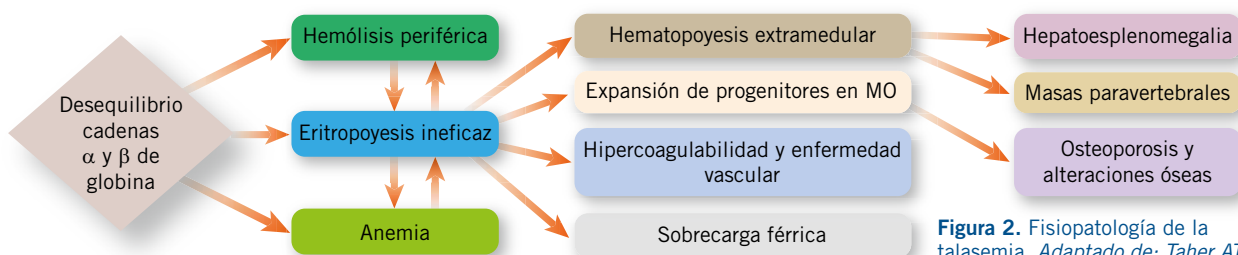


Figura 2. Fisiopatología de la talasemia. Adaptado de: Taher AT, et al. *Lancet* 2018. MO: médula ósea.

tructuración, ocasionando una muerte celular precoz en la médula ósea (eritropoyesis ineficaz, dato característico de la talasemia) o en sangre periférica, ya que favorece el aclaramiento del eritrocito maduro en el sistema mononuclear fagocítico (hemólisis periférica). En el caso de la β -talasemia, las cadenas α en exceso son muy inestables, por lo que precipitarán en los precursores eritroides de la médula ósea, condicionando un importante componente de eritropoyesis ineficaz. En cambio, en la α -talasemia, las cadenas β libres formarán tetrámeros más estables que precipitarán más tardíamente en el hematíe maduro, predominando el componente de hemólisis en sangre periférica.

Al disminuir la síntesis de las cadenas de globina, se produce una hemoglobinación defectuosa, lo que condiciona la existencia de microcitosis (disminución del volumen corpuscular medio, VCM) e hipocromía (disminución de la concentración de hemoglobina corpuscular media, CHCM).

Todo ello llevará a una anemia hemolítica crónica que estimulará el aumento de progenitores eritroides en médula ósea, provocando alteraciones esqueléticas y osteoporosis. Por otro lado, la expansión de la función medular a otros tejidos (hemopoyesis extramedular) será responsable de la hepatoesplenomegalia y formación de masas paravertebrales de eritropoyesis. Además, la anemia, la hipoxia y la expansión medular llevan a una disminución de la hepcidina, que ocasiona una sobrecarga férrica por aumento de la absorción intestinal de hierro, que se verá agravada por la necesidad de terapia transfusional en estos pacientes.

Clinica^(3,4,6,7)

α -talasemia

Dado que las cadenas alfa son necesarias para la eritropoyesis fetal y la producción de HbF, las alfa talasemias pueden ser sintomáticas intraútero. La presencia de cuatro genes α , dos de cada progenitor, condicionan las combinaciones genotípicas que se correlacionan con fenotipos clínicos específicos, dependiendo de la capacidad de síntesis de cadenas⁽¹⁾ (Tabla I). La alteración en un solo gen α (α^+ talasemia heterocigótica) se expresará en forma de **talasemia silente**, sin repercusión clínica, con

Tabla I. Clasificación clínica de las talasemias

Trastorno	Anomalía genética	Fenotipo clínico
β-talasemia		
Talasemia menor (rasgo)	Heterocigotos β^0/β y β^+/β	- Anemia leve asintomática - Microcitosis e hipocromía
Talasemia intermedia	Heterocigotos compuestos β^0/β^+ , $\beta^0/\beta^{\text{variante}}$ y β^+/β^+	- Hemólisis moderada crónica con anemia intensa en ocasiones - No dependiente de transfusiones - La gravedad clínica es variable, entre rasgo talasémico y talasemia mayor
Talasemia mayor (anemia de Cooley)	Homocigotos β^0/β^0 , β^+/β^+ y β^+/β^0	- Hemólisis y anemia grave, eritropoyesis ineficaz - Dependencia de transfusiones. Sobrecarga férrica
α-talasemia		
Portador silente	$(-\alpha/\alpha)$	- Asintomático con hemograma normal
Rasgo de α -talasemia	$(-\alpha/-\alpha)$ o $(--/\alpha\alpha)$	- Anemia leve asintomática - Microcitosis e hipocromía
Hemoglobina H (talasemia intermedia)	$(--/-\alpha)$	- Anemia hemolítica crónica con requerimientos intermitentes de transfusión, sin ser dependientes de estas
Hidropesía fetal (Hb Bart $\gamma 4$)	$(--/--)$	- Anemia grave, insuficiencia cardiaca fetal con anasarca intrauterina, muerte en el útero o al nacimiento

Adaptado de: González García H. Anemias hemolíticas. *Pediatr Integral* 2012; XVI(5): 378-86.

valores de hemoglobina corpuscular media (HCM) y volumen corpuscular medio (VCM) dentro del límite bajo de la normalidad. La importancia de su diagnóstico radica en el consejo genético.

La pérdida de dos genes α cada uno en un alelo (α^+ talasemia homocigótica) o en el mismo (α^0 talasemia heterocigótica) dará lugar al **rasgo talasémico**, con niveles de hemoglobina en el límite inferior de la normalidad o anemia microcítica e hipocrómica leve.

La pérdida de tres genes α corresponderá a la Hemoglobina H (HbH) o talasemia intermedia. El exceso de cadenas β de globina precipita y forma una hemoglobina anormal característica, la Hb H, un tetrámero de β globina ($\beta 4$). Se caracteriza por anemia hemolítica crónica, con gran variabilidad clínica y genética, pudiendo presentar desde una anemia leve a moderada, a precisar de transfusiones esporádicas en situaciones de estrés agudo o con caída en la concentración de hemoglobina (crisis hemolíticas por infecciones, embarazo o cirugía). En las formas graves, la clínica es superponible a la de la talasemia mayor (TM).

Por último, la pérdida de los cuatro genes α implicará la formación de **Hb Bart** o *hydrops fetalis*. Esta última constituye la forma más severa de α -talasemia, el cuadro clínico será similar a la hidropesía fetal, ocasionando en la mayoría de casos muertes intraútero (23-28 semanas) o poco después del nacimiento.

β -talasemia

Desde un punto de vista genético, en las β -talasemias se recibirá un gen β de cada progenitor, que se expresarán fenotípicamente en diferentes cuadros clínicos (Tabla I). La **talasemia mayor** es la forma más severa de presentación. Se caracteriza por anemia grave transfusión-dependiente. Los primeros síntomas serán secundarios a la hemólisis crónica, presentando: retraso en el crecimiento, palidez cutánea, ictericia y colelitiasis. Debido a la proliferación de progenitores eritroides, en médula ósea irán apareciendo alteraciones esqueléticas, sobre todo, en los casos más avanzados que no han recibido tratamiento, como osteopenia y osteoporosis, y deformidades óseas. Los puntos de

Tabla II. Diagnóstico diferencial de la talasemia

Diagnóstico	Hb	VCM	ADE	RETIS	Hierro	Ferritina	ISTF	Electroforesis Hb
Anemia ferropénica	↓	↓	↑	↓	↓	↓	↓	N
Enfermedad crónica	↓	N/↓	N	↓	↓	N/↑	↓	N
Anemia sideroblástica	↓	N/↓	↑	↑	↑	↑	↑	N
Rasgo β-talasémico	↓	↓↓	N	N	N	N	N	Hb A2↑ / HB F N o↑
Rasgo α- talasémico	↓	↓	N	N	N	N	N	N
δβ Talasemia	↓	↓	N	N	N	N	N	Hb A2N / HB F ↑

Hb: hemoglobina. VCM: volumen corpuscular medio. ADE: amplitud de distribución eritrocitaria.

RETIS: reticulocitos. ISFT: índice de saturación de transferrina.

hematopoyesis extramedular serán principalmente el bazo (esplenomegalia) y el hígado (hepatomegalia), pero se pueden activar en otros tejidos, generando masas paravertebrales de eritropoyesis. En aquellos pacientes en los que se inicia un programa de transfusión periódica precoz, el riesgo de complicaciones vendrá determinado por la sobrecarga de hierro postransfusional, pudiendo generar un daño orgánico a nivel cardíaco, hepático y endocrinológico.

Diagnóstico^(5,8-11)

El diagnóstico de sospecha de la talasemia se basará en la clínica, la exploración física, los datos hematimétricos y la morfología del frotis de sangre periférica. Es importante realizar una anamnesis completa.

La microcitosis y la hipocromía constituyen un marcador diagnóstico de la enfermedad y se correlacionan con el grado de disminución de síntesis de la cadena afectada. La anemia microcítica es la alteración hematológica más común, por lo que ante la presencia de ésta en un hemograma, se deberá realizar un diagnóstico diferencial amplio que incluya: la anemia ferropénica, la anemia de trastornos crónicos y la anemia sideroblástica (Tabla II). Puede resultar de utilidad la aplicación de índices o fórmulas para diferenciar entre talasemias y anemia ferropénica, como el índice de Mentzer (VCM/recuento de hematíes), en el que valores de menos de 13 apoyarán el diagnóstico de talasemia.

La presunción o alta probabilidad diagnóstica de talasemia la obtendremos mediante la electroforesis de hemoglobinas o cromatografía en el caso de la

β-talasemia. Así, en la β-talasemia, el déficit de síntesis de cadena se verá reflejado por una disminución de HbA con elevación de niveles de HbA2 y/o HbF. Aunque, en los casos donde la mutación determina una disminución muy leve de la síntesis de cadena β, puede ser normal. De forma similar, en otras situaciones como la asociación de delta talasemias o variantes de la cadena delta o ferropenia severa entre otras, la HbA2 puede no estar aumentada. Por tanto, una HbA2 normal no excluye el diagnóstico de β talasemia⁽³⁾. En estos supuestos, habrá que recurrir a otras técnicas moleculares para su identificación. En la α-talasemia, el resultado obtenido mediante electroforesis será normal, ya que el déficit de cadena se verá reflejado en una disminución proporcional de síntesis, tanto de HbA como de HbA2 y HbF. Por tanto, habrá que recurrir a estudios moleculares para su diagnóstico. Los pacientes con HbH sí se diagnostican en la electroforesis, ya que este tipo de Hb se demuestra en ella⁽⁹⁾.

La **confirmación diagnóstica** la obtendremos mediante la identificación de la alteración genética a nivel **molecular**. Estas alteraciones pueden ser mutaciones puntuales (inserciones o sustituciones), que son las predominantes en las β talasemias; o *mutaciones extensas* (duplicaciones, deleciones y reagrupamientos), responsables de la mayoría de las α talasemias; (siendo la deleción de uno o varios genes α las más frecuentes). El estudio molecular no solo nos confirmará la presencia de una forma severa (talasemia mayor o talasemia intermedia), sino que nos va a permitir detectar a los pacientes en

fase presintomática, planificar el manejo de las futuras complicaciones y realizar un **consejo genético** adecuado. De esta forma, se han desarrollado programas de cribado neonatal y diagnóstico prenatal en las primeras semanas de la gestación. Las técnicas más comunes para obtener material fetal son la biopsia de vellosidad corial y la amniocentesis⁽³⁾.

Tratamiento^(5,12-15)

El tratamiento de las formas sintomáticas incluye la corrección de la anemia, así como el de las diferentes complicaciones.

Las formas asintomáticas no necesitarán ningún tipo de tratamiento. Se ha recomendado un suplemento diario con 1 mg de ácido fólico en talasemia no dependiente de transfusión, aunque el aporte diario de la dieta suele ser suficiente como prevención de la anemia megaloblástica⁽³⁾.

La transfusión tiene un papel central en el tratamiento de la talasemia. Sin un soporte transfusional continuo, muchos pacientes con talasemia mayor morirían por causa de la anemia.

El soporte transfusional mejora el desarrollo y crecimiento de los pacientes e inhibe la absorción intestinal de hierro. Además, la transfusión revierte las complicaciones derivadas de la hematopoyesis ineficaz (osteopenia, deformidades esqueléticas o focos de hematopoyesis extramedular) y de la hemólisis crónica (esplenomegalia, hipercoagulabilidad, hipertensión pulmonar e insuficiencia cardíaca), controlando así los mecanismos fisiopatológicos responsables del desarrollo y complicaciones⁽⁵⁾.

Se recomienda un programa de transfusión regular que permita alcanzar concentraciones de hemoglobina, objetivo entre 9-10,5 g/dl con un intervalo de 2-4 semanas entre transfusiones. El nivel de hemoglobina no debe ser el único indicador para iniciar terapia transfusional (salvo Hb <5 g/dl), hay que basarse en los hallazgos clínicos y analíticos. Una anemia con una Hb <7 g/dl durante más de dos semanas, con exclusión de otras causas de anemia añadidas, se considera criterio para iniciar un programa transfusional. Mientras que en pacientes con Hb >7 g/dl, se deben considerar la presencia de síntomas y signos de anemia severa (retraso en el crecimiento, deformidad ósea, esplenomegalia, pseudotumores, etc.)^(3,5).

Sin embargo, la terapia transfusional asocia muchas de las complicaciones que sufren estos pacientes, como son, entre otras, el riesgo de aloinmunización y la sobrecarga férrica, la cual se ve favo-

	Tabla III. Grado de sobrecarga férrica			
	Normal	Leve	Moderado	Severo
Concentración hepática de hierro (mg/g)	<1,8	3-7	>7	>15
Ferritina sérica (µg/L)	<300	>1.000-2.500		>2.500
T2*cardiaco (ms)	>20	14-20	8-14	<8

Tomado de: González Fernández FA, Ropero Gradilla P. Síndromes talasémicos. En: Oncología y Hematología Pediátricas, 3ª ed. T2 cardiaco: tiempo de relajación transversal cardiaco en la resonancia magnética expresado en milisegundos.*

recida por el aumento de la absorción intestinal de hierro. El hierro sérico no unido a transferrina se deposita en los órganos, produciendo lesiones por hemosiderosis a nivel endocrinológico, cardiaco y hepático, siendo la miocardiopatía la principal causa de muerte. La monitorización del exceso de hierro se realizará mediante los niveles de ferritina, la valoración de la concentración

hepática de hierro (CHH) y la determinación del tiempo de relajación transversal T2 cardiaco en milisegundos (ms) (relacionado con la fracción de eyección) (Tabla III). Estos umbrales, además de determinar el grado de sobrecarga férrica de un paciente (leve, moderado y grave), van a evaluar la respuesta al tratamiento quelante, permitiendo adaptar la dosis.

Tabla IV. Tratamiento quelante

	Deferoxamina (DFO)	Deferiprona (DFP)	Deferasirox (DFX)
Vía de administración	- sc o iv 8-10 horas/día, 5-7 días/semana	- Oral. Tres dosis/día	- Oral. Una dosis/día
Dosis	- 25-60 mg/kg/d (máx. 40 mg/kg/día hasta finalizar crecimiento)	- 75-100 mg/kg/día	- 20-40 mg/kg/día
Vida media	- 20-30 min (corta)	- 3-4 h (media)	- 8-16 h (larga)
Excreción	- Urinaria (2/3) y fecal (1/3)	- Urinaria	- Fecal
Ventajas	- Largo tiempo en uso - Quelante hepático y cardiaco	- El más efectivo para quelar Fe cardiaco.	- A alta dosis equivalente a DFO - Evita el hierro libre (NTBI)
Desventajas	- Parenteral - Falta de adherencia al tratamiento	- Controles analíticos frecuentes - Efectos secundarios limitan su uso - Precio	- La intolerancia digestiva limita subir dosis
Efectos secundarios	- Locales: piel - Auditivos - Oftalmológicos - Retraso de crecimiento - Anomalías óseas	- Gastrointestinales - Neutropenia - Aumento de transaminasas - Artritis erosiva - Descenso del zinc	- Rash - Gastrointestinales - Elevación de creatinina - Aumento de transaminasas - Auditivos
Efectos secundarios peligrosos	- Infecciones bacterianas sideróforas - Retinopatía - Neumonitis	- Agranulocitosis	- Úlcera péptica - Disfunción hepática o renal - Síndrome de Fanconi - Citopenias
Monitorizar	- Ferritina ≤ 3 meses - Índice terapéutico - Audiometría y oftalmología/año - RM hepática anual - RM T2 >10 años. Cada 6-24 meses	- Ferritina/3 meses - Hemograma/semanal 6-12 meses, quincenal a partir del 2º año - Transaminasas/mensual 3-6 meses, luego semestral - RM anual	- Ferritina mensual - Creatinina sérica mensual - ALT mensual - Audiometría - RM anual

Adaptado de: Taher, et al., Lancet 2018. NTBI: Non Transfusión Bound Iron. ALT: alanina aminotransferasa.

La ferritina es el método de valoración más utilizado, sin embargo sus niveles pueden fluctuar en respuesta a factores, como la infección o la inflamación, por lo que también se emplea el índice de saturación de transferrina. La resonancia magnética se ha establecido como *gold estándar* para la medición de CHH y el T2* cardiaco.

Las pautas de quelación se deben iniciar cuando la ferritina es > 1.000 µg/L o la CHH superior a 3,2 mg/g. El objetivo es mantener una CHH < 7 mg/g y una ferritina <1.500 µg/L. Actualmente, disponemos de tres quelantes de hierro para el tratamiento de la sobrecarga de hierro: deferoxamina (DFO), deferiprona (DFP) y deferasirox (DFX)⁽¹²⁾ (Tabla IV). En los pacientes con grado de sobrecarga de hierro grave, se puede realizar una quelación intensiva basada en la combinación de estos fármacos.

Aunque la esplenectomía se ha aplicado como alternativa o complemento de la terapia transfusional, este procedimiento ha quedado relegado en la actualidad, ya que conlleva un aumento del riesgo de sepsis grave e infecciones por gérmenes encapsulados, y conduce a un estado de hipercoagulabilidad y, por tanto, a mayor riesgo de fenómenos tromboembólicos. Las recomendaciones actuales para la esplenectomía están restringidas a pacientes con⁽⁵⁾:

- Incapacidad para recibir transfusión y terapia de quelación de hierro.
- Requerimientos de sangre de >225-250 ml/kg/año en ausencia de otros motivos como aloinmunización.
- Esplenomegalia clínicamente sintomática o hiperesplenismo.

Debido al riesgo de infección, se debe vacunar a los pacientes esplenectomizados, frente a bacterias encapsuladas (neumococo, meningococo y *Haemophilus*), al menos, dos semanas antes de la intervención. La esplenectomía se debe retrasar, si es posible, hasta los 5 años o más y, si se realiza antes, se recomienda profilaxis con penicilina V oral diaria (125 mg en <2 años y 250 mg en >2 años dos veces al día). En pacientes mayores de 5 años, se mantendrá, al menos, hasta dos años después de la cirugía.

El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos es el único tra-

tamiento curativo de la enfermedad⁽⁵⁾. La fuente de progenitores hematopoyéticos de elección es la médula ósea de hermano HLA-idéntico. El resultado dependerá de la situación clínica previa del paciente. En pacientes con mayor número de transfusiones, aumenta el riesgo de aloinmunización, así como la probabilidad de rechazo y recurrencia de la enfermedad.

En los últimos años, gracias al conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos de la talasemia han ido surgiendo nuevas líneas de tratamiento⁽¹³⁻¹⁵⁾ centradas en mejorar:

- El desequilibrio de alfa/beta globina (inducción farmacológica de la Hb fetal, terapia génica y edición genómica).
- La eritropoyesis ineficaz (ruxolitinib, sotatercept y luspaterecept).
- La disregulación del hierro (análogos de la hepcidina, inhibidores de Tmprss6 e inhibidores de la ferroportina).

La terapia génica se basa en la corrección del defecto específico del gen de la talasemia añadiendo, mediante un vector, el gen corrector a la célula madre hematopoyética. De esa forma, se produce la sustitución de un gen enfermo por uno sano.

El aumento de la expresión de HbF en la β-talasemia reduce el desequilibrio α/β, disminuyendo la eritropoyesis ineficaz y la hemólisis, y aumentando la concentración total de hemoglobina. En las tres últimas décadas, se ha investigado el uso de fármacos, como inductores de HbF, sin embargo, estos estudios son limitados. Entre los fármacos más ampliamente estudiados, encontramos los agentes citotóxicos, como la hidroxiurea.

Complicaciones^(3,5)

La mayoría de las complicaciones de los pacientes con talasemias serán consecuencia del alto grado de sobrecarga férrica.

Los pacientes con talasemia presentan mayor riesgo tromboembólico, sobre todo, en talasemia intermedia y pacientes esplenectomizados. Ante situaciones de riesgo de trombosis, hay que realizar una evaluación adecuada y valorar el inicio de anticoagulación.

Las complicaciones endocrinas son muy frecuentes en las talasemias y, entre sus causas principales, se encuentra la sobrecarga de hierro, por lo que es de relevancia asegurar un tratamiento quelante adecuado. Las principales endocrinopatías por orden de frecuencia son: **hipogonadismo**, talla baja, hipoparatiroidismo, hipotiroidismo, intolerancia a la glucosa/diabetes mellitus y la insuficiencia adrenal. El manejo de estas patologías se basa en intensificar la quelación, así como valorar el tratamiento hormonal sustitutivo en los casos necesarios.

La osteopenia es una de las complicaciones más frecuentes y de mayor morbimortalidad en el paciente adulto con talasemia. El diagnóstico debe basarse en la historia clínica, controles analíticos y la densitometría. Las pautas de prevención son las medidas terapéuticas más importantes. El tratamiento médico se basa en suplementos de calcio y vitamina D. En los casos de alto riesgo de fractura, se pueden emplear bifosfonatos.

La mayor causa de mortalidad en estos pacientes es la miocardiopatía ocasionada principalmente por el depósito férrico. La RMN es la prueba de elección diagnóstica. El tratamiento se basará en intensificar la terapia quelante para extraer el exceso de hierro depositado. A nivel hepático, esta sobrecarga conduce a fibrosis y cirrosis hepática, siendo la elastografía la técnica diagnóstica de elección, al ser un método indirecto. La quelación crónica revierte o estabiliza la fibrosis hepática.

Tras el fallo cardiaco, las infecciones son la segunda causa de mortalidad en pacientes con talasemia. La infección por parvovirus en estos pacientes puede ocasionar una "crisis aplásica transitoria" que precisará de una intensificación del soporte transfusional, al presentar una anemización variable y ausencia de progenitores en médula ósea. En el caso de pacientes esplenectomizados, hay que tener en cuenta el riesgo de infección por microorganismos encapsulados (*S. pneumoniae*, *H. influenzae* y *N. meningitidis*).

Finalmente, señalar la importancia del consejo genético (también en los portadores), así como del apoyo psicosocial de estos pacientes y sus familiares, ayudando a entender la enfermedad y

aceptar las posibles complicaciones y dificultades asociadas.

Drepanocitosis

La drepanocitosis o enfermedad de células falciformes (ECF) es la hemoglobinopatía estructural más frecuente.

Las hemoglobinopatías estructurales son un gran grupo de enfermedades ocasionadas por mutaciones puntuales que conducen a la síntesis de cadenas de globina anómalas, dando lugar a variaciones de la hemoglobina (Hb S, Hb C, Hb E, Hb D). Entre ellas destaca por su frecuencia, la enfermedad de células falciformes.

La ECF constituye un trastorno hereditario de carácter autosómico recesivo, caracterizado por la presencia de hemoglobina falciforme (HbS) en los eritrocitos. Dicha hemoglobina surge por la sustitución del ácido glutámico en la posición 6 del gen β -globina por una molécula de valina⁽¹⁾. Este cambio permite a la HbS, polimerizarse en condiciones de baja oxigenación, generando hematíes en forma de hoz.

Distinguimos dos grandes grupos en función del número de alelos afectados. Los individuos heterocigóticos serán portadores asintomáticos con rasgo falciforme (HbAS). Por otro lado, los enfermos sintomáticos serán individuos homocigotos o doble heterocigotos, que presentan en un alelo el gen anormal de la Hb S y en el otro alelo, otro gen β -anormal por alteración estructural o talasémica (Hb SS, Hb SC, Hb S/ β 0 talasemia, Hb S/ β +

talasemia) (Tabla V). Generalmente, los enfermos con HbSS y HbS β 0-talasemia presentan las formas más graves. La enfermedad falciforme HbSC puede tener las mismas complicaciones, pero generalmente más leves y tardías^(16,17).

Fisiopatología

La hemoglobina S se caracteriza por polimerizarse en situaciones de baja oxigenación, alterando su solubilidad y, por tanto, distorsionando el glóbulo rojo, el cual adopta forma de hoz (falciformación). Esta deformidad ocasiona las denominadas crisis vasooclusivas, al impedir el paso de los hematíes por la microcirculación, ocasionando episodios intermitentes de oclusión vascular que causan isquemia tisular y disfunción orgánica aguda o crónica⁽¹⁶⁾. La reoxigenación de los eritrocitos rompe el polímero de HbS, restaurando su forma habitual. Este proceso de falciformación y reoxigenación continúa hasta que la membrana del eritrocito se hace rígida generando células falciformes irreversibles, lo que favorece su destrucción generando una anemia hemolítica intravascular o eliminación extravascular por el sistema reticuloendotelial⁽¹⁸⁾. Por otro lado, la saturación de la capacidad de filtro esplénico por el exceso de hematíes falciformes y los infartos esplénicos, acaban generando asplenia funcional, lo que incrementa el riesgo a infecciones por microorganismos encapsulados⁽¹⁾.

La polimerización de HbS, la vasooclusión y la anemia hemolítica generan una cascada de eventos patológicos que conducen a una amplia gama de complicaciones⁽¹⁷⁾.

Diagnóstico

El momento diagnóstico de la enfermedad puede variar⁽¹⁹⁾:

- En el caso de la existencia de antecedentes familiares, se han desarrollado programas de **diagnóstico prenatal**, en los que se puede llegar al diagnóstico de la enfermedad por medio de técnicas, como la biopsia de vellosidad corial y la amniocentesis⁽¹⁶⁾.
- En el momento del nacimiento, el pilar diagnóstico radicarán en el **cribado neonatal de hemoglobinopatías**, siendo la ECF la alteración más prevalente identificada⁽¹⁶⁾.
- La sintomatología suele aparecer a partir de los 4-6 meses de vida, cuando disminuyen los niveles de HbF; de ahí, la importancia del cribado neonatal, ya que permite el diagnóstico precoz de la enfermedad y el inicio del tratamiento en fase presintomática, disminuyendo la morbimortalidad. Además, posibilita la educación sanitaria para detección de situaciones de alarma y complicaciones graves, ofrece consejo genético y detecta a portadores sanos, así como otras hemoglobinopatías⁽¹⁷⁾. En general, las muestras para el cribado neonatal son muestras capilares de sangre seca del talón en papel de filtro. Hay que señalar que las pruebas de cribado no son pruebas diagnósticas. Será necesario realizar una prueba de confirmación mediante cromatografía o electroforesis de hemoglobina al año de vida aproximadamente, ya que en los primeros

Tabla V. Diagnóstico diferencial para síndromes de células falciformes

Síndrome	Genotipo	Neonato	HbA (%)	HbS (%)	HbF (%)	HbA2 (%)	HbC (%)	Hb (g/dL)	VCM (fL) (*)
Homocigoto	SS	FS	0	80-95	2-25	<3,5	0	6-9	80-100
Falciforme- β 0 tal	S β 0	FS	0	80-92	2-15	3.5-7.0	0	6-10	60-75
Falciforme-HbC	SC	FSC	0	45-50	1-5	(***)	45-50	9-15	70-85
Falciforme- β + tal	S β +	FSA o FS (**)	5-30	65-90	2-10	3.5-6.0	0	9-15	70-80
Rasgo falciforme	AS	FAS	50-60	35-45	<2	<3,5	0	12-15	80-94*
Normal	AA	FA	95-98	0	<2	<3,5	0	12-15	80-94

(*) En pacientes donde coexiste con alfa-talasemia, el volumen corpuscular medio (VCM) puede estar disminuido. (**) La HbA, a veces, en el neonato es insuficiente para detectarla. (***) La cantidad de HbA2 no puede medirse adecuadamente en presencia de HbC ni HbS, donde puede estar aumentada con algunas técnicas. Fuente: *Guía de práctica clínica de ECF SEHOP-2019*.

meses de vida del recién nacido, el resultado puede estar artefactado por la presencia elevada de HbF.

- Los casos de diagnóstico más tardío tienen lugar en aquellos individuos en los que no se ha realizado un cribado neonatal y que presentan un cuadro clínico sugestivo (eventos vasooclusivos, anemia hemolítica...), un hallazgo analítico casual o antecedentes familiares. El diagnóstico de sospecha vendrá dado por la presencia en el hemograma de una anemia hemolítica crónica normocítica y normocrómica⁽¹⁹⁾, con valores de hemoglobina entre 6 y 9 g/dl que, aunque no es dependiente de transfusiones, puede precisarlas con una frecuencia variable en diversos tipos de crisis o complicaciones. Un VCM y HCM bajos nos pueden orientar al diagnóstico de genotipos de S/β-talasemia.
- En la bioquímica obtendremos datos que apoyen el diagnóstico de anemia hemolítica, como elevación de la bilirrubina, LDH y disminución de la haptoglobina. En el frotis de sangre periférica se evidenciará la morfología falciforme característica. El diagnóstico de confirmación se obtendrá mediante la cuantificación posterior del pico de HbS, mediante cromatografía líquida de alta resolución o electroforesis de hemoglobinas. La hemoglobina fetal en estos pacientes tiende a estar algo elevada como efecto protector frente a la hemoglobina S y tiene significado pronóstico.
- Los estudios moleculares se reservarán para aquellos casos dudosos en los que no se llegue a un diagnóstico, siendo raramente empleados como pruebas de primer escalón⁽¹⁶⁾.

Tratamiento

La posibilidad de realizar un diagnóstico precoz permite la intervención prematura mediante la instauración del tratamiento basal consistente en⁽¹⁶⁾:

Penicilina V

La profilaxis infecciosa se realiza mediante la administración de penicilina V. Se debe de iniciar a partir de los 2 meses de vida y mantenerse, al menos, hasta los 5 años. En el caso de esplenectomía, TPH (trasplante de progenitores hematopoyéticos) o enfermedad neumocócica no se debe suspender.

Vitamina D y ácido fólico

Se aconseja la administración de vitamina D (800 UI/día), realizando controles de 25-hidroxivitamina D cada 6-12 meses, ajustando tratamiento según niveles. La administración sistemática de ácido fólico no es necesaria si se consiguen los aportes suficientes mediante una dieta rica y variada.

Hidroxiurea

La hidroxiurea (HU), aunque su mecanismo de acción no se conoce totalmente, es un citostático inhibidor de la ribonucleótido reductasa, que actúa como agente estimulador de la producción de HbF, debido a que promueve una eritropoyesis más inmadura y disminuye la polimerización de la HbS. Esto se refleja en el hemograma con un aumento de la hemoglobina y el VCM, junto con una disminución de los reticulocitos⁽²⁰⁾. Además, disminuye los neutrófilos y las plaquetas, disminuyendo su interacción al endotelio y la adhesión de los hematíes al mismo y aumenta el óxido nítrico que es un potente vasodilatador. Su uso está recomendado en cualquier paciente con ECF SS o Sβ0-talasemia desde los 9 meses de edad, ya que se ha visto un aumento de los efectos clínicos beneficiosos durante el tratamiento, como son la reducción de las crisis vasooclusivas, el síndrome torácico agudo y las transfusiones. Asimismo, podría ser una alternativa a la transfusión crónica en la profilaxis primaria del ACVA en pacientes con eco-doppler transcraneal (EcoDTC) patológica, si esta se ha normalizado, y manteniendo controles trimestrales⁽¹⁹⁾. Con respecto a los efectos secundarios, la trombocitopenia y leucopenia reversibles suelen ser los más frecuentes, por lo que es necesario un control clínico analítico estrecho durante el tratamiento. Se debe de informar sobre la posibilidad de esterilidad secundaria a la administración prolongada de HU en varones⁽¹⁶⁾, así como ofrecer la posibilidad de criopreservación de semen en los pacientes con edad adecuada. Debido al riesgo de teratogenicidad, es necesario el empleo de métodos anticonceptivos durante el tratamiento y se debe interrumpir, al menos, 3 meses antes de la concepción. La dosis inicial recomendada es de 20 mg/kg/día vía oral, incrementando 5 mg/kg/d cada 8 sema-

nas en >3-5 años, hasta dosis máxima (30-35 mg/kg/día) o toxicidad⁽¹⁶⁾. La respuesta clínica puede aparecer a los 3-6 meses y se debe mantener el tratamiento de forma indefinida.

Terapia transfusional

Las indicaciones de transfusiones están asociadas a corregir el grado de anemia, así como a tratar o prevenir las complicaciones agudas o crónicas de la enfermedad, disminuyendo el porcentaje de HbS⁽¹⁶⁾. Antes de la primera transfusión, se debe realizar fenotipo eritrocitario ampliado, junto con determinación del grupo sanguíneo. Se seleccionarán unidades que sean, al menos, compatibles para ABO, Rh (D, C, c, e) y Kell, para disminuir riesgo de aloinmunización. Además, se recomienda respetar la compatibilidad para los sistemas Kidd, Duffy y MNS.

Como ya hemos visto con anterioridad, las transfusiones no están exentas de complicaciones. En estos pacientes debemos tener en cuenta el riesgo de⁽²¹⁾:

- Hiperviscosidad sanguínea: las transfusiones aumentan de forma exponencial la viscosidad sanguínea, aumentando el riesgo de desencadenar crisis vasooclusivas. No se debe sobrepasar el límite de 10-11 g/dL de Hb (o Htc 30-33%) salvo HbS <50%. Hay que tener en cuenta que la anemia crónica en estos pacientes es muy bien tolerada, por lo que la transfusión en pacientes con anemia asintomática está contraindicada salvo compromiso.
- Aloinmunización: más frecuente debido a la disparidad antigénica racial, algunas de las cuales no son detectadas con estudios serológicos, pudiendo ocasionar reacciones transfusionales hemolíticas tardías. En estos casos, está indicado el estudio del genotipo eritrocitario, para detectarlas y poder administrar sangre adecuada.
- Síndrome hiperhemolítico (hiperhemólisis postransfusional).
- Infecciones: la transmisión de agentes infecciosos ha disminuido en la actualidad, gracias a la selección de donantes y los estudios serológicos.
- Sobrecarga férrica.

Se distinguen varios tipos de pautas transfusionales^(16,19):

- **Transfusión simple:** indicada en el tratamiento de anemia sintomática (secuestro esplénico, crisis eritroblastopénicas, cirugías). Los inconvenientes son la hiperviscosidad y la hipervolemia.
- **Exanguinotransfusión:** consiste en el recambio de los hematíes del paciente por hematíes normales, se puede realizar de forma manual o automatizada. Permite alcanzar la reducción de Hb S de forma más rápida y eficaz, sin aumentar el volumen ni el hematocrito. Indicada en crisis graves, como: accidentes cerebrovasculares, síndrome torácico agudo con mala evolución, crisis de dolor refractarias o priapismo. La exanguinotransfusión manual suele requerir más tiempo y se recambia la sangre total del paciente (hematíes y plasma); la automática es más rápida y suele conseguir menores HbS finales, por lo que se podrán espaciar visitas en los tratamientos crónicos. En la automática, se realiza solo recambio de hematíes (eritrocitaféresis). La indicación entre una u otra dependerá de la disponibilidad de personal y máquina. Hay que tener en cuenta que si la cifra de Hb de partida es menor de 7 g/dl, se debe realizar antes una transfusión simple.
- **Régimen hipertransfusional:** administrar hematíes de forma crónica, generalmente mensuales, con el objetivo de mantener una HbS baja ($\leq 30\%$). Indicadas en accidentes cerebrovasculares, úlceras crónica y síndrome torácico agudo de repetición. Si se instaura un régimen hipertransfusional, se requerirá tratamiento quelante del hierro. En un programa de transfusión crónica, la exanguinotransfusión previene la sobrecarga férrica y mejora la calidad de vida por el número de visitas. Los inconvenientes de la exanguinotransfusión en este caso, serían un mayor coste y mayor número de unidades a las que se expone el paciente.

No está indicada la transfusión en determinadas situaciones como son: crisis vasooclusiva no complicada, anemia asintomática y la insuficiencia renal aguda que no se acompaña de fallo multiorgánico⁽¹⁶⁾.

Trasplante de progenitores hematopoyéticos y terapia génica

Al igual que en las talasemias, el trasplante de progenitores hematopoyéticos es el único tratamiento potencialmente curativo. La fuente del donante preferiblemente será un hermano HLA idéntico. El trasplante estará indicado como recomendación general en pacientes menores de 17 años (preferiblemente antes de los 6 años) con ECF (HbSS, S β 0 talasemia), sintomáticos y que dispongan de hermano HLA idéntico.

Con respecto a la aparición de nuevos tratamientos, la terapia génica sigue siendo la más prometedora. Hay algunos fármacos en estudio con diferentes mecanismos de acción, que se están utilizando en ensayos clínicos.

Complicaciones

La clínica de estos pacientes vendrá derivada de la anemia hemolítica crónica, la isquemia tisular y la susceptibilidad a las infecciones. Según los síntomas predominantes se pueden dividir en dos fenotipos clásicos:

1. **Fenotipo hemólisis-disfunción endotelial:** presentan niveles más bajos de hemoglobina y las manifestaciones están relacionadas con la vasculopatía (úlceras, priapismo, enfermedad cerebrovascular, hipertensión pulmonar y retinopatía).
2. **Fenotipo vasooclusivo:** presentan niveles más elevados de hemoglobina y eso produce más falciformación y, por tanto, mayor adhesión de los hematíes, causando daño órgano isquémico progresivo (crisis dolorosas vasooclusivas, síndrome torácico agudo, necrosis avascular, hipoesplenismo).

Todo ello, dará lugar a una serie de complicaciones que, según el momento de aparición, las podemos dividir en agudas o crónicas.

Complicaciones agudas

Crisis dolorosas o vasooclusivas^(16,19): es la manifestación clínica más frecuente, producida por la oclusión de la microcirculación vascular en cualquier localización, provocando dolor e inflamación. Las más características son **las crisis dolorosas óseas**, ocasionadas por isquemia medular ósea. Pueden afectar a cualquier hueso, siendo más

frecuentes en los huesos largos; aunque en lactantes, es típica la afectación de las falanges de manos y/o pies (dactilitis del lactante). Cursan con: dolor intenso, tumefacción, impotencia funcional y febrícula, pudiendo llegar a presentar repercusión analítica con leucocitosis y elevación de reactantes de fase aguda, lo cual dificulta el diagnóstico diferencial con la **osetomielitis** o la **artritis séptica**. El tratamiento se basa en analgesia, siendo posible el control de las crisis leves/moderadas en domicilio. En aquellos casos en los que se sospeche infección, será necesario iniciar antibioterapia, la radiografía suele ser normal en ambos procesos, y en la RM puede haber algunos signos específicos de osteomielitis, pero la confirmación se realizará con el cultivo. La **necrosis avascular** de la cabeza femoral o humeral suele aparecer en la segunda década de la vida, y ocurre debido a cambios degenerativos osteoarticulares secundarios a los fenómenos isquémicos a nivel local. El diagnóstico debe ser precoz, por medio de la resonancia magnética, de forma que permita instaurar la descarga del miembro afecto lo antes posible. En el caso de que la obstrucción microvascular se produzca a nivel de los vasos mesentéricos, hígado o bazo, los pacientes presentarán crisis de dolor abdominal que se tratarán con medidas conservadoras. Hay que tener en cuenta el riesgo aumentado en estos pacientes de litiasis biliar y colestasis intrahepática.

Reagudizaciones de la anemia basal o aplasia: en estos pacientes la anemia crónica es bien tolerada, sin embargo, la anemia puede agudizarse con valores de Hb < de 6 g/dl por distintas causas, como son el paludismo (en pacientes con antecedentes de viajes a zonas endémicas) o las crisis aplásicas o eritroblastopénicas por parvovirus B19. La infección por parvovirus B19 favorece la aparición de crisis vasooclusivas, el aumento de la respuesta inflamatoria y la eritroblastopenia. Se presenta de forma gradual, mostrando: fatiga, fiebre, aumento del tamaño del bazo, decaimiento y descenso brusco de la Hb y de reticulocitos, dato este último que nos tiene que hacer sospechar este diagnóstico⁽¹⁶⁾. La cifra de hemoglobina desciende hasta muy por debajo del valor basal habitual, pudiendo persistir

Tabla VI. Complicaciones crónicas de la ECF

	<i>Manifestaciones</i>	<i>Patofisiología</i>	<i>Tratamiento</i>
Crisis dolorosa	Dactilitis, dolor en huesos largos y priapismo	Vasooclusión, hipoxia y fenómenos de isquemia-reperusión	- Hidratación - Analgesia
Infecciones	Bacteriemia/sepsis, meningitis, osteomielitis, neumonía y paludismo	Asplenia funcional, inflamación y necrosis ósea	- Antibióticos - Cirugía del foco
Anemia	Secuestro esplénico, crisis aplásicas transitorias y reacciones transfusionales	Hematíes falciformes, infección, secuestro esplénico e hiperhemólisis	- Transfusiones
Daño orgánico	Isquemia cerebral, STA e infarto esplénico	Isquemia, infarto y hemorragia	- Hidratación - Transfusiones
	<i>Manifestaciones</i>		<i>Tratamiento</i>
Renal	Hipostenuria, hiperfiltración glomerular, glomerulosclerosis y albuminuria		IECAS, hidroxycarbamidas, diálisis y trasplante renal
Cardiorrespiratorio	Enfermedad pulmonar restrictiva, hipertrofia ventrículo izquierdo, hipertensión pulmonar y cardiomegalia restrictiva		Broncodilatadores, hidroxycarbamida y transfusiones
Cerebral	Infarto isquémico, infarto hemorrágico, infartos silentes y deterioro neurológico		Transfusiones e hidroxycarbamida
Hepático	Ictericia y cálculos biliares		Colecistectomía
Esplénica	Aumento riesgo de infecciones por gérmenes encapsulados e hiperesplenismo		Esplenectomía
Óseas / Dérmicas	Necrosis aguda y úlceras		Terapia física, cuidado de las heridas, descompresión del miembro y cirugía
Oftalmológica	Retinopatías		Terapia con láser
Ginecológica	Impotencia e infertilidad		Cirugía si necesario

Tomado de: Russel, et al.

la ausencia de producción de eritrocitos de 7-14 días. El **secuestro esplénico** es una de las posibles etiologías de anemización aguda en estos pacientes. Supone una emergencia clínica y cursa con la aparición repentina de esplenomegalia por el cúmulo de sangre en el bazo. Se asocia a una elevada morbimortalidad, ya que puede generar una anemia grave, incluso shock hipovolémico. En el hemograma veremos un descenso de la hemoglobina y de las plaquetas, y un aumento de reticulocitos. El tratamiento consiste en reposición hidroelectrolítica y transfusión. La esplenectomía estará recomendada en caso de episodios de repetición. Finalmente, señalar la frecuencia de la acentuación de la hemólisis ante cualquier causa, ya sea infecciosa o vaso-oclusiva. En el caso de las **crisis hiperhemolíticas postrafusionales**, la clínica se caracteriza por una crisis dolorosa con hemólisis intravascular, pobre respuesta reticulocitaria, caída de la hemoglobina por debajo del nivel pretransfusional y, en ocasiones, con

estudio inmunohematológico negativo o que no explica la hemólisis, lo que dificulta el diagnóstico. El síndrome hiperhemolítico constituye una urgencia hematológica, el tratamiento se basará en interrumpir las transfusiones e inicio de corticoterapia y/o administración de inmunoglobulinas intravenosas⁽¹⁶⁾.

Los episodios febriles sin foco pueden ser reflejo de **infecciones graves**, debido a la asplenia funcional, ya que aumenta el riesgo de infecciones por microorganismos encapsulados (neumococo, *Haemophilus influenzae* y *Salmonella*). Se aconseja prevenirlas mediante la administración de vacunas y penicilina oral en los primeros años de vida.

El **síndrome torácico agudo (STA)**⁽²¹⁾ es una complicación grave que va a presentar el 50% de los pacientes, al menos, una vez en la vida, sobre todo, si la enfermedad no está controlada. Cursa con: fiebre, tos, disnea, dolor torácico y aparición de un infiltrado pulmonar nuevo en la radiografía de tórax. Puede

coexistir con una infección (*Mycoplasma*, *Chlamydia*, *S. pneumoniae* y *parvovirus*) y/o embolismo graso, siendo frecuente en este último, el antecedente de episodio de dolor vasooclusivo. La imagen de la radiografía puede no aparecer hasta varios días después, por lo que se debe realizar una monitorización cardiorrespiratoria estrecha en los pacientes con clínica. El tratamiento incluye: antibioterapia empírica al diagnóstico, hidratación, oxigenoterapia, broncodilatadores si precisa, analgesia, transfusiones y, en casos graves, exanguinotransfusión.

La forma de presentación más frecuente del **accidente cerebrovascular (ACV)** en niños es el infarto cerebral. Es una de las complicaciones más devastadora que puede sufrir un niño con ECF (Tabla VI). Solo un 8-10% de los casos presentarán síntomas compatibles con déficit neurológico, cefalea, alteración de la conciencia y/o crisis comiciales⁽²²⁾. La causa más frecuente de infarto cerebral es la obstrucción de

las arterias carótida interna y de la cerebral media. El tratamiento requiere de la realización de exanguinotransfusión urgente hasta alcanzar niveles de HbS <20%. Estas lesiones pueden detectarse de forma precoz con ecodoppler transcraneal (Eco DTC), ya que la velocidad de la sangre es inversa al diámetro arterial. El riesgo de ACV aumenta en la primera década de vida, por ello se recomienda realizar a partir de los tres años, exploraciones seriadas con ecografía doppler transcraneal, evaluando el riesgo de ictus y realizando si hay alteración, prevención primaria mediante transfusiones que mantengan las tasas de HbS < 30%.

El priapismo es frecuente en niños mayores, a partir de los 12 años, y puede presentarse en forma de episodios prolongados de más de 24 horas de evolución o episodios repetidos de menor duración (2-3 h), generalmente nocturnos. El tratamiento consiste en medidas generales de hidratación y analgesia, siendo necesario, en ocasiones, maniobras de aspiración del cuerpo cavernoso.

Complicaciones crónicas

- **Cardiovasculares:** secundarias a la anemia crónica y al aumento del gasto cardíaco. Es habitual la cardiomegalia, la hipertrofia del ventrículo izquierdo y la hipertensión pulmonar tras síndromes torácicos repetidos.
- **Respiratorio:** se produce un daño pulmonar progresivo, que puede evolucionar a una fibrosis precoz, siendo importante el seguimiento mediante pruebas de función respiratoria.
- **Vasculopatía cerebral:** los pacientes pueden sufrir isquemia cerebral crónica, lo que se puede manifestar como infartos silentes y alteración de la función neurocognitiva. El diagnóstico se establece con la RM cerebral⁽²²⁾.
- **Riñón:** existe un aumento del flujo renal con incremento del filtrado glomerular, lo que puede generar hipostenuria, tubulopatías y aumento del riesgo de infecciones urinarias.
- **Hígado y bazo:** la función de filtración de hematíes alterados del bazo se ve sobrepasada, ocasionando una esplenomegalia compensadora, que evolucionará a una autoesplenía por fibrosis. La asplenia funcional es una

causa importante de enfermedad y muerte en niños pequeños, debido al mayor riesgo de infección. También, se pueden ver en estos pacientes hepatomegalia y episodios de litiasis biliar.

- **Huesos:** los cambios esqueléticos se producen por expansión medular y los infartos óseos. Puede haber una afectación del crecimiento y el desarrollo.
- **Órganos de los sentidos:** pueden presentar retinopatía e hipoacusia sensorial.
- **Piel:** aparición de úlceras cutáneas en piernas por vasooclusión.

Seguimiento

El seguimiento de los pacientes con talasemia moderada-grave y ECF (Tabla VI) deberá de hacerse desde un punto de vista multidisciplinar, asegurando un manejo integral.

Antes de iniciar el tratamiento transfusional, se debe de hacer una valoración inicial que incluya^(5,16):

- Historia clínica completa y minuciosa, incluyendo el momento del diagnóstico y la clínica acompañante.
- Exploración física completa, incluyendo: peso, talla y estadio de Tanner.
- Informar sobre la enfermedad, complicaciones agudas y graves, y realizando educación sanitaria. En el caso de los pacientes con drepanocitosis, se deberá insistir en las medidas higiénico-dietéticas: hidratación abundante, sobre todo, en situaciones de calor, diarrea o vómitos; realizar ejercicio físico evitando sobreesfuerzos en intensidad y/o duración; evitar inmersiones en apnea; la exposición al frío y estancias a grandes alturas o viajes en avioneta no presurizada; evitar prendas excesivamente ajustadas; evitar el consumo de alcohol y tabaco; y realizar control anual de la higiene dental.
- Hemograma, bioquímica completa, pruebas de coagulación, inmunoglobulinas, estudio del metabolismo del hierro y serologías, si han recibido transfusión.
- Fenotipado o genotipado eritrocitario completo.
- Comprobar el calendario vacunal.

- El estudio familiar (tanto de la enfermedad como de HLA) es recomendable.
- Descartar causas de acentuación de la anemia: niveles de Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G-6PDH), ácido fólico y otros déficits nutricionales.
- Realizar consejo genético.

La frecuencia de las visitas dependerá de las necesidades de cada paciente, siendo más frecuentes durante el primer año. En cada visita habrá que preguntar por la aparición de nuevos síntomas y signos, y realizar una exploración física completa. Es fundamental comprobar el correcto cumplimiento del tratamiento, así como la actualización del calendario vacunal. A nivel analítico, se solicitará un hemograma con bioquímica que incluya: perfil hepático, renal, ionograma y ferritina, si transfusiones. Anualmente, habrá que realizar seguimiento a nivel hematológico, cardiológico, endocrinológico, digestivo, oftalmológico y auditivo. En los pacientes con formas HbSS/HbS β 0 de drepanocitosis, se solicitará control con ecografía doppler transcraneal desde los 2 hasta los 16 años. Es muy importante en estos pacientes, un apoyo psicosocial y escolar.

Función del pediatra de Atención Primaria:

- Conocer la enfermedad y aspectos esenciales del seguimiento y síntomas de alarma indicativos de derivación (*Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$, dolor agudo que no cede con analgesia, tos, dolor torácico y dificultad respiratoria, dolor abdominal o aumento del bazo, síntomas neurológicos, palidez, fatiga, irritabilidad, priapismo de dos o tres horas de persistencia y deshidratación*).
- Asegurar el cumplimiento del calendario vacunal de estos pacientes, prestando especial atención a la vacunación frente a microorganismos encapsulados en pacientes con asplenia funcional.
- Garantizar un adecuado cumplimiento terapéutico y seguimiento de la enfermedad mediante revisiones.
- Realizar educación sanitaria y proporcionar al paciente información sobre su enfermedad y las complicaciones derivadas.

Bibliografía

Los asteriscos muestran el interés del artículo a juicio de los autores.

- 1.** González García H. Anemias hemolíticas en la infancia. *Pediatr Integral*. 2012; XVI(5): 378-86.
- 2.*** Taher AT, Weatherall DJ, Cappellini MD. Thalassaemia. *Lancet*. 2018; 391: 155-67.
- 3.** González Fernández FA, Ropero Gradilla P. Síndromes Talasémicos. En: Madero L, Lassaletta A, Sevilla J. *Hematología y Oncología Pediátrica*. Ergon SA 2015.
- 4.** Vichinsky E. Non-transfusion-dependent thalassaemia and thalassaemia intermedia: epidemiology, complications, and management. *Curr Med Res Opin*. 2016; 32: 191-204.
- 5.*** Guía de Práctica Clínica de la Talasemia Mayor e Intermedia en Pediatría. Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas (SEHOP) 2015.
- 6.** Taher A, Vichinsky E, Musallam K, Cappellini MD, Viprakasit V. Guidelines for the Management of Non Transfusion Dependent Thalassaemia (NTDT). Nicosia (Cyprus): Thalassaemia International Federation. 2013.
- 7.** Farmakis D, Angastiniotis, M, Eleftheriou, A. A Short Guide for the Management of Transfusion Dependent Thalassaemia. 2017.
- 8.** Sebastián E, Sevilla J. Protocolo diagnóstico y tratamiento de la anemia microcítica en el adolescente. *Medicine*. 2018; 12: 3613-8.
- 9.** Sevilla Navarro J. Abordaje de la anemia microcítica, nuevas herramientas diagnósticas. En: AEPap ed. *Curso de Actualización Pediatría 2010*. Madrid: Exlibris Ediciones; 2010. p. 23-9.
- 10.** Brancaleoni V, Di Pierro E, Motta I, Cappellini MD. Laboratory diagnosis of thalassaemia. *Int J Lab Hematol*. 2016; 38: 32-40.
- 11.** Viprakasit V, Ekwattanakit S. Clinical Classification, Screening and Diagnosis for Thalassaemia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2018; 32: 193-211.
- 12.** Rachmilewitz EA, Giardina PJ. How I treat thalassaemia. *Blood*. 2011; 118: 3479-88.
- 13.** Angulo Ureña G, Koss Hernández R, Monge Ortiz JM. Generalidades y tratamientos emergentes en la Beta-talasemia. *Rev. méd. sinerg*. 2020; 5: e549.
- 14.** Basack N. Nuevas estrategias para el tratamiento de la β talasemia. En: *Hematología: vol. 23; Número Extraordinario XXIV Congreso Argentino de Hematología*. 2019.
- 15.** Cappellini MD, Motta I. New therapeutic targets in transfusion-dependent and -independent thalassaemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*; 2017. p. 278-83.
- 16.*** Guía de Práctica Clínica de la Enfermedad de células falciformes. Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas (SEHOP) 2019.
- 17.*** Piel FB, Steinberg MH, Rees DC. Sickle Cell Disease. *N Engl J Med*. 2017; 376: 1561-73.
- 18.*** Ware RE, de Montalembert M, Tshilolo L, Abboud MR. Sickle cell disease. *Lancet*. 2017; 390: 311-23.
- 19.** Cela de Julián E. Drepanocitosis y otras hemoglobinopatías estructurales. En: Madero L, Lassaletta A, Sevilla J. *Hematología y Oncología Pediátricas*. Ergon SA 2015.
- 20.** Hoppe C, Neumayr L. Sickle Cell Disease: Monitoring, Current Treatment, and Therapeutics Under Development. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2019; 33: 355-71.
- 21.** Kato GJ, Piel FB, Reid CD, Gaston MH, Ohene-Frempong K, Krishnamurti L, et al. Sickle cell disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2018; 4: 18010.
- 22.** Hirtz D, Kirkham FJ. Sickle Cell Disease and Stroke. *Pediatr Neurol*. 2019; 95: 34-41.

Bibliografía recomendada

- Taher AT, Weatherall DJ, Cappellini MD. Thalassaemia. *Lancet*. 2018; 391: 155-67. Completo artículo de revisión de la talasemia con gráficos ilustrativos, que recoge de forma adecuada, el tratamiento de las complicaciones en estos pacientes.
- Guía de Práctica Clínica de la Talasemia Mayor e Intermedia en Pediatría. Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas (SEHOP) 2015. Imprescindible guía médica para la atención del paciente con talasemia. Incluye aspectos sobre clínica, tratamiento y complicaciones. Incluye tablas de seguimiento y hojas informativas para familias.
- Piel FB, Steinberg MH, Rees DC. Sickle Cell Disease. *N Engl J Med*. 2017; 376: 1561-73. Buena revisión de las drepanocitosis, con conceptos de patogénesis, diagnóstico, complicaciones y tratamiento.
- Guía de Práctica Clínica de la Enfermedad de células falciformes. Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas (SEHOP) 2019. Guía de práctica clínica muy completa para el abordaje de pacientes con drepanocitosis. Contiene todos los aspectos asistenciales, información para familias y hoja informativa para urgencias.
- Ware RE, de Montalembert M, Tshilolo L, Abboud MR. Sickle cell disease. *Lancet*. 2017; 390: 311-23. Interesante actualización sobre enfermedad de células falciformes, fácil de leer gracias a su formato electrónico, con tablas muy ilustrativas.

Caso clínico

Varón de 4 años que ingresa por episodio de decaimiento, con vómitos y malestar general de 3-4 días de evolución, sin otra sintomatología previa asociada.

Antecedentes personales: fractura de cúbito y radio en 2018. Sin otras enfermedades ni antecedentes de interés. Calendario vacunal completo, salvo antineumocócica y antimeningocócica.

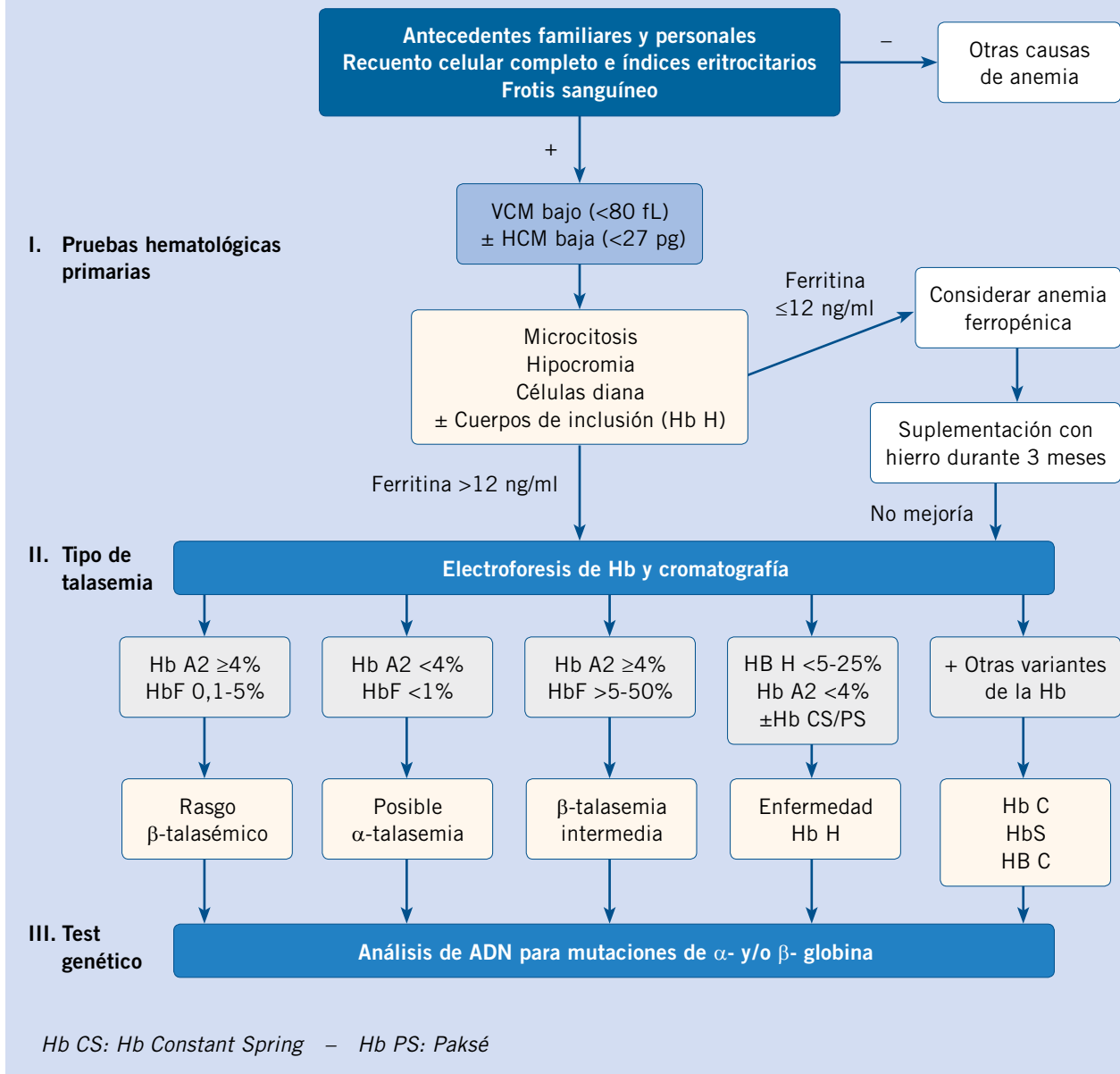
Antecedentes familiares: madre de 37 años, sana. Procede de Senegal. Padre biológico desconocido. Dos hermanos de 18 y 12 años sanos.

Exploración física: temperatura: 38,7°C; FC: 130 lpm; FR: 30 rpm; TA: 108/79 mm Hg; SatO₂: 96%. Palidez cutánea con tinte subictérico. No exantemas ni petequias. Destaca polipnea sin signos de dificultad respiratoria. Auscultación cardio-respiratoria: soplo sistólico grado II/VI. Precordio aumentado. Abdomen: marcada esplenomegalia hasta pala ilíaca.

Pruebas complementarias: hemograma: hemoglobina: 5,2 g/dl; VCM: 80 fl; HCM: 22,4 pg; leucocitos: 20.200/ul (neutrófilos 13.360/ul); plaquetas: 135.000/ul. Bioquímica básica y renal normal. Bilirrubina: 1,36 mg/dl a expensas de indirecta. GOT: 320 U/L; LDH: 1.561 U/L. PCR: 4 mg/dl; PCT: 1,5 ng/ml. Coagulación: normal, salvo fibrinógeno: 550 mg/dl.

Evolución: a su llegada se transfunden 2 concentrados de hematíes y se inicia antibioterapia empírica con cefotaxima, presentando mejoría neurológica y hemodinámica progresiva. Posteriormente, se mantiene con sueroterapia intravenosa. Durante el ingreso, permanece afebril con descenso progresivo de parámetros infecciosos y LDH. Mantiene parámetros de hemoglobina estables en torno a 8-9 mg/dl, sin necesidad de nuevas transfusiones. Disminución paulatina de la esplenomegalia hasta 1-2 cm del reborde costal. Al alta, se decide vacunación frente neumococo y meningococo B.

Algoritmo diagnóstico de la talasemia⁽¹⁰⁾



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.pediatruiintegral.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”.



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".

Hemoglobinopatías: talasemia y drepanocitosis

25. Con respecto al tratamiento de la talasemia, **NO** es correcto:
- El único tratamiento curativo es el trasplante de progenitores hematopoyéticos.
 - El tratamiento de soporte en los pacientes con rasgo talasémico son las transfusiones periódicas.
 - No es recomendable realizar esplenectomía antes de los 5 años.
 - El tratamiento quelante de elección en pacientes mayores es el deferasirox.
 - La monitorización del exceso de hierro servirá para evaluar la respuesta al tratamiento quelante.
26. En una analítica rutinaria de una niña de dos años, encontramos Hb 10 g/dl con un VCM de 65 fL, ¿qué REALIZARÍA a continuación?
- Estudio de anemia (reticulocitos, ferritina e índice de saturación de transferrina).
 - Nada, no tiene anemia.
 - Electroforesis de hemoglobina
 - Test de resistencia osmótica.
 - Iniciar tratamiento con hierro oral.
27. En el caso anterior, el paciente es diagnosticado de anemia ferropénica. Se inicia tratamiento con hierro oral con buena respuesta, con normalización del hierro, pero persistiendo microcitosis, ¿qué REALIZARÍA a continuación?
- Estudio de anemia (reticulocitos, ferritina e índice de saturación de transferrina).
 - Nada, no tiene anemia.
 - Electroforesis de hemoglobina
 - Test de resistencia osmótica.
 - Iniciar tratamiento con hierro oral.
28. Con respecto a los síndromes talasémicos, señale la respuesta CORRECTA:
- Son alteraciones cualitativas.
 - Su herencia es autosómica dominante.
 - En la β -talasemia suelen aparecer síntomas en el neonato.
 - La principal causa de muerte son las infecciones por microorganismos encapsulados.
 - En la beta-talasemia predomina la muerte eritrocitaria precoz en médula ósea.
29. En la enfermedad de células falciformes, señale la respuesta FALSA:
- Es la hemoglobinopatía estructural más frecuente.
 - Está causada por la sustitución de un aminoácido (glutamina) por otro (valina).
 - La complicación más frecuente son las crisis vasooclusivas.
 - Los episodios febriles pueden deberse a infecciones por gérmenes encapsulados.
 - Los síntomas están presentes al nacimiento.
30. Ante el cuadro clínico y los resultados obtenidos en las pruebas complementarias, ¿cuál sería el DIAGNÓSTICO de sospecha?
- Hemorragia aguda.
 - Shock séptico.
 - Anemia de trastornos crónicos.
 - Eritroblastopenia.
 - Rasgo talasémico.
31. Se realiza estudio de anemias, donde presenta 2% de reticulocitos en sangre periférica. Sin blastos. Test de Coombs directo negativo. Haptoglobina disminuida. Estudio serológico negativo para citomegalovirus y Epstein Barr. IgM positiva para parvovirus, ¿cuál sería el DIAGNÓSTICO de sospecha?
- Reacción leucoeritroblástica.
 - Crisis aplásica en paciente con drepanocitosis.
 - Síndrome mieloproliferativo.
 - Crisis hemolítica en paciente con déficit de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa.
 - Crisis aplásica en esferocitosis.
32. ¿Qué PRUEBA pediría a continuación, para confirmar el diagnóstico?
- Aspirado medular.
 - Estudio mediante técnicas moleculares.
 - Electroforesis de hemoglobina.
 - Test de resistencia osmótica.
 - Estudio de enzimas intraeritrocitarias.

Enfermedad de von Willebrand y otros trastornos frecuentes de la coagulación

H. González García, R. Herraiz Cristóbal, J.L. Moreno Carrasco

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



Resumen

Esta revisión aborda la fisiología de la hemostasia primaria, la cascada de coagulación clásica y el modelo celular de coagulación *in vivo*, así como los avances recientes en el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad de von Willebrand y la hemofilia. La enfermedad de von Willebrand es el trastorno hemorrágico hereditario más común, tiene un patrón de herencia autosómico dominante y se caracteriza por una disminución cualitativa o cuantitativa de la actividad del factor de von Willebrand y hemorragias mucosas y hemorragias después de cirugía y traumatismos. El diagnóstico se basa en los antecedentes personales o familiares de hemorragias y en las pruebas de laboratorio de las anomalías del factor von Willebrand. Pueden distinguirse varios tipos sobre la base de características fenotípicas que pueden diagnosticarse mediante pruebas de laboratorio específicas. El tratamiento se centra en aumentar los niveles del factor von Willebrand mediante la administración de desmopresina o la infusión de concentrados exógenos que contienen el factor. La hemofilia es una enfermedad genética causada por una deficiencia del factor VIII en la hemofilia A y del factor IX en la hemofilia B, ambas de herencia recesiva y ligadas al sexo. La gravedad clínica está relacionada con la intensidad del déficit de factor. Se analizan el diagnóstico, el diagnóstico diferencial y el tratamiento.

Abstract

This review focuses on the physiology of primary hemostasis, the classical coagulation cascade and cellular model of in vivo coagulation, as well as on the recent advances in the diagnosis and treatment of von Willebrand disease and hemophilia. Von Willebrand disease is the most common inherited bleeding disorder, it has a dominant autosomal inheritance pattern, and it is characterized by a qualitative or quantitative decrease of the von Willebrand factor activity and mainly presents with mucosal bleeding and bleeding after surgery and trauma. The diagnosis is based on a personal or family history of bleeding and laboratory evidence of abnormalities in von Willebrand factor. Various types can be distinguished based on phenotypic characteristics that can be diagnosed by means of specific laboratory tests. Treatment is centered on increasing von Willebrand factor levels by administration of desmopressin or infusion of exogenous concentrates containing the factor. Hemophilia is a genetic disease caused by a deficiency of factor VIII in hemophilia A and factor IX in hemophilia B, both of which are recessively inherited and sex-linked. Clinical severity is dependent upon the degree of factor deficiency. Diagnosis, differential diagnosis and treatment are discussed.

Palabras clave: Hemostasia primaria; Coagulación; Enfermedad de von Willebrand; Hemofilia A; Hemofilia B.

Key words: Primary hemostasis; Coagulation; von Willebrand disease; Hemophilia A; Hemophilia B.

Funcionalismo hemostático en la edad infantil⁽¹⁻⁴⁾

La hemostasia se define como el conjunto de acontecimientos fisiológicos encaminados a detener la hemorragia y la posterior restauración de la circulación.

La hemostasia se inicia para impedir la hemorragia tras una lesión vascular. Secuencialmente, se ponen en marcha la hemostasia primaria (vasoconstricción, adhesión y agregación plaquetaria) y la hemostasia secundaria (coagulación). Finalmente, se produce

la regulación del proceso hemostático mediante los mecanismos anticoagulantes y la fibrinólisis.

Hemostasia primaria. La lesión vascular produce de inmediato una vasoconstricción de la zona lesionada que da lugar a una disminución de la superficie

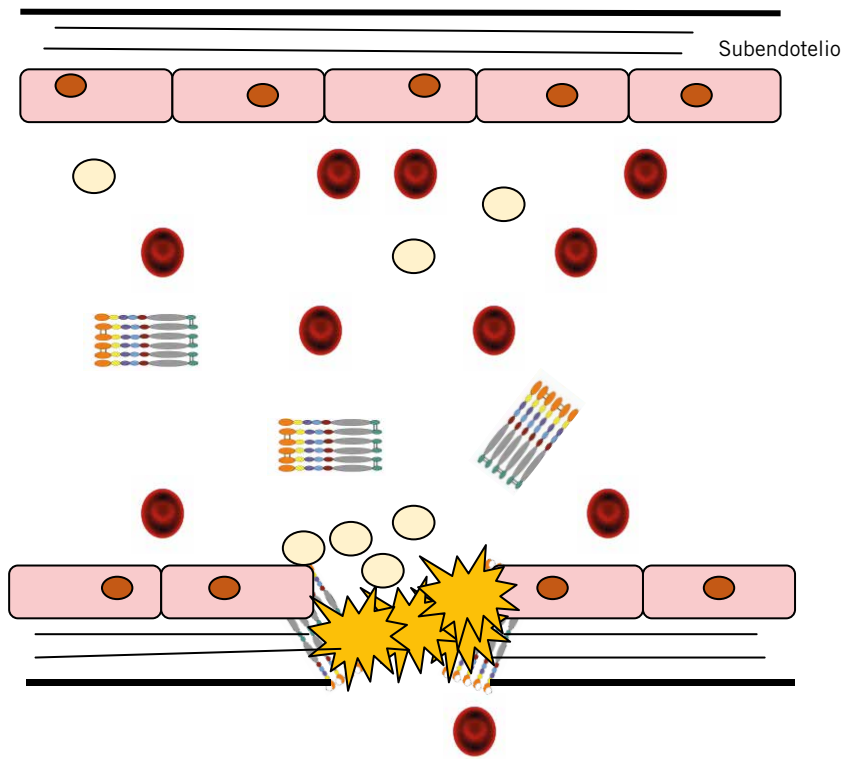


Figura 1. Representación esquemática de la hemostasia primaria en un vaso lesionado. El factor von Willebrand (FvW) funciona como una glicoproteína adhesiva imprescindible en la interacción entre el endotelio dañado y las plaquetas, inicialmente a través de la glicoproteína de membrana Ib, produciendo la adhesión plaquetaria. Posteriormente, el colágeno del subendotelio se fija a la glicoproteína VI de membrana plaquetaria, produciendo la activación plaquetaria, con reclutamiento de nuevas plaquetas y la unión entre ellas, formando puentes entre el fibrinógeno y el complejo glicoproteico de membrana IIb/IIIa: agregación plaquetaria. El factor von Willebrand se produce en el endotelio y en el megacariocito y se encuentra tanto en el plasma como en los gránulos alfa de las plaquetas y en el tejido conectivo subendotelial (en los cuerpos de Weibel-Palade). Autor de la figura: H. González.

dañada. La exposición del subendotelio, desencadena la adhesión de las plaquetas y la agregación plaquetaria con la intervención del factor von Willebrand

(FvW), dando lugar al trombo plaquetario (Fig. 1). Las pruebas que exploran la hemostasia primaria derivan de la comprobación de que exista un número

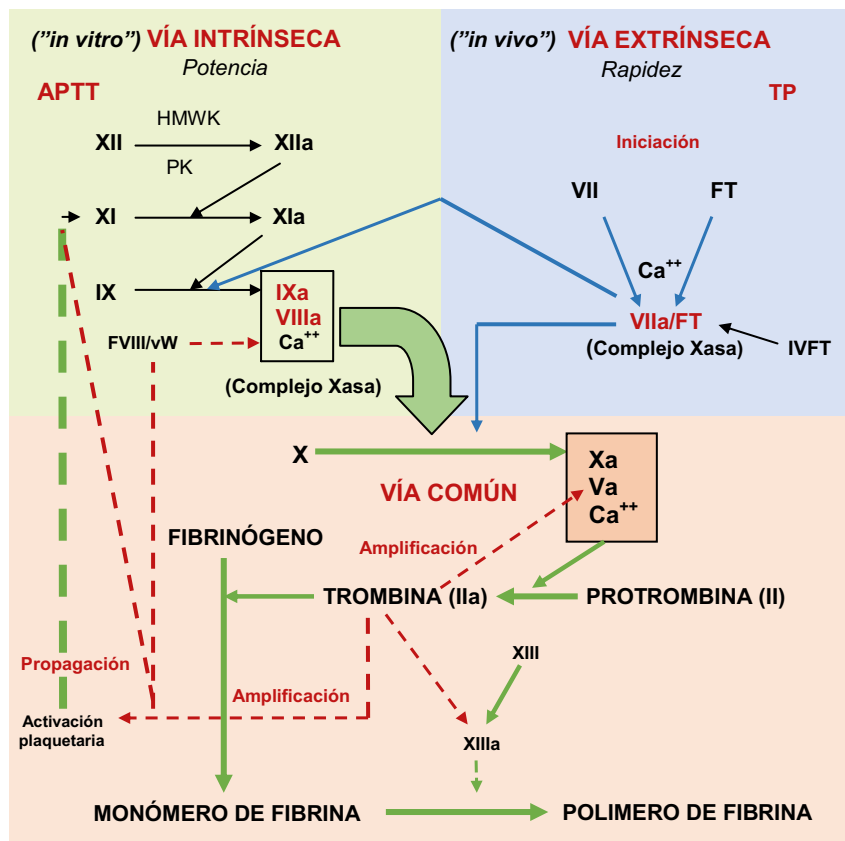


Figura 2. Esquema general de la coagulación, integración del modelo clásico (texto) y el modelo celular. APTT: tiempo de trombo-plastina parcial. TP: tiempo de protrombina. HMWK: kininógenos de alto peso molecular. Pk: prekalicreína. FVIII/vW: complejo de unión entre el factor VIII y el factor von Willebrand. En la **fase de iniciación sobre la célula lesionada**, el factor tisular (FT) actúa sobre el factor VII que en presencia de calcio es activado (VIIa), generando el **complejo Xasa**. Este activa al factor X, y a la vez activa al factor IX. El factor Xa se une al factor Va y se genera trombina. La cantidad de trombina es pequeña, porque existe un inhibidor de la vía del factor tisular (IVFT), que se libera también de la célula lesionada, este se une al factor X producido en exceso y además inhibe al complejo Xasa, deteniéndose la generación de trombina. En la **fase de amplificación, la trombina** activa al factor V y también a los factores XI y XIII y activa las plaquetas. También, separa el complejo factor VIII/vW en factor VIIIa para la siguiente fase y FvW para la hemostasia primaria. En la **fase de propagación sobre las plaquetas activadas**, el factor XI es activado y este activa al factor IX. El factor IX activado se une al factor VIII activado, formándose **otro complejo Xasa** que es el que sostiene la coagulación, pues este, a diferencia del que se forma en la fase de iniciación, no tiene un inhibidor. A continuación, se activa el factor X que se une al factor Va formando el complejo protrombinasa y se genera gran número de moléculas de trombina. Los factores Va y VIIIa pueden ser inhibidos por la proteína C y el resto de factores por algún inhibidor como la antitrombina, pero esto no sucede en el entorno de la plaqueta activada, donde prima la actividad procoagulante. *In vitro*, el factor XII se activa iniciando la vía intrínseca que puede ser estudiado por la prueba APTT. La vía extrínseca se estudia mediante la prueba del TP. Autor de la figura: H. González.

de plaquetas suficiente (entre 150.000 y 450.000/mm³) y que funcionen adecuadamente⁽¹⁾ (Tabla I).

Hemostasia secundaria (Fig. 2). El sistema de coagulación plasmática es el responsable del mantenimiento de la fluidez de la sangre, pero cuando es activado, da lugar a la producción del

coágulo de fibrina por la conversión del fibrinógeno en el polímero de fibrina, merced a la actuación de un enzima, la trombina, que es capital para el desarrollo de la función hemostática, pues actúa activando las plaquetas y retroalimentando la coagulación. El sistema de coagulación plasmática se encuentra

integrado por proenzimas que existen en el plasma de manera inactiva, junto con cationes (calcio) y fosfolípidos de origen celular. Las proenzimas (zimógenos), por la acción de una enzima proteolítica, dejan al descubierto su parte activa, formándose las enzimas proteolíticas que actúan de igual forma sobre la siguiente

Tabla I. Principales pruebas que exploran la hemostasia

Prueba	Técnica	Utilidad
Tiempo de obturación o PFA-100 (<i>platelet function analyzer</i>)	Consiste en hacer pasar sangre a través de filtros recubiertos con colágeno y a los que se les añade ADP o adrenalina, y medir el tiempo de entrecimiento del flujo por oclusión de la membrana al formarse un tapón plaquetario	Es útil para el despistaje de anomalías plaquetarias. Sustituye al tiempo de hemorragia, en desuso por dificultades técnicas y pobre reproductibilidad
Estudios de agregación plaquetaria	Se basan en la demostración gráfica de los cambios en la trasmisión de luz, que se producen en un plasma rico en plaquetas tras la adicción de agregantes (ADP, adrenalina, colágeno, ristocetina...). Parámetros: velocidad de agregación (pendiente de la curva), índice de agregación (altura máxima de la curva) y presencia de doble curva a dosis intermedias	La agregación a ristocetina (RIPA) es útil en la enfermedad de von Willebrand. La falta de doble curva se produce en los déficits de liberación. La ausencia total de respuesta en los de inducción (Glanzman, Bernard Soulier)
Determinación de ATP/ADP plaquetario	Se realiza por luminiscencia tras agregación o plaquetas lisadas	Se encuentran alteradas en los déficits de almacenamiento y de liberación plaquetarios
Citometría de flujo de glicoproteínas plaquetarias	Analiza los receptores plaquetarios glicoproteicos de superficie	Es útil en el diagnóstico del Glanzman y Bernard Soulier
El tiempo de tromboplastina parcial activada (APTT)	Consiste en la incubación de plasma citratado con fosfolípidos y un activador, y posterior adicción de cloruro cálcico	Explora las vías intrínseca y común, y no detecta deficiencias de los factores VII y XIII. Es especialmente sensible a los déficits del sistema de contacto y de factores VIII y IX
Tiempo de protrombina (TP)	La coagulación se desencadena mediante la adicción tromboplastina y cloruro cálcico. Se suele expresar en la denominada ratio internacional normalizada (INR), que es el cociente entre el TP del paciente y el TP de un <i>pool</i> de muestras normales	Mide la vía extrínseca y la común, y es más sensible a los déficits de factor VII y menos a los II y fibrinógeno. El alargamiento aislado suele corresponder a una deficiencia de factor VII, puesto que el déficit del resto de los factores alarga también el APTT
Tiempo de trombina (TT)	Mide el tiempo de coagulación añadiendo trombina al plasma	Es sensible a la disminución del fibrinógeno, disfibrinogenemias, administración de heparina, inhibidores directos de la trombina y productos de degradación de la fibrina
Tiempo de reptilase	Utiliza el veneno de <i>Bothrops atrox</i> que convierte el fibrinógeno en fibrina, no siendo afectado por la heparina	Explora las alteraciones del fibrinógeno en presencia de heparina
Disolución del coágulo con urea o ácido acético	El coágulo formado se disuelve al añadir urea 5M o ácido acético al 2%	Es de utilidad para detectar los déficits de factor XIII que cursan con APTT, TP y TT normales
Pruebas de mezcla con plasma normal	Se mezcla el plasma del paciente en proporción 1/1 con un <i>pool</i> de plasma normal y se mide el tiempo de coagulación. Cuando existe déficit de factores, el alargamiento se corrige y, en el caso de la existencia de un inhibidor (anticoagulante circulante), la corrección es parcial	Son realizadas para determinar si el alargamiento del APTT y TP es debido a déficits de factores o a un inhibidor circulante
Determinación de factores	Se realiza mediante la determinación de APTT o TP, utilizando plasma deficiente en el factor a determinar y plasma diluido del enfermo	Se utilizan para diagnosticar deficiencias de factores de la coagulación

proteína de la cascada en una reacción en cadena^(1,2).

De una forma didáctica (Fig. 2), la coagulación puede ser desencadenada por dos mecanismos, la vía intrínseca y la extrínseca. *In vitro*, el contacto de la sangre con el tubo de vidrio activa la **vía intrínseca** mediante la activación del factor XII por el sistema de contacto (kininógenos de alto peso molecular y prekalicreína). El factor XII activado (XIIa) activa, a su vez, al IX (IXa) y este junto con el factor VIII activado, fosfolípidos y calcio, activan al factor X (Xa). *In vivo*, se activa la **vía extrínseca**, por el factor tisular que se expone tras la lesión vascular, actuando sobre el factor VII que, en presencia de calcio, es activado (VIIa). El factor VIIa activa al factor X y, a la vez activa al factor IX, con lo que refuerza la acción sobre la vía intrínseca. La vía extrínseca le da a la coagulación plasmática inmediatez de acción y la intrínseca potencia coagulante, pues de una molécula activada inicialmente se generan miles de moléculas de factor Xa. A partir del Xa se establece la **vía común** de formación de trombina. La trombina, actúa sobre el fibrinógeno polimerizándolo, dando lugar a las redes de fibrina y, a su vez, activa al factor XIII que, actuando sobre la fibrina, estabiliza el coágulo. La trombina formada inicialmente, es la responsable de la activación de los factores VIII y V, piezas claves en los complejos de activación del X y de la protrombina (II); así mismo, activa el factor XI retroalimentando la vía intrínseca e interviene en la agregación irreversible plaquetaria y activa el inhibidor de la fibrinólisis activable por trombina, para que la plasmina no detenga la coagulación⁽¹⁻³⁾.

Actualmente, se describe el modelo celular de la coagulación como que consta de: una fase de iniciación, por la exposición del factor tisular; una fase de amplificación por la trombina originada en la fase de iniciación; y una fase de propagación sobre las plaquetas activadas. En la figura 2, se representan la integración del modelo clásico y celular de la coagulación. En este modelo celular *“in vivo”*, el factor XII no es indispensable para la coagulación y de hecho su deficiencia no provoca hemorragia sino trombosis, puesto que activa al factor XI *“in vitro”*, pero *in*

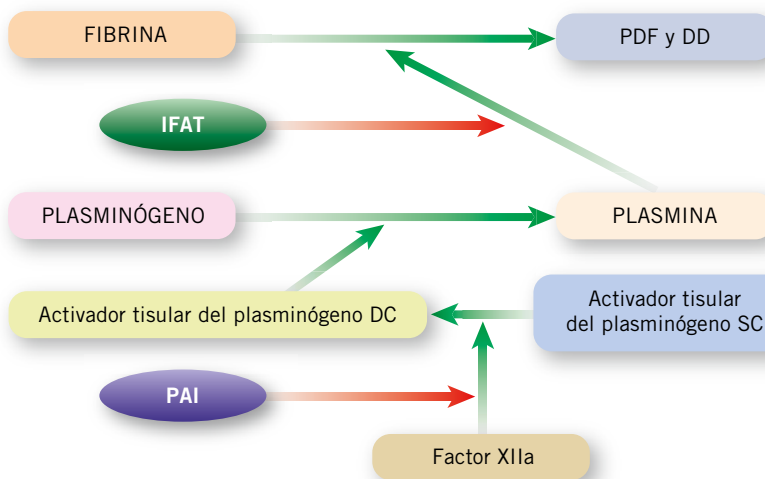


Figura 3. Esquema de la fibrinólisis. Proceso en el que se lisa la fibrina, generándose productos de degradación (PDF) y dímero D (DD). Flechas verdes: estimulación. Flechas rojas: inhibición. La fibrinólisis se inactiva inicialmente por la propia trombina, cuando se inicia el proceso de coagulación por el inhibidor de la fibrinólisis activable por trombina (IFAT), para que la plasmina no detenga la coagulación. Una vez el coágulo ha detenido la hemorragia y, mientras se produce la cicatrización, se inicia la disolución del coágulo por liberación de sustancias, como el activador tisular del plasminógeno. Este, para ser activo, precisa ser de doble cadena (DC), siendo su forma inactiva de simple cadena (SC). El sistema del factor XIIa (que precisa prekalicreína y kininógenos de alto peso molecular) es el responsable de configurar al activador tisular del plasminógeno en doble cadena. El inhibidor del activador del plasminógeno (PAI) regula la actividad fibrinolítica, inhibiendo la formación de dobles cadenas. La deficiencia de factor XII congénita produce, en clínica, trombosis por este mecanismo, aunque alargue el APTT por su efecto sobre la coagulación *“in vitro”*. Autor de la figura: H. González.

vivo activa más aún a la plasmina que al factor XI⁽¹⁻³⁾.

Todos los factores menos el VIII se sintetizan en el hígado y los factores II, VII, IX y X necesitan la actuación de la vitamina K que carboxila el ácido glutámico imprimiéndole mayor carga negativa a las moléculas, ligando con más facilidad calcio y fosfolípidos. Las deficiencias aisladas de factores son poco frecuentes y generalmente son de origen hereditario. Las deficiencias combinadas son más frecuentes y de origen adquirido (CID, hepatopatía, deficiencia de vitamina K, etc...)^(1,2).

Una vez formado el coágulo y detenida la hemorragia, el sistema hemostático debe ser inactivado fuera de la lesión vascular para evitar la coagulación masiva de la sangre en los vasos, mediante la activación de anticoagulantes naturales que bloquean el proceso a diferentes niveles anulando acción de agentes procoagulantes (factores VIII y V, factor II, trombina y factor Xa). Los anticoagulantes naturales más importantes son la antitrombina III y la proteína C, y su cofactor la proteína S. Es la propia trombina la que sobre el epitelio

vascular sano se une a la trombotomodulina activando el sistema proteína C-proteína S, que inhibe a los factores V y VIII activados, convirtiéndose así la trombina sobre el epitelio sano en un factor anticoagulante. La antitrombina III inhibe a la trombina y también a los factores activados IX, X, XI y XII⁽¹⁻⁴⁾.

Formado el coágulo y detenida la hemorragia, este se retrae perdiendo agua y volumen, iniciándose su destrucción mediante la fibrinólisis, merced a la formación de plasmina a partir de plasminógeno y de su activador. La plasmina destruye el coágulo produciendo, como elementos residuales, los productos de degradación de la fibrina (PDF, dímero D), que se forman cuando dos moléculas de fibrina son rotas por la plasmina en el D-dominio (Fig. 3). La determinación de dímero-D se realiza mediante inmunoanálisis, utilizando anticuerpos específicos frente a él. El dímero-D se eleva en múltiples situaciones: intervenciones quirúrgicas, grandes hematomas, trombosis venosas y arteriales, sepsis, inflamaciones y coagulación intravascular diseminada (CID)⁽²⁻⁴⁾.

Tabla II. Pauta diagnóstica en las alteraciones de la hemostasia

<i>Resultados de pruebas básicas</i>	<i>Posibilidades diagnósticas</i>	<i>Pruebas complementarias a realizar</i>
- TP normal - APTT normal - TT normal - nº de plaquetas normal	- Enfermedad de von Willebrand - Trombopatías - Deficiencia factor XIII	- PFA-100 - FvWRAG, FvWCoR, FVIIIc, multímeros - Estudios de agregación plaquetaria - Lisis del coágulo con Urea 2M - Determinación de factor XIII
- TP normal - APTT normal - TT normal - nº de plaquetas bajo	- PTI aguda - PTI crónica - Fallo precoz de la médula ósea	- Anticuerpos antiplaquetas, antinucleares, anticardiolipina - Test de Coombs directo - Inmunoglobulinas y complemento - Anticuerpos VIH y hepatitis C - Aspirado de médula ósea
- TP normal - APTT prolongado - TT normal - nº de plaquetas normal	- Inhibidor (anticoagulante) - Déficit de factores VIII, IX, XI y XII - Enfermedad de von Willebrand - Déficit de PK y HMWK	- Mezcla APTT con plasma normal - Determinación de factores VIII, IX, XI y XII, FvWRAG, FvWCoR, FVIIIc y multímeros
- TP prolongado - APTT normal - TT normal - nº de plaquetas normal	- Inhibidor (anticoagulante) - Deficiencia de vitamina K - Warfarina - Déficit de factor VII	- Mezcla TP con plasma normal - Determinación de factores II, VII, IX y X
- TP prolongado - APTT prolongado - TT normal - nº de plaquetas normal	- Inhibidor (anticoagulante) - Disfunción hepática - Deficiencia de vitamina K - Déficit de factores II, V y X - Disfibrinogenemias	- Mezcla APTT/TP con plasma normal - Estudio de fibrinógeno - Determinación de factores II, V y X
- TP normal - APTT prolongado - TT prolongado - nº de plaquetas normal	- Heparina	- Tiempo de reptilase
- TP prolongado - APTT prolongado - TT prolongado - nº de plaquetas normal	- Afibrinogenemia - Disfibrinogenemia	- Dosificación fibrinógeno - Estudios funcionales de fibrinógeno
- TP prolongado - APTT prolongado - TT prolongado - nº de plaquetas bajo	- CID - Enfermedad hepática grave - Síndrome de Kasabach-Merritt	- Fibrinógeno - Determinación de factores - Antitrombina III - Dímero-D

TP: tiempo de protrombina (texto). APTT: tiempo parcial de tromboplastina (texto). TT: tiempo de trombina.
 FvWRAG: factor von Willebrand antigénico. FvWCoR: actividad del factor von Willebrand, cofactor de agregación a ristocetina.
 F VIIIc: factor VIII coagulante. PTI: trombocitopenia inmune primaria. CID: coagulación intravascular diseminada.
 PK: precalicreína. HMWK: quininógenos de alto peso molecular.

Todas las pruebas que exploran la coagulación plasmática se basan en la observación de la formación de fibrina. En la actualidad, no se usan las pruebas de exploración global (tiempo de coagulación) y sí las pruebas parciales, como el tiempo de tromboplastina parcial activada (APTT), el tiempo de protrombina (TP) y el tiempo de trombina (TT) (Tabla I). En pacientes con clínica de sangrado, dependiendo del resultado de la combinación de las pruebas de hemostasia básicas, se pueden establecer las posibilidades diagnósticas y

pruebas complementarias a realizar para un diagnóstico específico (Tabla II)⁽¹⁾.

Enfermedad de von Willebrand

La enfermedad de von Willebrand es la alteración congénita más frecuente de la coagulación.

La alteración cuantitativa o cualitativa del FvW es el origen de la enfermedad de von Willebrand (EvW), que es la causa más frecuente de alteración congé-

nita de la hemostasia, con una frecuencia del 1 por 100 en pruebas de cribado de laboratorio y de 1 cada 1.000-10.000 personas en su forma sintomática. Su transmisión es habitualmente autosómica dominante, aunque hay formas recesivas, así como adquiridas (tumor de Wilms)⁽⁵⁻⁷⁾.

El FvW es una glicoproteína adhesiva y pieza clave en la interacción entre el endotelio dañado y la plaqueta (adhesión y agregación plaquetarias) y también como transportador del FVIII, al que estabiliza alargando su

vida media. Esta molécula se produce en el endotelio y en el megacariocito y se encuentra tanto en el plasma como en los gránulos alfa de las plaquetas y en el tejido conectivo subendotelial (Fig. 1). La síntesis está regulada por un gen que se encuentra en el brazo corto del cromosoma 12. La proteína plasmática circula en el plasma con un peso molecular variable que depende de la polimerización de la molécula (entre 500 y 20.000 kDa), siendo los multímeros de alto peso molecular funcionalmente más activos. La vida media es de 8 a 12 horas^(5,6). En la figura 4, se muestra el esquema de la formación de la molécula de FvW y los diferentes puntos de unión a estructuras de las que depende su función fisiológica^(8,9).

Para una adecuada función del FvW, se precisa de la regulación del tamaño del multímero por ADAMTS 13, que se encuentra en las células endoteliales y se encarga de la escisión de los multímeros ultragrandes de gran afinidad con las plaquetas. Si ADAMTS 13 no actúa, los multímeros de muy alto peso molecular provocan la agregación plaquetaria y formación de trombos (purpura trombótica trombocitopénica)^(8,9).

Las pruebas diagnósticas específicas para el diagnóstico de la enfermedad incluyen^(5,6,9,10):

- Determinar el factor de von Willebrand antigénico (FvWAg): cantidad circulante de factor de von Willebrand.
- Determinar el factor de von Willebrand cofactor de ristocetina (FvWCoR): cuantifica la actividad del factor. La ristocetina es un antibiótico que consigue cambiar la configuración del FvW para que pueda unirse a las plaquetas a través de la glicoproteína (GP) Ib (GPIb)⁽⁵⁾. Consiste en mezclar el plasma del paciente junto con plaquetas fijadas en formol de otro paciente y ristocetina. Las plaquetas se agregan ante mínimas cantidades de FvW del plasma.
- Análisis de los multímeros. Mediante métodos de separación de proteína (electroforesis), se determinan los diferentes tamaños de las moléculas de las subunidades de FvW de acuerdo a su peso molecular.
- Estudio de agregación plaquetaria en presencia de ristocetina (RIPA). Depende de la concentración de ris-

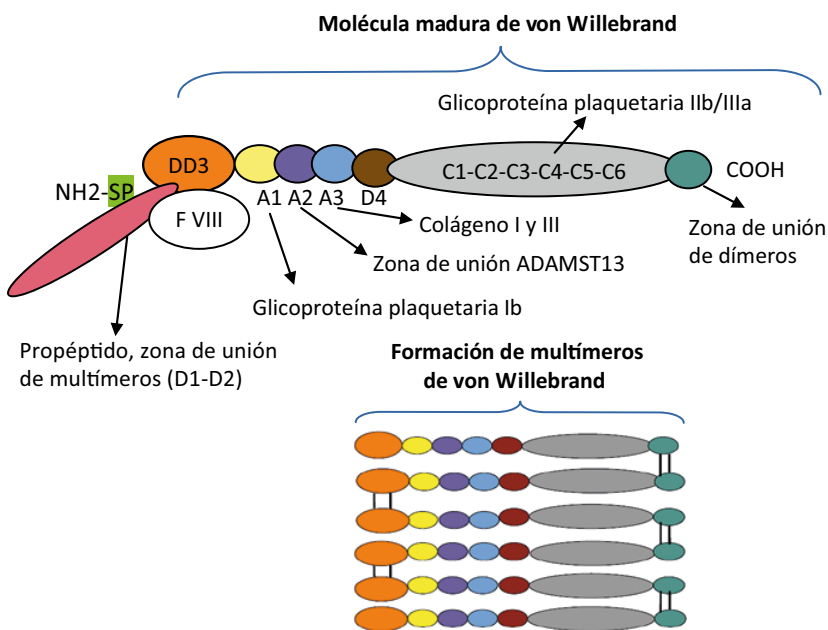


Figura 4. Molécula del factor de Von Willebrand (FvW) y formación de multímeros^(8,9,11). El precursor del FvW (pre-pro-FvW) está formado por un péptido señal (SP), un propéptido (zona de unión a multímeros D1-D2) y, finalmente, la molécula madura del FvW. La pérdida del péptido señal origina el pro-FvW. El pro-FvW está organizado en repeticiones de dominios estructurales homólogos (A, C y D), donde se encuentran las diferentes zonas de unión del FvW: al factor VIII a través del DD3; a la glicoproteína plaquetaria Ib a través de la subunidad A1; al sitio de escisión de la proteína ADAMTS 13 en la subunidad A2; al sitio de unión al colágeno I y III gracias a la subunidad A3 y a la importante zona de unión a la glicoproteína plaquetaria IIb/IIIa a través del dominio C4. Para la formación de dímeros y, posteriormente, de multímeros, se requiere un complejo procesamiento. Tras la síntesis del precursor en el retículo endoplásmico, el péptido señal se escinde y el pro-FvW se dimeriza mediante enlaces disulfuro en la región C-terminal en la zona de unión de dímeros. Posteriormente, en el aparato de Golgi se escinden los propéptidos, gracias a lo cual, los dímeros pueden unirse en la región N-terminal (DD3) para la formación de multímeros, que pueden superar los 20.000 kDa. Autores de la figura: R. Herraiz y H. González.

tocetina y de la afinidad de FvW por la GPIb.

Clasificación

La forma más frecuente es la enfermedad de von Willebrand tipo 1, déficit parcial cuantitativo, con antecedentes familiares (herencia dominante).

Existen diversas formas de la enfermedad que obedecen a diferentes mecanismos fisiopatológicos de las alteraciones cuantitativas o cualitativas del FvW^(4,10-12) (Tabla III) (Algoritmo).

Tipo 1. Defecto cuantitativo (leve, heterocigoto): disminución de cantidad. Es la variante más frecuente (70-75% de los casos). Se transmite de forma autosómica dominante, aunque con una penetrancia variable. Lo más habitual es que sean pacientes asintomáticos o con síntomas mucocutáneos leves. El diagnóstico se basa en una prolongación de los tiempos de obturación

(PFA-100), aunque, en ocasiones, puede resultar normal, y una disminución proporcionada del FvWAg y del FvWCoR (cociente FvWCoR/FvWAg \geq 0,7).

Tipo 2. Defectos cualitativos. Frecuencia del 20-25%. En este caso, se produce una disminución desproporcionada del cociente FvWCoR/FvWAg que será \leq 0,7. El TTPA se puede encontrar prolongado si existe una disminución del FVIIIc por una anomalía en la molécula transportadora, el FvW, o por una alteración en la zona DD3 del FvW que impida la unión.

- **EvW tipo 2A.** Frecuencia del 10-15%. Se produce bien por defectos en formación de dímeros o multímeros, o bien por anomalía en la regulación, por presentar una mutación que provoca que la zona A2 del FvW sea más sensible a la acción de la ADAMTS 13, que actúa en exceso, escindiendo los multímeros. En el estudio de multímeros se apre-

Tabla III. Tabla resumen del diagnóstico y tratamiento de las diferentes formas de enfermedad de von Willebrand

	Tipos de enfermedad de von Willebrand					
	Tipo 1	Tipo 2A	Tipo 2B	Tipo 2M	Tipo 2N	Tipo 3
FvW:Ag	↓	↓	↓	↓	↓	Ausente
FvWRCo	↓	↓↓↓	↓↓	↓↓	↓	Ausente
Relación FvWRCo/ FvWAg	≥ 0,7	<0,7	<0,7	<0,7	< 0,7	No se puede realizar
FVIIIc	N	N/↓	N/↓	N/↓	↓↓	↓↓
Multímeros factor von Willebrand	N (disminución proporcionada)	Ausencia o ↓↓	N/↓	N	N	Ausentes
RIPA	N/↓	N/↓	↑↑	↓	N	Indetectable
Frecuencia	75%	10-15%	5%	Rara	Rara	Muy rara
Herencia	AD	AD/AR	AR	AD/AR	AR	AR
Tratamiento	DDAVP	DDAVP FVIIIi	FVIIIi	DDAVP FVIIIi	DDAVP* FVIIIi	FVIIIi

AD: autosómico dominante. AR: autosómico recesivo. N: normal. RIPA: agregación plaquetaria inducida por ristocetina. DDAVP: 1-deamino-8-D-arginina vasopresina (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 vida media corta.

cia la ausencia o disminución importante de los de alto peso molecular. Hay formas de herencia dominante y recesiva.

- **EvW tipo 2B.** Frecuencia del 5%. Se produce por mutaciones en la zona A1 del FvW que aumentan la capacidad de unión de este a la GPIb. Provoca agregación plaquetaria y fagocitación de multímeros grandes. Se diagnostica, porque hay una hiperagregación plaquetaria con bajas concentraciones de ristocetina (RIPA aumentada). En este caso, puede haber normalidad o ausencia de multímeros de alto peso molecular. La herencia es dominante. Puede cursar con trombocitopenia.
- **EvW tipo 2M.** Frecuencia muy baja. Se produce una deficiente unión del FvW a la GPIb. Esto origina un defecto de adhesión, ya que impide la unión entre la plaqueta y el FvW. Provoca una alteración similar al déficit de GPIIb/IIIa (enfermedad de Bernard Soulier). El RIPA está disminuido y los multímeros son normales, pero no funcionantes.
- **EvW tipo 2N.** Frecuencia muy baja. Existe una mal función en la zona DD3, zona de unión entre el fac-

tor VIII y su transportador, el FvW. La función hemostática del FvW está conservada (el tiempo de obturación puede ser normal), pero existe una disminución del factor VIII que se cataboliza rápidamente. El diagnóstico de la variante 2N puede realizarse determinando la capacidad de unión del FvW al FVIII⁽¹⁰⁾. Se realiza esta prueba cuando el ratio FVIII/FvW:Ag es <0,5, para diferenciar el tipo 2N de la hemofilia moderada.

Tipo 3. Grave defecto homocigoto o dobles heterocigotos. Frecuencia excepcional. Se trata de una enfermedad más grave que la hemofilia, porque presenta niveles bajos o indetectables de FvW y, consecuentemente, de FVIIIc. Presentan la misma clínica que los pacientes con hemofilia grave, pero asociando el defecto en la agregación plaquetaria.

Clínica

La enfermedad de von Willebrand tipo 1 origina clínica leve, moderada en los tipos 2A, 2B y 2M, y grave en el tipo 3.

En general, la clínica de sangrado suele ser leve en el tipo 1, moderada en

los tipos 2A, 2B y 2M, y severa en el tipo 3. El tipo 2N presenta sangrado leve a moderado en tejidos blandos y a nivel intraarticular. El sangrado articular es una complicación frecuente en pacientes con hemofilia, pero no suele ser habitual en los pacientes con EvW, excepto en los pacientes con subtipo 2N o 3^(4,9,11).

No existe correlación entre las mutaciones del gen y la expresividad clínica, ni siquiera entre los miembros de la misma familia, porque hay factores que pueden modular la expresividad clínica. La EvW tipo 1 puede llegar a pasar desapercibida o con clínica leve (hematomas con facilidad, epistaxis prolongadas, hemorragia gingival en la caída de dientes primarios, menorragias), por lo que una forma muy frecuente de presentación es la presencia de sangrados en intervenciones quirúrgicas, incluso con estudio preoperatorio básico de coagulación normal o menstruaciones muy abundantes, con anemia en niñas adolescentes^(4,9,11).

Diagnóstico

El diagnóstico precisa de pruebas complementarias que demuestren la disminución de actividad del factor.

El diagnóstico de la EvW puede llegar a ser complejo. Tanto el FvW como el FVIII se comportan como reactantes de fase aguda, por lo que los niveles de ambos pueden encontrarse elevados en caso de estrés, ejercicio, entre otros. Por otro lado, los pacientes con grupo sanguíneo 0 presentan, de forma fisiológica, niveles de FvW un 20-30% más bajos. Además, el umbral del nivel a considerar como patológico es controvertido, aunque hay consenso en considerar como patológicos niveles <30% y niveles bajos, que pueden corresponder, tanto a individuos sanos como enfermos, entre 30-50%^(4,11,13).

Para el diagnóstico de la EVW, se requiere la presencia de síntomas de sangrado en el paciente, demostrar la disminución de la actividad del FvW y la presencia de agregación familiar^(4,13). Sin embargo, la clínica leve de la EvW tipo I puede pasar desapercibida y, dependiendo de la edad, no es infrecuente que aún no hayan sido sometidos a intervenciones quirúrgicas o extracciones dentarias. Además, los síntomas de sangrado leve son también frecuentes en niños sanos (equimosis en zonas expuestas, epistaxis...). Existen escalas para adultos y adaptadas a niños de clínica de sangrado significativo, asociadas a unas preguntas estandarizadas de las que se obtiene una puntuación que diferencia entre pacientes sanos y enfermos, o con sangrado que requiere estudio⁽¹⁴⁾. Un paciente debe remitirse para estudio especializado, si ha presentado sangrado prolongado tras una cirugía o extracción dental, o la presencia de hematomas musculares o hemartrosis, o ante una historia familiar de una enfermedad hemorrágica^(4,11,13). La sistemática diagnóstica se basa en estudios progresivos que, a menudo, requieren de varias determinaciones y que se reflejan en las tablas II y III, y el algoritmo.

En todos los pacientes con EvW, excepto en el tipo 2B o el tipo 3, se debe realizar al diagnóstico el test de desmopresina, que trata de comprobar si hay respuesta a su administración con elevación significativa de los niveles de FvW. La 1-deamino-8-D-argininavasopresina (DDAVP o desmopresina) libera, tanto el FvW como el FVIII de su lugar de almacenamiento en el endotelio⁽⁴⁾.

Tratamiento

El tratamiento de la enfermedad de von Willebrand se basa en la utilización de desmopresina en casos respondedores y derivados plasmáticos del factor.

En todos los pacientes con EvW, excepto en el tipo 2B o el tipo 3, se puede emplear la desmopresina, si en el test diagnóstico existe respuesta (Tabla IV)⁽⁴⁾. La respuesta puede ser variable de unos pacientes a otros, pero es constante en un mismo enfermo. Produce un incremento de 3 a 5 veces de los niveles basales de FvW y de FVIII hacia los 30-60 minutos y dura entre 6 y 12 horas. La mayor parte de los pacientes con tipo 1 responden y un porcentaje, generalmente los menos graves, de los de tipo 2, aunque el test debe realizarse en todos. En la mayoría de las formas graves del tipo 2, el defecto cualitativo no puede ser compensado por la liberación de más moléculas de FvW defectuoso. En el tipo 2B, la liberación de FvW anormal puede aumentar la aglutinación plaquetaria y acentuar la trombopenia, por lo que no se recomienda, y en el tipo 3 no hay respuesta^(15,16). En casos de cirugía mayor, se debe cuantificar la actividad del FvW:RC₀ y del FVIII, pero no es necesario para episodios de sangrados leves, tras haber comprobado la respuesta. La desmopresina con las dosis repetidas disminuye la acción (taquifilaxia), por lo que no se recomienda más que una vez al día y la duración del tratamiento no durará más de tres días. Las dosis, formas de presentación y efectos secundarios se muestran en la tabla IV. La hiponatremia puede producir convulsiones, por lo que no se recomienda en niños de menos de dos años. La restricción de líquidos disminuye el riesgo de hiponatremia. La formulación intranasal es muy práctica y permite la administración, de forma ambulatoria, antes de procedimientos menores^(4,15,16).

En los casos en los que no puede administrarse el DDAVP, o se prevea la necesidad de más de tres días de tratamiento, hay que emplear concentrados plasmáticos que contengan FvW (derivados con FvW y FVIII)^(15,16). Las formas de administración, indicaciones y precauciones se exponen en la tabla IV. Para la EvW, en 2015, se ha aprobado el primer recombinante de FvW sin

factor VIII asociado⁽¹⁷⁾ (Vonvendi®), con indicación, en la actualidad, para pacientes mayores de 18 años.

Como coadyuvantes para el control de hemorragias mucosas (menorragias, epistaxis, extracción dentaria), pueden usarse antifibrinolíticos (Tabla IV) y para hemorragias de pequeños vasos nasales o bucales agentes tópicos, como trombinas tópicas o selladores de fibrina. No se recomienda administrar anti-inflamatorios no esteroideos (AINES) en la EVW, porque alteran la función plaquetaria^(4,16).

Hemofilias A y B

Las hemofilias son enfermedades genéticas por déficit de factor VIII en la hemofilia A y de factor IX en la B.

La hemofilia es una enfermedad genética expresada por un déficit de los factores de coagulación VIII (hemofilia A), IX (hemofilia B) u XI (hemofilia C). La hemofilia A es el tipo más frecuente (1/4.000-5.000 recién nacidos varones, 85% de casos totales), seguida de la hemofilia B (1/30.000-50.000 recién nacidos varones), y la hemofilia C es aún más infrecuente (1/100.000)^(18,19). La clasificación de las hemofilias, en estrecha relación con su gravedad clínica y con la edad de aparición, viene determinada por los niveles de actividad del factor en cuestión: leve cuando la actividad del factor es $\geq 5\%$, moderada entre 1-5% y grave $\leq 1\%$. Mientras que el 60-70% de las hemofilias A debutarán como una hemofilia grave, la frecuencia en la hemofilia B es menor (40%)⁽¹⁸⁾.

Esta patología se produce por la alteración en los genes que codifican para la producción de los factores de la coagulación implicados que, en el caso de la hemofilia A y B, se localizan en el cromosoma X (herencia recesiva ligada a X), mientras que en la hemofilia C, se encuentra en el cromosoma 4 (herencia autosómica recesiva). En las hemofilias A y B, las mujeres serán portadoras sanas de la enfermedad, salvo excepciones, mientras que los varones son enfermos. En la hemofilia C, tanto hombres como mujeres pueden padecerla. Hasta un tercio de los casos son esporádicos, producidos por mutaciones de "novo", sin antecedentes familiares⁽¹⁹⁾.

Tabla IV. Tratamiento hemostático en la enfermedad de von Willebrand y hemofilia

Fármaco	Indicaciones	Posología	Precauciones
Antifibrinolítico			
Ácido tranexámico (Anchafibrin®) - Ampollas 500 mg/ml (uso iv, oral o tópico) - Comprimidos 500 mg, oral	Útiles como coadyuvantes en hemorragias mucosas: cirugías dentales, menorragia y digestivas	- Oral: 15-25 mg/kg/ cada 6-8 h - iv: 10 mg/kg/ cada 8 h	Contraindicaciones: - Hematuria - Hemorragia cerebral - Antecedente de convulsiones - Coagulación intravascular diseminada
Ácido épsilon-aminocaproico (Caproamin Fides®) - Ampollas 4 g/10 ml		- 75-100 mg/kg/6 h (máx. 3-4 g/dosis) vo, iv <i>dosis máxima oral</i> : 24 g/día - Duración habitual: 7-10 días	El ácido tranexámico es 5 veces más potente
Desmopresina (DDAVP)			
Minurin® Solución inyectable 4 mcg/ml (ampollas de 1 ml)	- En EvW respondedores (tipos 1, 2A y 2 N) y en hemofilia A leve - Para hemorragias menores (orales, nasales, menorragias) o cirugías menores	0,3 µg/kg (máximo 20 µg) en mayores de 10 kg - Vía subcutánea - Vía iv diluido en 50 ml de SF a pasar en 30-45 minutos	- Por efecto vasomotor: enrojecimiento facial, cefalea, hipotensión y taquicardia, coincidiendo con la infusión - Por la acción antidiurética: hiponatremia, retención de líquidos. Precaución con la ingesta de líquidos. Este riesgo aumenta en niños y en postoperados que han recibido gran cantidad de líquidos. Convulsiones en niños - No utilizar en niños < 2 años - Contraindicado en EvW 2B, ya que induce trombocitopenia
Octostim®: 150-300 µg, intranasal	- Administración cada 24 horas, cada 12 si se precisa, máximo 3 días (taquifilaxia)	Vía intranasal: - Una pulsación de 150 µg (una pulsación en una fosa nasal) en < 50 kg - En pacientes ≥ 50 kg, una pulsación de 150 µg en cada fosa nasal (300 µg) - Esta presentación intranasal tiene una concentración tres veces mayor que la que se utiliza en el tratamiento de la enuresis o la diabetes insípida	
Concentrados de F VIII y FvW			
- Fandhi® - Haemate P® - Wilate®	- EvW tipo 3 - EvW no respondedores a desmopresina - En cirugía mayor, en todos los tipos de EvW	- <i>Cirugía mayor:</i> dosis de carga previa a cirugía de 40-60 UI/kg, mantenimiento 20-40 UI/kg cada 8-24 horas según niveles - <i>Cirugía menor:</i> dosis cada 24 o 48 horas de 30-60 UI/kg - <i>Extracción dentaria o hemorragia espontánea o traumática:</i> dosis única de 20-40 UI/kg - No sobrepasar 200 UI de FvW o 250 UI de FVIII	Monitorizar niveles de FvWRCO y de factor VIIIc - <i>Cirugía mayor:</i> niveles > 50 UI/dL hasta cicatrización (5-10 días) - <i>Cirugía menor:</i> niveles >50 UI/dL durante 3-5 días - <i>Extracción dentaria o hemorragia espontánea o traumática:</i> niveles objetivo > 30-50 UI/dL
Factor VIII - Octocog alfa			
Recombinate® - Viales de 250, 500 y 1.000 UI Kogenate® - Viales de 500, 500, 1000, 2000 y 3000 UI	Hemofilia A	Administración iv - Hemorragia o cirugía mayor: dosis de inicio de 30-50 U/kg/c/8-12 h - Hemorragia o cirugía menor: dosis de inicio de 15-30 U/kg c/12-24 h	Monitorizar niveles de factor VIIIc - Hemorragia o cirugía mayor: mantener niveles FVIII* > 100 UI/dL durante ≥ 10 días - Hemorragia o cirugía menor: mantener niveles FVIII* 50-100 UI/dl hasta control hemorragia
Factor IX - Nonacog alfa			
BeneFIX® - Viales de 250, 500, 1.000, 1.500, 2.000 y 3.000 UI	Hemofilia B	Administración iv - Hemorragia mayor o cirugía: dosis de inicio de >70 U/kg/c/12-24 h - Hemorragia menor o hemartros moderado: dosis de inicio de 40-70 U/kg c/24 h	Monitorizar niveles de factor IX - Hemorragia mayor o cirugía: mantener niveles FIX* > 80-100 UI/dL durante ≥ 10 días - Hemorragia menor o hemartros moderado: mantener niveles FIX* 40-70 UI/dl, hasta control hemorragia
Factor VII recombinante			
Novoseven®: - Viales de 1,2,5 y 8 mg	Hemorragia grave que no cede con otros procedimientos o en hemofilia grave con inhibidores	Administración iv: 90-120 µg/kg/c 2-3 h	

*Dosis de Factor VIII a administrar (UI) = (incremento deseado % o UI/dL) x kg peso x 0,5. Vida media Factor VIII: 8-12 h.

*Dosis de Factor IX a administrar (UI) = (incremento deseado % o UI/dL) x kg peso x F (F: UI/kg necesarias para incrementar Factor IX circulante en 1%: depende del preparado, pero suele ser alrededor de 1). Vida media de Factor IX: 17 h.

Modificada de: Aurea Cervera y col.⁽⁴⁾.

Clínica

Las manifestaciones clínicas dependen de la gravedad del déficit del factor.

La clínica es idéntica para todas las hemofilias, ya que los factores de coagulación implicados actúan conjuntamente en la vía intrínseca. Las hemofilias leves suelen debutar a edades más tardías, a veces, como hallazgos incidentales en estudios preoperatorios de pacientes asintomáticos, o bien tras traumatismos de gran intensidad o cirugías de alto riesgo hemorrágico^(18,19). Las hemofilias moderadas suelen iniciar los síntomas durante los primeros años de vida, siendo las formas más habituales de presentación en forma de equimosis, grandes hematomas frente a mínimos traumatismos o relacionados con la administración de vacunas o fármacos intramusculares, y mediante sangrados leves-moderados (epistaxis, sangrados bucales tras rotura de frenillo o en extracciones dentales...)⁽²⁰⁾. Las hemofilias graves habitualmente debutan en el primer año de vida (en ocasiones, incluso durante el período neonatal, en forma de hemorragias cerebrales hasta en un 2-5% de casos) y en cualquier localización. Son muy características, por ser más específicas de estos pacientes y por la morbilidad que implican, las hemorragias en articulaciones y los hematomas musculares, los más frecuentes en psoas ilíaco y en antebrazo. La hemartrosis es la localización más frecuente en pacientes ambulatorios, y pueden originarse espontáneamente o ante mínimos traumatismos, siendo las localizaciones más afectadas el tobillo, la rodilla y el codo, por este orden. Además, las hemartrosis de repetición desarrollan mayor susceptibilidad a nuevos sangrados y mayor inflamación que deriva en una sinovitis crónica y, con el tiempo, una artropatía grave irreversible^(18,20).

Diagnóstico

El diagnóstico precisa de la demostración de niveles disminuidos del factor afectado.

La sospecha clínica de hemofilia debe realizarse ante cualquier paciente que presente diátesis hemorrágica, sobre todo, en el caso de varones en las hemofilias A y B, y en los casos con antecedentes familiares conocidos de sangrados frecuentes. El diagnóstico

se realiza mediante la realización de pruebas de coagulación (TP y TT normales y TTPA alargado, con estudios de FvW dentro de rango normal) y la determinación de niveles de actividad de los distintos factores que confirmará el diagnóstico y determinará la gravedad (Tablas I y II, Algoritmo). Se considera una determinación de factor de coagulación dentro del rango normal el comprendido entre 50-120%, pero los valores de referencia deben ser ajustados a la edad del paciente, pues los menores de 2 años suelen presentar niveles fisiológicos más bajos^(18,20). El estudio molecular de las mutaciones de las hemofilias no es necesario para la confirmación diagnóstica, pero, en ocasiones, puede resultar relevante para el estudio de mujeres portadoras y el consejo genético y/o diagnóstico prenatal^(19,20).

El diagnóstico diferencial se establece con otras patologías que cursen clínicamente con diátesis hemorrágica: coagulopatías congénitas como la EvW, déficit de otros factores de coagulación como los vitamina-K-dependientes o el factor XIII, con trombocitopenias graves adquiridas o de carácter hereditario como el síndrome de Bernard-Soulier o la trombostenia de Glanzmann^(1-4,11) (Tabla II y Algoritmo).

Tratamiento

El tratamiento de la hemofilia grave precisa de la infusión del factor deficiente.

En pacientes hemofílicos A leves/moderados, el uso de desmopresina (DDAVP), vía intravenosa o intranasal, es útil para el manejo de hemorragias menores o cirugías de bajo riesgo hemorrágico, pero no es eficaz para la hemofilia B^(4,20,21) (Tabla IV). En el caso de episodios hemorrágicos importantes o la necesidad de realización de cirugías de alto riesgo hemorrágico en pacientes con hemofilia moderada/grave, la terapia sustitutiva con administración de concentrados de factor VIII o IX recombinantes es el tratamiento de elección^(20,21). Estos preparados, ampliamente comercializados actualmente, tienen un alto grado de seguridad frente a la transmisión de agentes infecciosos. Su vía de administración es exclusivamente endovenosa y presentan como principal inconveniente una vida media corta, de 10-12 h para el fac-

tor VIII y de 17 horas para el factor IX. Según la gravedad de la hemorragia o del tipo de cirugía a realizar, se establecerán diferentes objetivos de hemostasia (Tabla IV). Por otro lado, los avances actuales en el tratamiento de la hemofilia, se centran en el desarrollo de nuevas moléculas o fármacos de administración subcutánea y el uso de la terapia génica como alternativas terapéuticas más efectivas y definitivas^(20,21).

Es muy importante en los pacientes hemofílicos, potenciar el ejercicio físico y evitar el sobrepeso, mediante la realización de deportes de intensidad moderada, con el objetivo de fortalecer las articulaciones y mantener un buen tono muscular que ayude a evitar las hemartrosis. Los fármacos AINES están contraindicados, por lo que se usarán paracetamol o metamizol. Se administran las vacunas habituales, siendo preferente la vía subcutánea profunda en lugar de la vía intramuscular, aunque a día de hoy, aún hay autores que la aconsejan, sobre todo, en pacientes en profilaxis, para hacerla coincidir con la administración de una dosis del factor⁽²¹⁾.

La profilaxis de los pacientes hemofílicos graves consiste en la administración, a través de una vía central de acceso venoso, de factor recombinante hasta 3-4 veces/semana (para el factor VIII) y 2-3 veces/semana (para el factor IX), convirtiéndolos así en hemofílicos moderados, con la consecuente reducción significativa en el número de episodios hemorrágicos clínicamente relevantes, demostrando su coste-eficacia y evitando el desarrollo de artropatía hemofílica^(21,22). Como principal inconveniente, se aprecia el desarrollo de inhibidores en forma de anticuerpos específicos frente a los factores VIII o IX, que puedan hacer ineficaz la administración de los mismos, en un 20-30% de pacientes hemofílicos graves tipo A y en un 5% de los de la hemofilia B^(19,22). Para la hemofilia A, se ha desarrollado el emicizumab (HEMLIBRA®), de administración subcutánea. Es un anticuerpo monoclonal biespecífico humanizado que ha sido desarrollado mediante tecnología de ADN recombinante. Se une a los factores IXa y X, formando el complejo necesario en la cascada de la coagulación para la hemostasia eficaz, imitando en parte la función del factor VIII y no induce

ni aumenta el desarrollo de inhibidores contra el factor. Ha sido autorizado para profilaxis de episodios hemorrágicos en pacientes con hemofilia A, que presentan inhibidores del factor VIII en todos los grupos de edad⁽²¹⁻²³⁾.

Bibliografía

Los asteriscos muestran el interés del artículo a juicio de los autores.

- 1.** Álvarez Guisasaola FJ, González H. Exploración del funcionalismo hemostático. Cap. 360. En: Moro M, Málaga S, Madero L, editores. *Tratado de Pediatría (M Cruz)* 11ª Ed. Panamericana; 2014. p. 1866-70.
2. Mann KG, Brummel-Ziedins K. Blood Coagulation. Cap 26. En: Orkin SH, Nathan DG, et al, editors. *Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood*. 7th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009; p. 1399-424.
- 3.** Scott JP, Raffini LJ, Montgomery RR, Flood VH. Hemorrhagic and thrombotic diseases. En: Kliegman RM, Stanton BF, Gemme JW, Schor NF, Behrman RE, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*, 20 ed. Elsevier; 2016. p. 2379-408.
- 4.** Cervera Bravo A, Álvarez Román MT. Fisiopatología y trastornos de la coagulación hereditarios más frecuentes. *Pediatr Integral*. 2016; XX(5): 318-30.
- 5.*** Kalot MA, Al-Khatib M, Connell NT, Flood V, Brignardello-Petersen R, James P, et al. An international survey to inform priorities for new guidelines on von Willebrand disease. *Haemophilia*. 2020; 26: 106-16.
6. Batlle J, Pérez-Rodríguez A, Costa Pinto J, Lourés Fraga E, Rodríguez Trillo A, López-Fernández MF. Avances en el síndrome de von Willebrand o enfermedad de von Willebrand adquirida: aspectos más novedosos. *Hematológica/edición española*. 2011; 96: 35-42.
7. Bowman M, Hopman WM, Rapson D, Lillcrap D, James P. The prevalence of symptomatic von Willebrand disease in primary care practice. *J Thromb Haemost*. 2010; 8: 213-6.
- 8.*** Baronciani L, Goodeve A, Peyvandi F. Diagnóstico molecular de la enfermedad de von Willebrand. *Haemophilia*. 2017; 23: 188-97.
- 9.*** Ng CJ, Di Paola J. von Willebrand Disease: Diagnostic Strategies and Treatment Options. *Pediatr Clin North Am*. 2018; 65: 527-41.
10. Sharma R, Flood VH. Advances in the diagnosis and treatment of von Willebrand disease. *Blood*. 2017; 130: 2386-91.
- 11.*** Leebeek FW, Eikenboom JC. Von Willebrand's Disease. *N Engl J Med*. 2016; 375: 2067-80.
12. Favaloro EJ. Toward a new paradigm for the identification and functional characterization of von Willebrand disease. *Semin Thromb Hemost*. 2009; 35: 60-75.
13. Nichols WL, Hultin MB, James AH, Manco-Johnson MJ, Montgomery RR, Ortel TL, 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.
14. Bowman M, Riddel J, Rand ML, Tosetto A, Silva M, James PD. Evaluation of the diagnostic utility for von Willebrand disease of a pediatric bleeding questionnaire. *J Thromb Haemost*. 2009; 7: 1418-21.
- 15.** Mannucci PM. New therapies for von Willebrand disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*; 2019. p. 590-5.
- 16.** Heijdra JM, Cnossen MH, Leebeek FWG. Current and Emerging Options for the Management of Inherited von Willebrand Disease. *Drugs*. 2017; 77: 1531-47.
17. Franchini M, Mannucci PM. Von Willebrand factor (Vonvendi®): the first recombinant product licensed for the treatment of von Willebrand disease. *Expert Rev Hematol*. 2016; 9: 825-30.
18. Iorio A, Stonebraker JS, Chambost H, Makris M, Coffin D, Herr C, et al. Establishing the Prevalence and Prevalence at Birth of Hemophilia in Males: A Meta-analytic Approach Using National Registries. *Ann Intern Med*. 2019; 171: 540-6.
- 19.** Keith Hoots W, Shapiro AD, Heiman M. Genetics of hemophilia A and B. UpToDate. Versión: marzo de 2021. Actualizado el 16 de octubre de 2019. Consultado el 22 de marzo de 2021. Disponible en: www.uptodate.com.
20. Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, Manco-Johnson MJ, van den Berg HM, Srivastava A, et al. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2014; 12: 1935-9.
21. Hoots WK, Shapiro AD. Treatment of bleeding and perioperative management in hemophilia A and B. UpToDate. Versión: marzo de 2021. Actualizado el 10 de marzo de 2021. Consultado el 22 de marzo de 2021. Disponible en: www.uptodate.com.
- 22.** Hoots WK, Shapiro AD. Hemophilia A and B: Routine management including prophylaxis. UpToDate. Versión: marzo de 2021. Actualizado el 23 de septiembre de 2020. Consultado el 22 de marzo de 2021. Disponible en: www.uptodate.com.
23. Muto A, Yoshihashi K, Takeda M, Kitazawa T, Soeda T, Igawa T, et al. Anti-factor IXa/X bispecific antibody (ACE910): hemostatic potency against ongoing bleeds in a hemophilia A model and the possibility of routine supplementation. *J Thromb Haemost*. 2014; 12: 206.

Caso clínico

Niña de 8 años que acude derivada por su pediatra por epistaxis de repetición bilaterales desde hace un año, sin predominio estacional y alargamiento del APTT (tiempo de tromboplastina parcial activada). No refieren otros sangrados en mucosas, pero sí equimosis en zonas expuestas a traumatismos (pretibiales).

Antecedentes personales

Embarazo refieren normal y controlado. Parto vaginal eutócico a término. No cirugías ni seguimientos por otros especialistas.

Antecedentes familiares

Madre: 38 años, refieren embolia pulmonar a los 35 años que recibió tratamiento con acenocumarol durante un año, con estudio de trombofilia negativo. Padre: 37 años. Refieren ante-

cedentes de epistaxis de repetición desde la infancia en padre, tía y en abuelo de la rama paterna, sin estudios adicionales.

Exploración física

Equimosis pretibiales bilaterales, menores de 1 cm, no a otros niveles. Rinoscopia: zona de nariz derecha con ingurgitación de vasos, sin sangrado activo. Resto de exploración por aparatos normal.

Pruebas complementarias

Hemograma: Hb: 12,9 g/dL; VCM: 83,1 fl; HCM: 27,5 pg; Leucocitos: 8.200/mm³ (56% neutrófilos); Plaquetas: 368.000/mm³. Coagulación: TP, INR y TT: normales. TTPA: prolongado (42,2 segundos).

Se solicita determinación de factores VIII, IX, XI y XII que resultaron normales. Se determina nuevamente TTPA con resultado de 34,6 segundos, normal para su edad.

Bibliografía recomendada

– Baronciani L, Goodeve A, Peyvandi F. Diagnóstico molecular de la enfermedad de von Willebrand. *Haemophilia*. 2017; 23: 188-97.

Este artículo aporta una descripción muy detallada de la estructura molecular y funciones fisiológicas del factor von Willebrand. Además, aborda

cómo llegar al diagnóstico de los subtipos de la enfermedad, bien a través de análisis especiales o mediante técnicas moleculares.

– Ng CJ, Di Paola J. von Willebrand Disease: Diagnostic Strategies and Treatment Options. *Pediatr Clin North Am*. 2018; 65: 527-41.

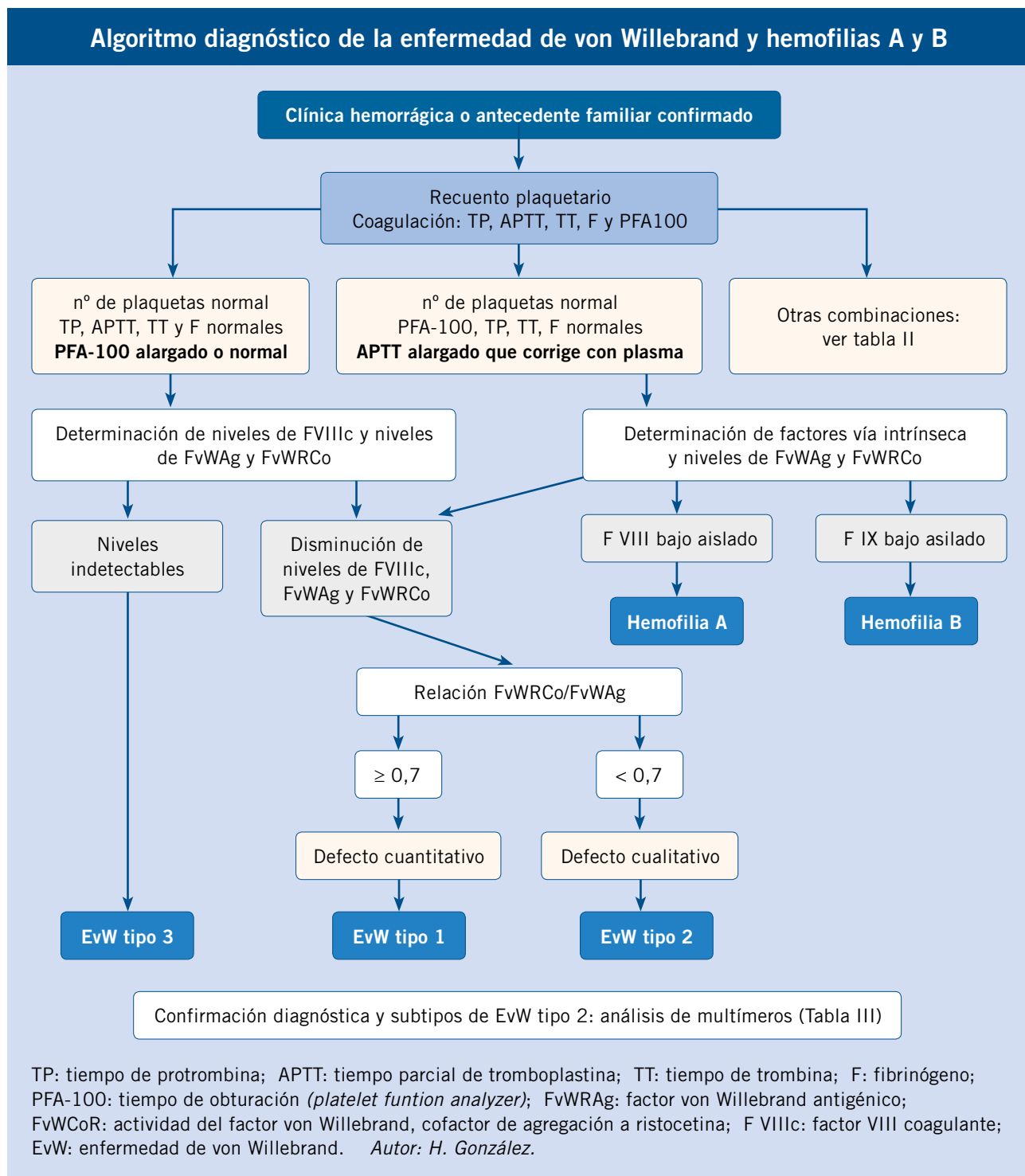
Artículo importante y didáctico para entender los distintos subtipos de enfermedad de von Wille-

brand y su fisiopatología, así como para su abordaje terapéutico.

– Leebeek FW, Eikenboom JC. Von Willebrand's Disease. *N Engl J Med*. 2016; 375: 2067-80.

Magnífica revisión de la enfermedad de von Willebrand, con excelentes ilustraciones que ayudan a comprender la fisiopatología de los diferentes subtipos de la enfermedad.

Algoritmo diagnóstico de la enfermedad de von Willebrand y hemofilias A y B



TP: tiempo de protrombina; APTT: tiempo parcial de tromboplastina; TT: tiempo de trombina; F: fibrinógeno; PFA-100: tiempo de obturación (*platelet function analyzer*); FvWAg: factor von Willebrand antigénico; FvWCoR: actividad del factor von Willebrand, cofactor de agregación a ristocetina; F VIIIc: factor VIII coagulante; EvW: enfermedad de von Willebrand. Autor: H. González.



Questionario 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".

Enfermedad de von Willebrand y otros trastornos frecuentes de la coagulación

33. Un paciente de 5 años es derivado para estudio por alargamiento del tiempo de protrombina (TP) en una prueba preoperatoria, que se confirma en una nueva determinación. El tiempo de tromboplastina parcial (APTT) en las dos ocasiones fue normal. Indique la respuesta CORRECTA:
- Hay que sospechar hemofilia A.
 - Hay que sospechar hemofilia B.
 - Es sugerente de una enfermedad de von Willebrand.
 - Puede tratarse de un déficit de factor VII aislado.
 - Es sugerente de déficit de factor XII.
34. Un paciente con APTT alargado en dos determinaciones presenta una corrección total del alargamiento con la prueba de mezclas con plasma normal. Indique la SOSPECHA DIAGNÓSTICA:
- Anticoagulante circulante.
 - Administración de heparina.
 - Déficit de vitamina K.
 - Déficit de un factor de la coagulación.
 - Enfermedad de von Willebrand.
35. ¿Cuál de las siguientes respuestas es FALSA, respecto a las indicaciones para un paciente y sus padres en una enfermedad de von Willebrand tipo 1?
- En general, pueden hacer vida normal, solamente en intervenciones quirúrgicas o traumatismos relevantes, puede presentar sangrado.
 - Debe evitar el uso de AINES, si tiene fiebre o dolor, puede tomar paracetamol y/o metamizol.
 - La paciente no presenta riesgo de realizar una anemia ferropénica durante su evolución.
 - Si se realizan extracciones dentarias o en procedimientos quirúrgicos menores, puede administrarse antifibrinolíticos como el ácido tranexámico.
 - Debe realizarse un test de desmopresina para comprobar si existe respuesta al fármaco y, si así fuera, puede administrarse previamente a las intervenciones quirúrgicas.
36. Indique la respuesta FALSA sobre las hemofilias:
- La hemofilia A es el tipo más frecuente.
 - La hemofilia B se debe a déficit de factor IX.
 - En la hemofilia grave, las concentraciones de factor estarán entre 1 y 5%.
 - La hemofilia A y B presentan herencia recesiva ligada al sexo.
 - Hasta un tercio de los casos son esporádicos, producidos por mutaciones de "novo", sin antecedentes familiares.
37. Indique la respuesta FALSA en relación a la profilaxis en la hemofilia A grave:
- Consiste en la administración de factor VIII recombinante hasta 3-4 veces/semana.
 - No ha demostrado eficacia para prevención de artropatía hemofílica.
 - Se consigue una reducción significativa en el número de episodios hemorrágicos clínicamente relevantes.
 - Como principal inconveniente, se aprecia el desarrollo de inhibidores en forma de anticuerpos específicos.
 - El emicizumab ha sido autorizado para profilaxis de episodios hemorrágicos en pacientes con hemofilia A que presentan inhibidores del factor VIII.
- ### Caso clínico
38. ¿Cuál sería la SIGUIENTE prueba a realizar en esta paciente?
- Estudio de trombofilias por el antecedente materno.
 - Ampliar estudio con anticoagulante lúpico.
 - Solicitar PFA 100 (tiempo de obturación).
 - No realizaría más estudios, puesto que la coagulación es normal.
 - Realizaría un test de mezclas.

39. Se repite un control analítico con resultado de prolongación de los tiempos de obturación, ¿cuál sería la SIGUIENTE prueba a realizar?

- a. Ninguna, puesto que no se precisa de más pruebas para diagnosticar a la paciente.
- b. Determinar el factor von Willebrand antigénico.
- c. Determinar el factor de von Willebrand cofactor de ristocetina.
- d. Determinaría el factor XIII.

e. Determinaría el factor de von Willebrand antigénico y factor de von Willebrand cofactor de ristocetina (actividad), y su relación entre ellos.

40. Si pensamos que la paciente presenta una enfermedad de von Willebrand tipo 1, ¿cuál de estas afirmaciones sería correcta para su diagnóstico?

a. Disminución proporcionada del FvWAg y del FvWCoR con cociente FvWCoR/FvWAg \geq a 0,7.

b. Disminución desproporcionada del cociente FvWCoR/FvWAg que será \leq 0,7.

c. Coagulación básica con TTPA prolongado y F VIIIc del 20%.

d. TTPA prolongado con factores de vía intrínseca VIII, IX y XI normales con anticoagulante lúpico positivo.

e. Solo se puede diagnosticar una enfermedad de von Willebrand tipo 1, si se realiza un test de desmopresina.

Púrpuras más frecuentes. Trombocitopenia inmune primaria y vasculitis por IgA (púrpura de Schönlein-Henoch)

A. Cervera Bravo, F. Muñoz Bermudo

Adjuntos del Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de Móstoles. Madrid



Resumen

La púrpura es una lesión hemorrágica de piel o mucosas secundaria a alteraciones de la integridad vascular, de las plaquetas o de la coagulación. Se muestra cómo realizar el diagnóstico diferencial de un niño con clínica de púrpura. Se describen las dos enfermedades purpúricas más frecuentes, la trombocitopenia inmune primaria (PTI) y la vasculitis por IgA (VlgA) (anteriormente púrpura de Schönlein-Henoch). La PTI es un trastorno benigno de carácter autoinmune que produce principalmente destrucción plaquetar con clínica de hemorragia cutánea acompañada o no de hemorragia mucosa gastrointestinal o génito-urinaria pero puede ser asintomática. En el 70% de los casos, se resuelve de forma espontánea en los primeros 6-12 meses. El diagnóstico es por exclusión de otras patologías por anamnesis, exploración física y pruebas complementarias básicas. El tratamiento va enfocado a corregir la clínica hemorrágica y no la cifra de plaquetas. La VlgA es una vasculitis de origen inmune que afecta al vaso pequeño, con clínica aguda de púrpura cutánea en miembros inferiores sin/con manifestaciones sistémicas asociadas. El pronóstico en la mayoría de los casos es excelente, con resolución espontánea, salvo si hay afectación renal. Se comenta: etiopatogenia, diagnóstico, diagnóstico diferencial, manejo terapéutico y seguimiento según la presentación clínica.

Abstract

Purpura refers to a hemorrhagic lesion of the skin or mucosal membranes due to disruption in vascular integrity, or abnormalities in platelets or clotting. We show how to perform the differential diagnosis in a child with purpura. The two most common purpuric diseases are described: primary immune thrombocytopenia (ITP) and IgA vasculitis (IgAV) (previously known as Henoch-Schönlein purpura). ITP is a benign autoimmune disorder that mainly produces platelet destruction with skin bleeding that may or may not be accompanied by gastrointestinal or genitourinary mucosal bleeding or could even be asymptomatic. In 70% of cases, it spontaneously resolves within the first 6-12 months. The diagnosis is made after exclusion of other diseases through history-taking, physical examination and basic laboratory tests. Treatment is focused on correcting the hemorrhagic symptoms and not the platelet count. IgAV is an immune vasculitis affecting the small vessel. It presents acutely with purpuric skin lesions with/without associated systemic manifestations. In the majority of the cases, it has an excellent prognosis with spontaneous resolution except if there is kidney involvement. Etiopathogenesis, diagnosis, differential diagnosis, therapeutic management and follow-up are discussed according to the clinical presentation.

Palabras clave: Trombocitopenia; Púrpura; Trombocitopenia inmune (PTI); Vasculitis IgA.

Key words: Thrombocytopenia; Purpura; Immune thrombocytopenia (ITP); IgA vasculitis.

Introducción

La púrpura es una lesión hemorrágica de piel o mucosas secundaria a la alteración de la integridad vascular o a problemas de la coagulación o de las plaquetas.

La púrpura se refiere al sangrado cutáneo o en mucosas. Puede ser secundario a causas banales como

traumatismos o ser la manifestación de una enfermedad grave. Son lesiones rojo-violáceas que no blanquean con la presión. Según el tamaño, se denominan como petequias (menos de 2-5 mm) o equimosis (>5 mm). A diferencia de ésta, el hematoma se acompaña además de tumefacción. Las causas pueden ser múltiples: por rotura de la integridad vascular (traumatismos,

infección, vasculitis, enfermedades del colágeno, escorbuto...), pueden ser debidas a alteraciones de los otros dos componentes de la hemostasia primaria, además de los vasos (las plaquetas o el factor de von Willebrand) o por alteraciones de la hemostasia secundaria (coagulopatías). Los problemas que afectan a la hemostasia primaria se denominan más propiamente, como

enfermedades purpúricas. Para el diagnóstico etiológico, véase el algoritmo 1⁽¹⁾.

Excluyendo las causas vasculares, la etiología más frecuente de aparición de púrpura por alteración de la hemostasia primaria es la trombopenia. Por otro lado, ésta puede ser un hallazgo casual en un niño por lo demás asintomático, sin hemorragia cutánea o mucosa. Más raramente, las manifestaciones purpúricas pueden deberse a problemas de la función plaquetar.

La trombopenia aislada, sin afectación de otras series hematológicas, puede deberse a un problema central, con afectación de la megacariopoyesis en la médula ósea, o a un mecanismo periférico (destrucción de plaquetas, secuestro). Además, pueden ser congénitas o adquiridas, representando estas últimas la mayoría de los casos⁽¹⁾ (Tabla I). Aunque la cifra normal de plaquetas es $>150.000/\mu\text{L}$, las manifestaciones de sangrado anormal no aparecen hasta que descienden $<30.000/\mu\text{L}$ a no ser que haya algún traumatismo o cirugía. Cuando existe trombocitopenia de mecanismo periférico, suele haber una respuesta medular con producción de plaquetas jóvenes que son más funcionales, por lo que la presencia de púrpura o sangrado con cifras de plaquetas relativamente altas ($>30.000\text{-}50.000/\mu\text{L}$) debe hacer sospechar un origen central y/o alteraciones en la función plaquetaria. En la tabla II, se muestran las diferencias clínicas entre las enfermedades purpúricas, que afectan a la hemostasia primaria y los trastornos de la coagulación.

Este artículo comenta las dos causas más comunes de púrpura en la infancia: la trombocitopenia inmune que puede ser primaria o secundaria, aunque se centrará en la primaria, más frecuente, y la vasculitis IgA (VIgA) o púrpura de Schönlein-Henoch.

Trombocitopenia inmune

Introducción

La trombopenia inmune es un trastorno adquirido benigno de carácter autoinmune que produce principalmente una destrucción de plaquetas.

La trombocitopenia inmune (o PTI, manteniendo el antiguo acrónimo por

Defecto de producción	Congénitos	Adquiridos
	<ul style="list-style-type: none"> - S. de trombocitopenia y ausencia de radio - Trombocitopenia amegacariocítica - Aplasias constitucionales (anemia de Fanconi, disqueratosis congénita) - Metabolopatías (ac. metilmalónica, isovalérica...) - Trisomías 13,18 - S. de Bernard-Soulier - Otras trombopenias familiares (mutaciones de MHY-9, etc.) 	<ul style="list-style-type: none"> - Anemia aplásica - Síndrome mielodisplásico - Supresión medular por drogas - Infecciones víricas (HIV, parvovirus, VEB, etc.) - Quimioterapia - Radioterapia - Defectos carenciales (p. ej. déficit de vitamina B12 y ácido fólico, etc.)
	Infiltración medular	<ul style="list-style-type: none"> - Neoplasias (leucemia, cáncer metastásico...) - Histiocitosis - Osteopetrosis - Mielofibrosis - Síndromes hemofagocíticos - Enfermedades de depósito (Gaucher, Niemann-Pick...)
Aumento de la destrucción	Congénitos	Adquiridos
	<ul style="list-style-type: none"> - Síndrome de Wiskott-Aldrich* - Enfermedad de von Willebrand 2b, pseudo von Willebrand - Microangiopatías trombóticas hereditarias - Síndrome de Kasabach-Merritt 	<ul style="list-style-type: none"> - Trombocitopenia inmune - Trombocitopenia inducida por drogas (heparina, sulfamidas, cloroquina...) - Sepsis. Coagulación intravascular diseminada - Infecciones (virales, bacterianas, fúngicas, rickettsias) - Microangiopatías trombóticas - Secuestro esplénico (infecciones [CMV, VEB, malaria, leishmania...], enf. inflamatorias [LES...], hipertensión portal, enf. de depósito, anemias hemolíticas [drepanocitosis...], granulomatosis, histiocitosis, síndromes linfoproliferativos, leucemias...)

**El defecto intrínseco de las plaquetas hace que la supervivencia de las mismas sea menor y el estudio de médula ósea es normal, aunque, muchas veces, está incluido en los defectos de producción.*

su amplia difusión) es un trastorno autoinmune caracterizado por trombopenia (<100.000 plaquetas/ μL según consenso internacional de 2009)⁽²⁾, producido principalmente por la destrucción de plaquetas. Generalmente, es un proceso benigno, adquirido y de origen desconocido que, de forma típica, aparece como un cuadro agudo de púrpura mucocutánea o sangrado menor en un niño sano, asociado a trombopenia, sin otras alteraciones clínicas o analíticas. Un tercio de los pacientes pueden no

mostrar clínica hemorrágica alguna, por eso, en el consenso de 2009, se retiró la denominación de "púrpura trombocitopénica"⁽²⁾. Además, se estandarizó la nomenclatura (véanse las definiciones).

Definiciones

- PTI de reciente diagnóstico: la que lleva menos de 3 meses de evolución desde el diagnóstico.
- PTI persistente: desde los 3 a los 12 meses de duración desde el diagnóstico.

- PTI crónica: más de 12 meses de evolución desde el diagnóstico.
- PTI primaria: cuando no se conoce la causa que la ha originado. Es un diagnóstico de exclusión.
- PTI secundaria: cuando aparece en el curso de enfermedades (infecciones, enfermedades autoinmunes, enfermedades malignas, inmunodeficiencias...).
- PTI refractaria: en paciente esplenectomizado, cuando tiene riesgo o persiste la clínica hemorrágica a pesar del tratamiento. En niños/adolescentes, se intenta evitar la esplenectomía, por lo que algunos autores proponen denominar PTI refractaria a esa edad, cuando hay clínica y/o riesgo de sangrado a pesar del tratamiento, en ausencia de esplenectomía.

Epidemiología

Su incidencia en la edad pediátrica es de unos 5 casos/100.000 personas/año, con un pico de edad entre los 2-5 años y con ligero predominio en varones, salvo en adolescentes, donde predomina el sexo femenino.

Etiopatogenia⁽³⁾

El desencadenante suele ser desconocido o tras infecciones o vacunación. La destrucción plaquetar se produce por autoanticuerpos y por disfunción de la inmunidad celular.

Se han descrito múltiples mecanismos en la PTI que dan lugar a la trombocitopenia y que difieren de unos pacientes a otros, justificando la distinta respuesta a los tratamientos. El desencadenante del problema suele ser desconocido, pero, muchas veces, son las infecciones o vacunaciones que, por mimetismo con las plaquetas, dan origen a una respuesta inmune antiplaquetaria que puede mantenerse una vez resuelta la infección. Esa respuesta autoinmune se produce principalmente por una susceptibilidad genética y afecta a la inmunidad innata y a la adaptativa, incluyendo tanto a la respuesta humoral como a la celular. El factor principal es la pérdida de tolerancia de los antígenos plaquetarios de la membrana. Hay varios mecanismos patogénicos fundamentales que dan lugar a la trombocitopenia. El primero es la producción de autoanticuerpos IgG (presentes en el 60% de

Tabla II. Diferencias clínicas entre las enfermedades purpúricas y los trastornos de la coagulación

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.

los pacientes) contra las glicoproteínas (GP) de la membrana plaquetar y de los megacariocitos, especialmente frente a la GPIIb/IIIa. Los fragmentos Fc de esos anticuerpos plaquetarios son reconocidos por los macrófagos, facilitando la fagocitosis plaquetar, especialmente en el bazo. Los megacariocitos dañados aumentan su apoptosis y se altera la producción de plaquetas. Un segundo mecanismo parece producir la destrucción plaquetar y de megacariocitos por linfocitos T citotóxicos auto-reactivos. Además, en algunos casos puede haber una posible destrucción plaquetaria en el hígado⁽⁴⁾. Por último, los niveles de trombopoyetina (TPO), principal factor de crecimiento de los megacariocitos, son inapropiadamente bajos. Por otro lado, se ha demostrado una alteración en los mecanismos de regulación inmune (células reguladoras T, linfocitos B y células dentríticas) que no pueden contrarrestar esa respuesta autoinmune.

Clínica

La clínica más frecuente con plaquetas <20.000/μL es el sangrado cutáneo exclusivo, aunque puede haber hemorragia mucocutánea, gastrointestinal o genitourinaria.

En más del 50% de los casos, la clínica suele ser de comienzo agudo, con sangrado mucocutáneo (petequias y equimosis, epistaxis, sangrado gingival, bullas hemorrágicas en labios...) y cifras de plaquetas <20.000/μL, aunque la mayoría tienen exclusivamente sangrado cutáneo⁽⁵⁾. Hasta en el 20%, puede haber sangrado más grave, como epistaxis, sangrado gastrointestinal o genitourinario –especialmente menorragias–, que precisan tratamiento médico y/o transfusión⁽⁶⁾. La peor complicación es la hemorragia del sistema nervioso central, pero en la edad pediátrica ocurre en menos del 1%. Cuando aparece, la gran mayoría lo hace en la primera semana del diagnóstico, 15% entre los 3-12 meses y un 15% posteriormente⁽⁷⁾. Alrededor de un 60% suelen referir historia de infección previa o vacunación⁽⁵⁾. En el adolescente, el comienzo es, a veces, indolente, sin sangrado, con cifras de plaquetas >50.000/μL y con mayor riesgo a cronificarse que en niños < 10 años. La mayoría (> 70%), sin embargo, remiten en los primeros 12 meses. No hay correlación exacta entre la cifra de plaquetas y el riesgo de sangrado, aunque éste es mayor si las plaquetas son <10.000/μL, pero hay pacientes con ese grado de trombopenia que apenas sangran. Un número significativo de pacien-

tes refieren *fatiga* (cansancio, debilidad) que afecta a su calidad de vida^(7,8).

Diagnóstico

El diagnóstico es por exclusión, descartando otras patologías por anamnesis, exploración física rigurosa y pruebas básicas de laboratorio.

El diagnóstico es por exclusión, descartando patología medular que se acompaña de otras anomalías en el hemograma (macrocitosis eritrocitaria, otras citopenias, alteraciones en el frotis de sangre periférica), así como otras causas de trombopenia aislada (ver apartado de diagnóstico diferencial). Es importante realizar una buena historia clínica, tanto familiar (posibilidad de trombopenias heredadas), como personal (transfusiones previas, drogas, actividad sexual, inmunizaciones) y un examen físico riguroso, que debe ser normal, salvo por las manifestaciones hemorrágicas.

Para el diagnóstico inicial, se recomienda realizar solo: hemograma, reticulocitos y frotis (para descartar presencia de células malignas y ver morfología plaquetar como microplaquetas o plaquetas gigantes que orienten a otros diagnósticos), inmunoglobulinas (para descartar inmunodeficiencias frecuentes, como la combinada severa), grupo sanguíneo y test de Coombs directo (para descartar el síndrome de Evans, con anemia hemolítica autoinmune asociada), serologías virales (CMV, VEB, parvovirus B19, VHS), bioquímica básica, estudio de coagulación, test del embarazo en adolescentes con actividad sexual y orina elemental^(5,9,11). El aspirado medular solo se recomienda de entrada en casos con clínica atípica^(5,9). La remisión clínica y una buena respuesta inmediata a los tratamientos de primera línea, apoyan el diagnóstico. Para los casos refractarios, persistentes o crónicos, que podrían deberse a otras patologías, hay que realizar estudios de segundo nivel para reafirmar el diagnóstico: estudios de autoinmunidad, perfil tiroideo y Acs. antitiroideos, subpoblaciones linfocitarias, inmunoglobulinas y complemento, descartar infección viral crónica (PCR para CMV, parvovirus B19) y realizar estudio de médula ósea^(5,11). No está clara la indicación de detectar y erradicar el *Helicobacter pylori* en la edad pediátrica. En los casos crónicos y, especialmente, en adolescen-

tes de sexo femenino o con evolución tórpida, se recomienda repetir los estudios de inmunidad y autoinmunidad cuando presenten clínica sugestiva o, al menos, una vez al año⁽¹¹⁾. Los anticuerpos antiplaquetarios no parecen muy útiles, pues pueden ser positivos en casos de trombopenias inmunes y no inmunes y pueden dar falsos negativos⁽⁵⁾.

Diagnóstico diferencial

Dado que la PTI es un diagnóstico de exclusión, hay que descartar patología medular (síndromes mielodisplásicos, aplasia medular, anemia megaloblástica, leucemias, etc.) con un hemograma normal y por el estudio de médula ósea cuando esté indicado^(5,11). Una trombopenia aislada, estable, de larga evolución y que no responde al tratamiento habitual, debe hacer sospechar una trombopenia heredada. Podemos ver trombopenias aisladas asociadas a formas congénitas, a lupus eritematoso sistémico (LES), infecciones, medicamentos, enfermedades de depósito, inmunodeficiencias, etc. (Tabla I). La presencia de esplenomegalia, debe hacernos descartar infecciones (VEB, CMV...), inmunodeficiencias (p. ej.: síndrome linfoproliferativo autoinmune o ALPS), enfermedades malignas o de depósito (Gaucher, etc.). Por debajo del año, debemos pensar en trombopenias congénitas o PTI secundaria a inmunodeficiencias^(5,11). En adolescentes, especialmente en mujeres, hay que considerar que puede haber una enfermedad autoinmune de base (LES).

Tratamiento

El tratamiento se centra en el control de la clínica hemorrágica y no en la corrección de la cifra de plaquetas.

Debe realizarse en función de la clínica de sangrado y no por la cifra de plaquetas. En cualquier caso, se recomienda la restricción de la actividad física que conlleve riesgo de traumatismos con trombopenias <30.000/μL. Las guías actuales de tratamiento de PTI, tanto americanas como el protocolo de la Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas (SEHOP), recalcan la importancia de la clínica: en los pacientes asintomáticos o con sangrado cutáneo exclusivo, sin factores de riesgo, la observación es la primera opción^(5,9,10). En estos casos, hay que valorar además el entorno social, distancia al hospital y

otros factores de riesgo (señalados en el Algoritmo 2)^(5,9,10). En la PTI de diagnóstico reciente que precise tratamiento, se emplea la prednisona en ciclos cortos, solo si hay sangrado cutáneo-mucoso (dosis de 4 mg/kg/día los primeros 4 días y 2 mg/kg/día 3 días más). Si hay sangrado activo, se recomienda la inmunoglobulina intravenosa (IGIV) por su efecto más rápido, a una dosis de 0,8-1 g/kg/dosis, que se puede repetir a las 72 horas en función de la respuesta (Algoritmo 2). Para los casos persistentes con plaquetas <30.000/μL, se emplean también los corticoides y/o IGIV como tratamiento de primera línea en los episodios de sangrado en espera de la remisión. En la PTI crónica, donde la remisión espontánea es mucho más baja e impredecible, el tratamiento debe emplearse no solo en función del riesgo de sangrado, sino también considerando la calidad de vida, especialmente en el adolescente, por lo que habrá que tener en cuenta su actividad física y estilo de vida a la hora de decidir el manejo más adecuado. Recientemente se ha aprobado en niños > 1 año con PTI crónica refractaria, el empleo de agonistas del receptor de la trombopoyetina (ar-TPO), el romiplostin y el eltrombopag (este último aprobado si más de 6 meses de evolución). Ambos tratamientos han mostrado una eficacia a largo plazo del 40-50%, disminuyendo la necesidad de esplenectomía^(9,11). En algunos casos, se ha podido suspender el tratamiento sin recaídas posteriores, bien por la evolución natural de la enfermedad, o bien porque los ar-TPO podrían cambiar su curso natural modulando la respuesta inmune⁽¹¹⁾. La esplenectomía resuelve el problema en el 65-70% de los pacientes, pero aumenta el riesgo de sepsis fulminantes y de trombosis^(5,11). Si hay fracaso de los tratamientos de primera (prednisona, IGIV) o segunda línea (dexametasona, ar-TPO), se puede valorar la esplenectomía o el empleo de los inmunosupresores (micofenolato de mofetilo, rituximab u otros) en centros especializados^(5,9-11).

Evolución y pronóstico

El pronóstico es bueno, con resolución en el 70% durante el primer año y mejoría progresiva con los años, en la mayoría de los casos crónicos.

El Grupo de Estudio Cooperativo Intercontinental de la PTI muestra que

en los niños (<16 años), la PTI regresa de forma espontánea en el 71% a los 12 meses del diagnóstico, la mayoría en los primeros 6 meses, aunque de los que persisten, un 20-25% lo hacen en los siguientes 6 meses⁽¹²⁾. Los adolescentes (10-16 años) se cronifican más que los niños, del 30-40% según las series. Posteriormente, puede haber remisiones tardías, un 28% adicional lo hacen a los 24 meses y aun a partir de entonces, la mayoría mejoran clínicamente con el tiempo, alcanzando cifras de plaquetas >30.000/ μ L de forma estable, sin precisar tratamiento o incluso con remisiones completas hasta cerca del 50% de ellos, años después⁽⁷⁾. De los que no se recuperan, un número significativo de pacientes acaban teniendo otra enfermedad de base, por lo que en el seguimiento, es importante siempre reevaluar al paciente.

Vasculitis por IG-A (púrpura de Schönlein-Henoch)

Introducción

La vasculitis por IgA es la vasculitis pediátrica sistémica más frecuente.

La vasculitis por IgA (VIgA), nueva forma de denominar a la púrpura de Schönlein-Henoch, es la vasculitis sistémica más frecuente en la infancia, caracterizada por el fenómeno de leucocitoclasia y el depósito de complejos inmunes de IgA1 en la pared de los pequeños vasos. Clínicamente, se manifiesta como púrpura cutánea no trombopénica, artralgias y artritis, dolor abdominal y afectación renal.

Epidemiología

Es una enfermedad predominantemente pediátrica, más frecuente entre

los 3 y 15 años, ocurriendo el 75-90% en menores de 10 años. La incidencia se estima entre los 10-20 casos/100.000 niños menores de 17 años. La distribución por sexo es similar, con discreto predominio en varones 1,5/1. Es más frecuente en niños asiáticos y caucásicos. Predomina en primavera, otoño e invierno, lo que hace probable la implicación de procesos infecciosos en su patogénesis^(13,14).

Etiopatogenia⁽¹³⁾

La etiopatogenia no está bien definida; tras un posible desencadenante infeccioso, en personas genéticamente susceptibles, se provoca la formación y depósito de inmunocomplejos de IgA que dañan la pared vascular.

Es una vasculitis mediada inmunológicamente, resultado de la formación de complejos inmunes en respuesta a determinados estímulos antigénicos en personas genéticamente susceptibles. Su predominio estacional y la evidencia clínica apoyan la hipótesis de la participación en su etiología de agentes infecciosos, el estreptococo beta hemolítico del grupo A, se ha aislado hasta en el 36% de los pacientes. También se han identificado: *M. pneumoniae*, *Legionella*, *Yersinia*, *H. pylori*, CMV, VEB, parvovirus B19 y virus varicela zóster, entre otros. Se ha descrito, también, su asociación con algunas vacunas: sarampión, rubeola, neumococo o hepatitis B, y con algunos fármacos como: betalactámicos, macrólidos y antiinflamatorios no esteroideos (AINES).

Respecto a la predisposición genética, parece haber una mayor susceptibilidad para presentar la enfermedad con antígenos del complejo HLA, como el HLA-DRB1 y HLA-B*41:02. El HLA

B35 y DQA1 se han relacionado con el riesgo de padecer nefritis. Se piensa que es una enfermedad mediada por el depósito de inmunocomplejos, caracterizados por la presencia de IgA1 polimérica a nivel de los capilares dérmicos, gastrointestinales y glomerulares, habiéndose documentado la existencia de niveles séricos elevados de IgA1, complejos que contienen IgA1, IgA-ANCA, IgA-FR en los pacientes con VIgA. En pacientes con nefritis, se detectan además inmunocomplejos circulantes IgA1-IgG de gran masa molecular. Así mismo, los niveles séricos de IgA1 con defecto de galactosa (Gd-IgA1) son algo más elevados en los pacientes con nefritis.

Durante los últimos años, muchos estudios han implicado citoquinas proinflamatorias en la patogénesis de la enfermedad (IL-2, IL-6, IL-8, VEGF, TNFalfa).

Manifestaciones clínicas

La afectación es multiorgánica con púrpura cutánea que puede asociarse principalmente a clínica articular, gastrointestinal o renal.

Manifestaciones cutáneas: la lesión cutánea característica es la púrpura palpable, signo de presentación en el 75% de los pacientes, desde petequias a grandes equimosis que pueden convertirse en lesiones necróticas. Aparecen de forma simétrica en zonas declives (miembros inferiores y nalgas) (Fig. 1), pudiendo encontrarse hasta en un tercio de los pacientes, en extremidades superiores, tronco y cara. Las lesiones son, inicialmente, eritematosas y, progresivamente, cambian a color violáceo y marrón. Mejoran con el reposo. Pueden acompañarse de edema subcutáneo en: cuero



Figura 1. Lesiones purpúricas típicas de la vasculitis por IgA. Fotos de: A. Cervera, del libro *Medicina del adolescente*, con la autorización de Ergon.

Tabla III. Criterios diagnósticos de la vasculitis por IgA (EULER/PRINTO/PRES)⁽¹⁶⁾

Criterios	Definición
Obligatorio	
Púrpura	Púrpura (frecuentemente palpable) o petequias de predominio en miembros inferiores sin trombopenia En caso de púrpura de distribución atípica, se requiere la demostración de depósito IgA en una biopsia
Adicionales (al menos, 1 de los 4):	
1. Dolor abdominal	Dolor abdominal, cólico difuso de comienzo agudo. Puede acompañarse de invaginación y/o sangrado gastrointestinal
2. Histo-patología	Muestra vasculitis leucocitoclástica con depósito predominante de IgA o glomerulonefritis proliferativa, con depósito predominante de IgA
3. Artritis o artralgiás	Artritis de inicio agudo, definida como tumefacción articular o dolor articular, con limitación de la movilidad y/o artralgia de inicio agudo, definida como dolor articular sin tumefacción ni limitación de la movilidad
4. Afectación renal	- Proteinuria > 0,3 g/24 horas o cociente albúmina/creatinina en orina > 30 mmol/mg en muestra de orina matutina - Hematuria o cilindros hemáticos: > 5 hematies/campo o cilindros de glóbulos rojos en el sedimento o > 2+ en tira reactiva de orina

cabelludo, cara, dorso de manos y pies, periné y escroto.

Manifestaciones articulares: la artritis o artralgiás pueden ser el primer síntoma de la enfermedad en el 15-20% de los pacientes, y hasta en un 80% de ellos, se presenta algún grado de afectación articular. La inflamación es periarticular, dolorosa, sin eritema ni calor, pero con limitación, afectando con mayor frecuencia a grandes articulaciones de miembros inferiores (rodillas y tobillos). La artritis, generalmente, es oligoarticular, transitoria y se resuelve en pocos días sin dejar deformidad.

Manifestaciones gastrointestinales: se describen en el 50-75% de los niños, siendo el primer síntoma de la enfermedad en el 14-36% de los pacientes. Se producen como consecuencia del edema y la hemorragia secundarios a la vasculitis de la pared intestinal. El síntoma más frecuente es el dolor abdominal cólico. La invaginación es la complicación más frecuente. Otras manifestaciones pueden ser: hemorragia digestiva, úlceras, perforaciones, pancreatitis aguda, afectación hepatobiliar y enteropatía pierde proteínas.

Manifestaciones renales: se producen en el 20-50% de los pacientes y es el factor pronóstico más importante de la enfermedad. Las manifestaciones varían entre: hematuria microscópica/macros-

cópica, proteinuria, síndrome nefrótico/nefrítico, hipertensión arterial (HTA) y fracaso renal. Raramente, estas manifestaciones preceden a la púrpura, suelen desarrollarse durante el primer mes de la enfermedad en el 75-80% de los pacientes, y en el 97-100% de los casos, en los primeros 6 meses de la presentación de la enfermedad. Se ha descrito algún caso en el que la afectación renal se produjo varios años después. La intensidad de los síntomas renales al inicio de la enfermedad, determina la gravedad de las lesiones glomerulares^(13,15).

Otras manifestaciones clínicas mucho menos frecuentes incluyen: neurológicas (cefalea, convulsiones, encefalopatía, hemorragias, neuropatía periférica), pulmonares (hemorragia difusa alveolar, neumonía intersticial, fibrosis intersticial) y urológicas (orquitis, epididimitis, torsión testicular). También se han descrito: miositis, carditis o uveítis anterior y, muy raramente, fenómenos de trombosis arteriovenosa en distintos territorios⁽¹⁵⁾.

Diagnóstico

El diagnóstico es fundamentalmente clínico (Tabla III).

El diagnóstico es clínico y se basa en los criterios del Consenso de Ankara

de 2008 (EULAR/PRINTO/PRES)⁽¹⁶⁾ (Tabla III).

No existen estudios de laboratorio específicos, estos irán encaminados a descartar otras patologías y a conocer la afectación orgánica de la enfermedad.

En el estudio inicial, se incluirán: hemograma, coagulación, VSG, PCR, perfil renal, hepático y óseo, análisis de orina y sangre oculta en heces. Si se identifica proteinuria, se determinará en orina de la mañana el índice proteína/creatinina. Si el diagnóstico fuese dudoso, se debe añadir un perfil autoinmune completo, que incluya: ANAS, antiDNAs, ANCA, inmunoglobulinas, C3 y C4.

Se puede encontrar: anemia, leucocitosis, aumento de VSG y PCR y, en algunos casos, una función renal y/o hepática alteradas. El recuento de leucocitos es un factor de riesgo importante para la participación de órganos internos. La trombocitosis se asocia con enfermedad más grave, y hay una correlación positiva entre la PCR y la gravedad de la enfermedad⁽¹⁷⁾.

El estudio de coagulación suele ser normal; puede haber disminución de la actividad del factor XIII. La IgA se encuentra elevada en la mitad de los pacientes y no se correlaciona con la severidad del proceso; pueden detectarse inmunocomplejos circulantes de IgA. El estudio inmunológico suele ser normal, en ocasiones, se detectan niveles bajos de C3 y C4.

Si se sospecha un proceso infeccioso, en función de los síntomas, se deberían realizar: hemocultivo, urocultivo, frotis faríngeo y radiografía de tórax.

La biopsia cutánea, ante una presentación atípica y dudas diagnósticas, pone de manifiesto una vasculitis leucocitoclástica de pequeños vasos con depósitos de complejos inmunes, que contienen IgA, patognomónico de la VIgA o púrpura de Schönlein-Henoch (PSH)⁽¹³⁾.

La biopsia renal se realiza en pacientes con afectación renal grave: proteinuria grave durante, al menos, 4 semanas; proteinuria moderada persistente durante, al menos, 3 meses; o deterioro de la función renal (Fig. 2). Se puede encontrar desde una proliferación mesangial leve hasta una glomerulonefritis con formación de semilunas.

La ecografía abdominal puede mostrar un engrosamiento de las paredes del intestino delgado y grueso, y ayu-

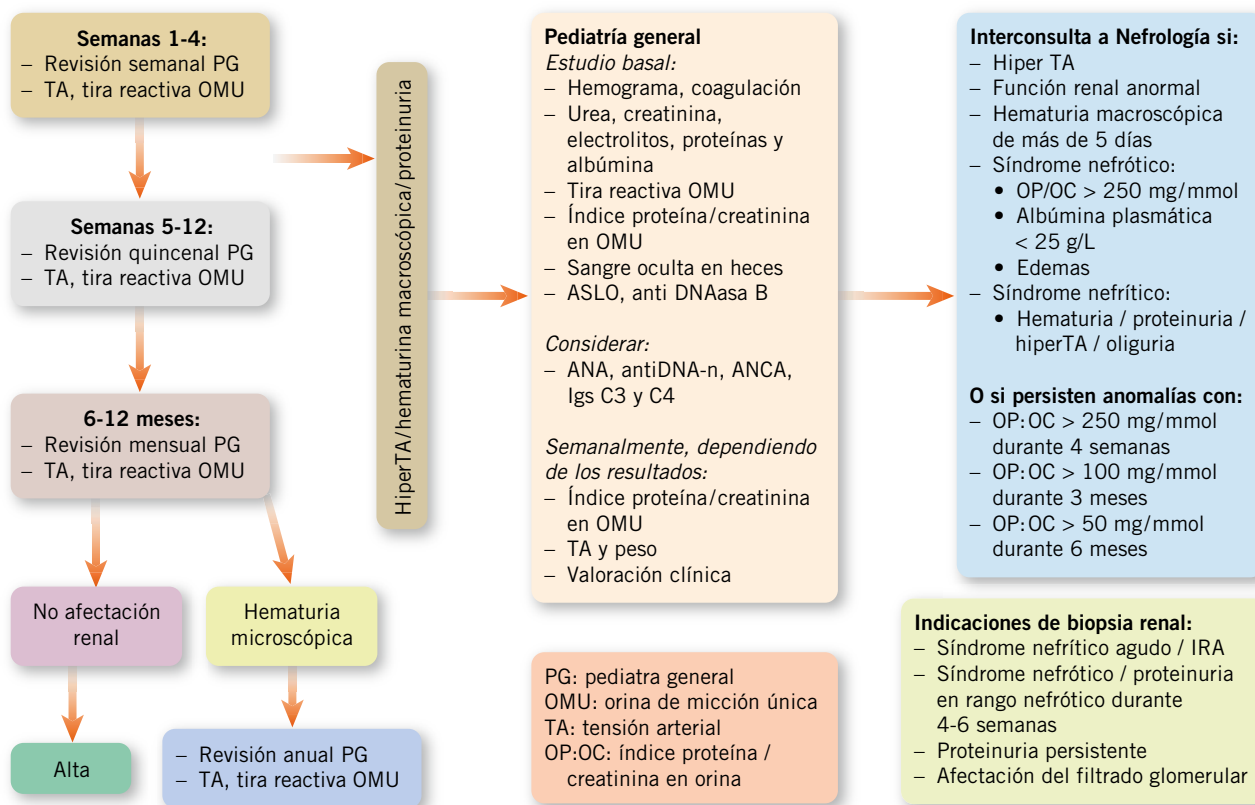


Figura 2. Seguimiento de pacientes con nefritis por IgA^(18,19).

dará a descartar invaginación intestinal. Se debe realizar ecografía escrotal ante escroto agudo, para descartar una torsión testicular.

En 2019, se han publicado las recomendaciones de diagnóstico y tratamiento para la VIgA/PSH de la iniciativa europea *Single Hub and Access point for paediatric Rheumatology in Europe* (SHARE), que incluyen 7 recomendaciones para el diagnóstico y 19 para el tratamiento, basadas en evidencia y consenso, con el objetivo de unificar y mejorar la atención de estos pacientes. Para las manifestaciones renales, se definen criterios de gravedad que condicionarán el tratamiento a emplear (Tabla IV)⁽¹⁸⁾.

Diagnóstico diferencial

Se debe diferenciar de otros cuadros de vasculitis, procesos abdominales o enfermedades renales, en casos de presentación cutánea atípica o en función de la presentación clínica.

El diagnóstico se complica en los casos de presentación atípica de la enfermedad, debiéndose considerar otras vasculitis como: granulomatosis

con poliangeítis, poliangeítis microscópicas, vasculitis asociada a conectivopatías, vasculitis por hipersensibilidad o crioglobulinémica, entre otras.

El edema agudo hemorrágico del lactante (síndrome de Finkelstein-Seidlmayer) debe ser considerado por su similitud en las manifestaciones cutáneas⁽¹³⁾.

Si el paciente presenta síntomas abdominales, se debe diferenciar de

otras causas de abdomen agudo, como apendicitis o invaginación. Si presenta síntomas renales, de la glomerulonefritis postestreptocócica, nefritis lúpica o síndrome hemolítico urémico. No se debe olvidar la trombopenia inmune, CID, malos tratos o reacciones de hipersensibilidad, en aquellos niños con predominio de manifestaciones cutáneas (Algoritmo 1).

Tabla IV. Definición de gravedad de la nefritis en la vasculitis por IgA⁽¹⁸⁾

Severidad de la nefritis	Definición
Leve	Filtrado glomerular normal y proteinuria leve ^b o moderada ^c
Moderada	<50% de semilunas en biopsia renal y afectación del filtrado glomerular ^a o proteinuria grave persistente ^d
Grave	>50% de semilunas en biopsia renal y afectación del filtrado glomerular o proteinuria grave persistente
Proteinuria persistente	- Índice PO/CrO* > 250 mg/mmol durante 4 semanas - Índice PO/CrO > 100 mg/mmol durante 3 meses - Índice PO/CrO > 50 mg/mmol ^l durante 6 meses

*PU/CrU: proteínas en orina/creatinina en orina.

^aFiltrado glomerular < 80 ml/min/1,73 m² SC. ^bProteinuria leve:

PU/CrU < 100 mg/mmol. ^cProteinuria moderada: PU/CrU 100-250 mg/mmol.

^dProteinuria grave persistente: PU/CrU > 250 mg/mmol durante más de 4 semanas.

Tratamiento

El tratamiento en la mayoría de los pacientes es de soporte, salvo en casos de afectación gastrointestinal grave no quirúrgica con corticoides, o de nefritis moderada a grave con corticoides +/- inmunosupresores.

La mayoría de los pacientes con VIgA/PSH se recuperan espontáneamente, por lo que el tratamiento, en la mayoría de los casos, será sintomático, con reposo y analgesia, y siempre que se pueda, se manejará de forma ambulatoria. Serán criterios de ingreso: dolor abdominal grave, hemorragia gastrointestinal, artralgia grave con limitación a la deambulacion, afectación renal con hipertensión, síndrome nefrótico o insuficiencia renal, y afectación del estado mental.

Manifestaciones cutáneas: el reposo disminuye la aparición de nuevas lesiones. En las lesiones bullosas, los corticoides pueden ser eficaces. Para la enfermedad crónica cutánea y articular, se utilizan la aspirina y la colchicina.

Manifestaciones articulares: normalmente responde a los AINES o paracetamol. Un estudio randomizado de prednisolona oral frente a placebo mostró muy leve mejoría de la severidad de los síntomas y una tendencia a la menor duración del dolor, pero no significativa⁽¹⁹⁾.

Manifestaciones gastrointestinales: el dolor abdominal, suele resolverse en pocos días sin tratamiento. El uso de prednisolona a 1-2 mg/kg se podría considerar en niños con VIgA y dolor abdominal moderado-grave, una vez descartada la invaginación. En casos de vasculitis grave, se ha descrito respuesta al tratamiento con infusión de gammaglobulina, pulsos de metilprednisolona y plasmaféresis.

Manifestaciones renales: su manejo sigue siendo controvertido. En las nuevas recomendaciones de la iniciativa SHARE⁽¹⁸⁾, se propone el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) o antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA II), para prevenir la lesión glomerular en niños con proteinuria persistente (>3 meses de duración), independientemente de si están recibiendo prednisolona u otro tratamiento inmunosupresor. El tratamiento recomendado con corticoides asociado o no a inmunosupresores según la gravedad de la nefritis, se resume en la figura 3.

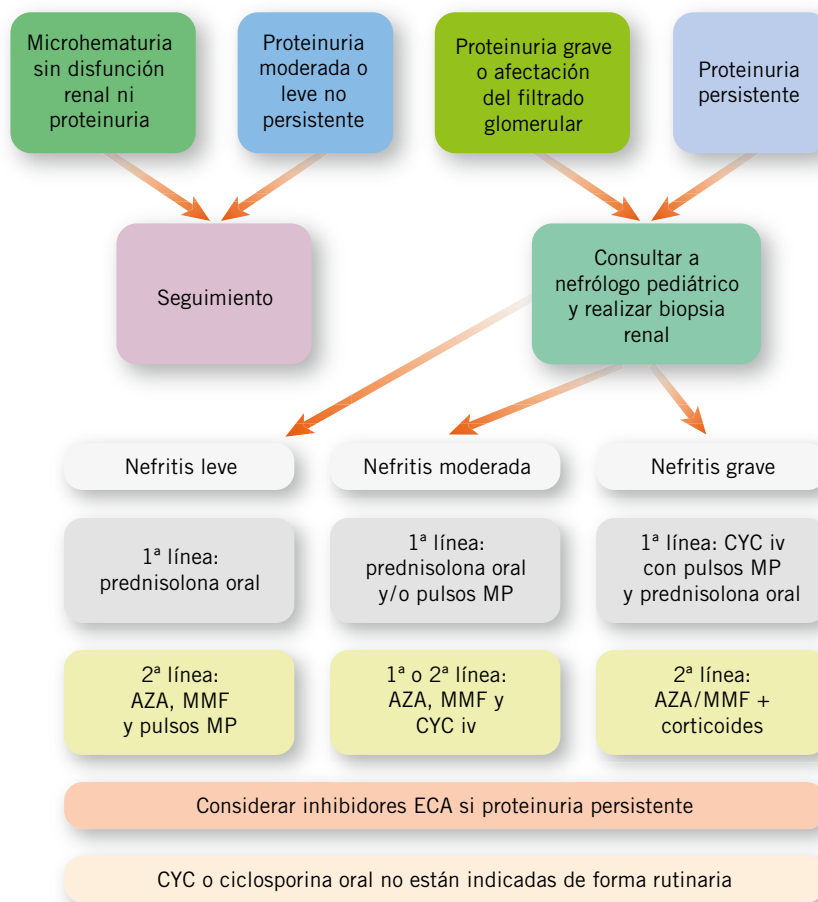


Figura 3. Tratamiento de la nefritis de la vasculitis por IgA, según consenso SHARE⁽¹⁸⁾. AZA: azatioprina; MMF: mofetilmicofenolato; CYC: ciclofosfamida; MP: metilprednisolona.

Los corticoides también se proponen para el tratamiento de complicaciones raras como: orquitis, hemorragia pulmonar, vasculitis cerebral u otras manifestaciones graves de vasculitis, que comprometan la función orgánica o la vida⁽¹⁸⁾.

Pronóstico

En la mayoría de los casos, la enfermedad se resuelve en pocas semanas, un tercio presentan recurrencias y, si clínica renal moderada al inicio, hasta un 15% pueden desarrollar HTA o afectación renal a largo plazo.

La VIgA es generalmente una enfermedad autolimitada, que se resuelve en 2-6 semanas, aunque hasta el 33% de los niños tendrán recurrencias (entre 1 y 6 episodios) durante los 2-3 primeros meses, habiéndose descrito recaídas que sobrepasan los 18 meses del inicio de la enfermedad, que parecen más probables entre los niños con afectación renal. Los síntomas de las recaídas son similares al

debut, aunque suelen ser cada vez más leves y de menor duración⁽¹³⁾.

Las manifestaciones digestivas condicionan la morbilidad en fases iniciales, mientras que la afectación renal es el principal factor pronóstico a largo plazo. El riesgo de nefritis es mayor por encima de los 10 años. Aunque ningún hallazgo es predictivo, la presencia de síndrome nefrítico/nefrótico, la disminución de la actividad del factor XIII, la HTA, el fallo renal al inicio del proceso y la presencia de esclerosis glomerular/semilunas/afectación tubulointersticial, son factores de mal pronóstico: aunque haya una recuperación inicial, en el seguimiento a largo plazo, hasta un 15% de los pacientes pueden desarrollar HTA, proteinuria o disminución del filtrado glomerular. El riesgo de insuficiencia renal terminal es < 1%^(13,14).

El seguimiento mínimo de estos pacientes debe ser de 6 meses, incluso algunos autores aconsejan alargarlo hasta los 12 meses del inicio de la enfermedad o de la última recaída, sabiendo que el

tiempo en que se va a instaurar el daño renal es impredecible, pudiéndose desarrollar hasta años después (Fig. 2).

Las mujeres con historia de VIgA en la infancia, tienen mayor riesgo de presentar proteinuria e hipertensión arterial durante el embarazo.

Función del pediatra de Atención Primaria

- Reconocer la gravedad o no de un niño con púrpura para su derivación precoz a atención especializada. Se deberá derivar a cualquier niño con púrpura y trombopenia. En la vasculitis por IgA, se podría seguir en primaria si hay afectación cutánea típica sin otras manifestaciones clínicas asociadas o con clínica gastrointestinal o articular leves, la tensión arterial es normal, y tanto la analítica de orina y como la sanguínea son normales (Fig. 2).
- Favorecer la adherencia a los tratamientos en los pacientes que lo precisen, monitorizando los efectos adversos de los tratamientos empleados y colaborando en la realización de los controles analíticos.
- En niños/adolescentes con PTI, se debe evitar el empleo de AINES (ibuprofeno, aspirina). Se puede emplear como analgésico, el paracetamol o el metamizol. Como antiinflamatorio, se podría valorar dar ibuprofeno (en función de la clínica hemorrágica) o emplear inhibidores selectivos de ciclooxigenasa-2 (celecoxib) en >14 años.
- En niños con PTI y clínica hemorrágica, se puede emplear tratamiento adyuvante con antifibrinolíticos, siempre que no tengan hematuria, en donde está contraindicado (p. ej.: ácido tranexámico, el contenido de las ampollas iv puede administrarse por vía oral). En adolescentes con menorragia, el tratamiento hormonal puede ser eficaz.

Bibliografía

Los asteriscos muestran el interés del artículo a juicio de las autoras.

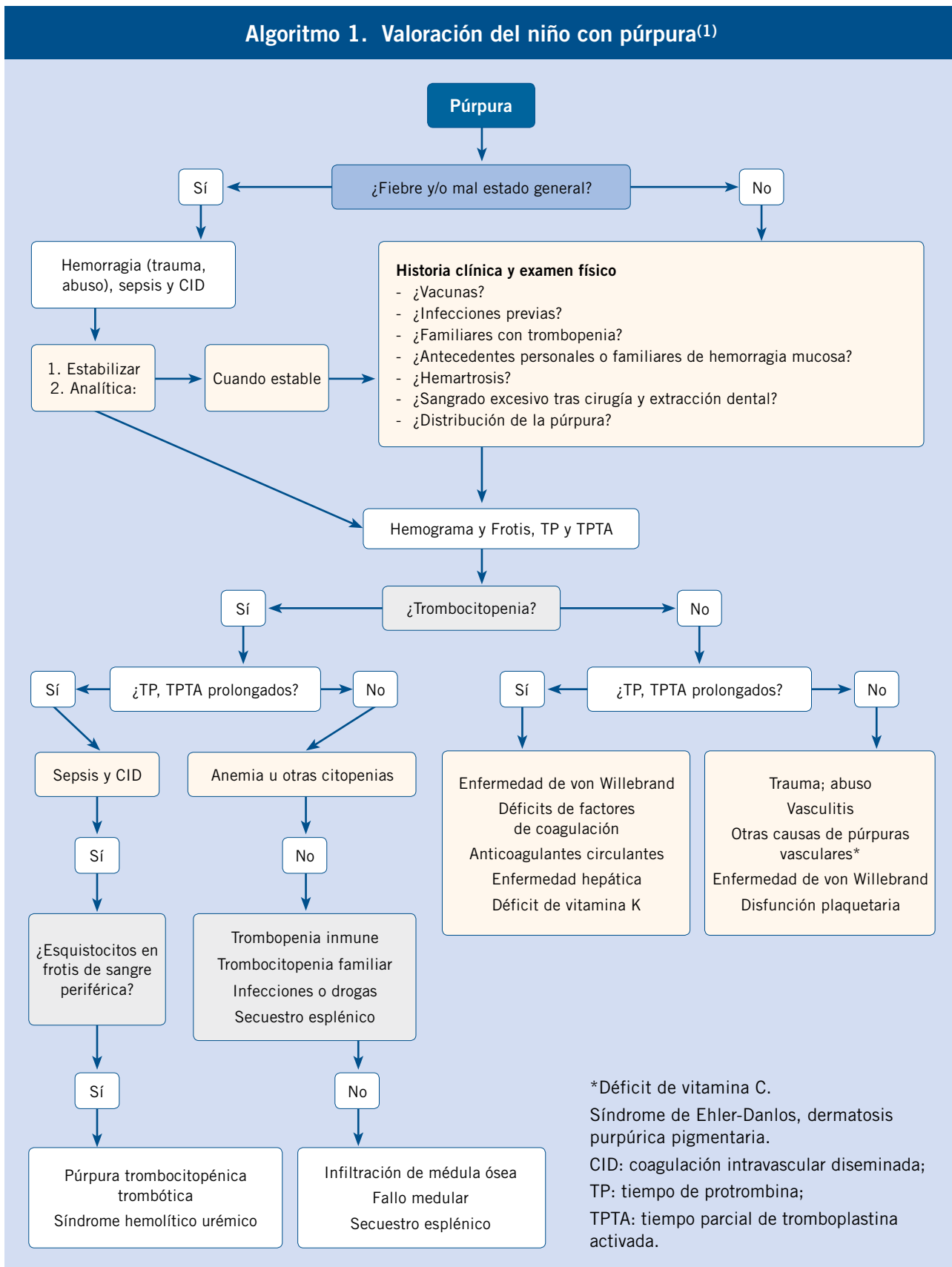
- 1.*** Raffini L, Fleisher GR, Wiley JF. Evaluation of purpura in children. UpToDate. Versión: enero 2021. Actualizado el 31 de julio de 2019. Consultado el 21 de febrero de 2021. Disponible en: www.uptodate.com.

- 2.** Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura (ITP) of adults and children: report from an International Working Group. *Blood*. 2009; 113: 2386-93.
3. Audia S, Mahévas M, Samson M, Godeau B, Bonnotte B. Pathogenesis of immune thrombocytopenia. *Autoimmun Rev*. 2017; 16: 620-32.
4. Li J, van der Wal DE, Zhu G, et al. Desialylation is a mechanism of Fc-independent platelet clearance and a therapeutic target in immune thrombocytopenia. *Nat Commun* 2015;6:7737.
- 5.*** Provan D, Arnold DM, Bussell JM, Chong BH, Cooper N, Gernsheimer T, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Adv* 2019;3:3780-817.
6. Neunert C, Noroozi N, Norman G, Buchanan GR, Goy J, Nazi I, et al. Severe bleeding events in adults and children with primary immune thrombocytopenia: a systematic review. *J Thromb Haemost*. 2014; 13: 457-64.
- 7.** Despotovic JM, Grimes AB. Pediatric ITP: is it different from adult ITP? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2018; 2018(1): 405-11.
8. Grace RF, Klaassen RJ, Shimano KA, Lambert MP, Grimes A, Bussell JB, et al. Fatigue in children and adolescents with immune thrombocytopenia. *Br J Haematol*. 2020; 191: 98-106.
- 9.*** Monteagudo E, Astigarraga I, Cervera A, Dasi MA, Sastre A, Berruero R, et al (SEHOP). Protocolo de estudio y tratamiento de la P.T.I. (PTI-2018). *An Pediatr (Barc)*. 2019; 91: 127.e1-10.
- 10.** Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, Buchanan G, Cines DB, Cooper N, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv* 2019;3:3829-66.
- 11.** Berruero R, Dapena JL, Sebastián E, Sastre A. Controversias en el tratamiento de la trombocitopenia inmune pediátrica. *An Pediatr (Barc)*. 2018; 89: 189.e1-8.
- 12.*** Kühne T, Berchtold W, Michaels LA, Wu R, Donato H, Espina B, et al. Newly diagnosed immune thrombocytopenia in childhood and adults: a comparative prospective observational registry of the Intercontinental Cooperative Immune Thrombocytopenia Study Group. *Haematologica*. 2011; 96: 1831-7.
- 13.*** Borlán Fernández S. Vasculitis por IgA (púrpura de Schönlein-Henoch) *Protoc Diagn Ter Pediatr*. 2020; 2: 225-38. Consultado el 9 de marzo de 2021. Disponible en: https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/20_vasculitis_iga.pdf.
14. Reamy BV, Servey JS, Williams, PM. Henoch-Schönlein Purpura (IgA vasculitis): Rapid Evidence Review. *Am Fam Physician*. 2020; 102: 229-33
15. Du L, Wang P, Liu C, Li S, Yue S, Yang Y. Multisystemic manifestations of IgA vasculitis. *Clinical Rheumatology*. 2021; 40: 43-52.
- 16.** Ozen S, Pistorio A, Lusan SM, Bakkaloglu A, Herlin T, Brik R, et al. EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: Final classification criteria. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69: 798-806.
17. Özdemir ZC, Çetin N, Düzenli Kar Y, Öcal HO, Bilgin M, Bör Ö. Hematologic Indices for Predicting Organ Involvement in Henoch-Schönlein Purpura (IgA vasculitis). *J Pediatr Hematol Oncol*. 2020; 42: e46-9.
- 18.*** Ozen S, Marks SD, Brogan P, Groot N, de Graeff N, Avcin T, et al. European consensus-based recommendations for diagnosis and treatment of immunoglobulin A vasculitis-the SHARE initiative. *Rheumatol*. 2019; 58: 1607-16.
19. McCarthy HJ, Tizard EJ. Clinical practice: Diagnosis and management of Henoch-Schönlein purpura. *Eur J Pediatr*. 2010; 169: 643-50.

Bibliografía recomendada

- Raffini L, Fleisher GR, Wiley JF. Evaluation of purpura in children. UpToDate. Versión: enero 2021. Actualizado el 31 de julio de 2019. Consultado el 21 de febrero de 2021. Disponible en: www.uptodate.com.
Aborda, de forma práctica y completa, la evaluación clínica de un niño con púrpura.
- Monteagudo E, Astigarraga I, Cervera A, Dasi MA, Sastre A, Berruero R, et al (SEHOP). Protocolo de estudio y tratamiento de la P.T.I. (PTI-2018). *An Pediatr (Barc)*. 2019; 91: 127.e1-10.
Es el protocolo nacional vigente del manejo de la PTI, elaborado por el grupo de trabajo de la PTI de la Sociedad Española de Hematología Pediátrica, en función de la evidencia y el consenso.
- Borlán Fernández S. Vasculitis por IgA (púrpura de Schönlein-Henoch) *Protoc Diagn Ter Pediatr*. 2020; 2: 225-38. Consultado el 9 de marzo de 2021. Disponible en: https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/20_vasculitis_iga.pdf.
Completo y reciente artículo de revisión sobre la vasculitis por IgA.
- Ozen S, Marks SD, Brogan P, Groot N, de Graeff N, Avcin T, et al. European consensus-based recommendations for diagnosis and treatment of immunoglobulin A vasculitis-the SHARE initiative. *Rheumatol*. 2019; 58: 1607-16.
Recoge las recomendaciones europeas actuales tras evaluación de la evidencia o por consenso, de cómo se debe realizar el diagnóstico y de cómo tratar la vasculitis por IgA.

Algoritmo 1. Valoración del niño con púrpura⁽¹⁾



Caso clínico

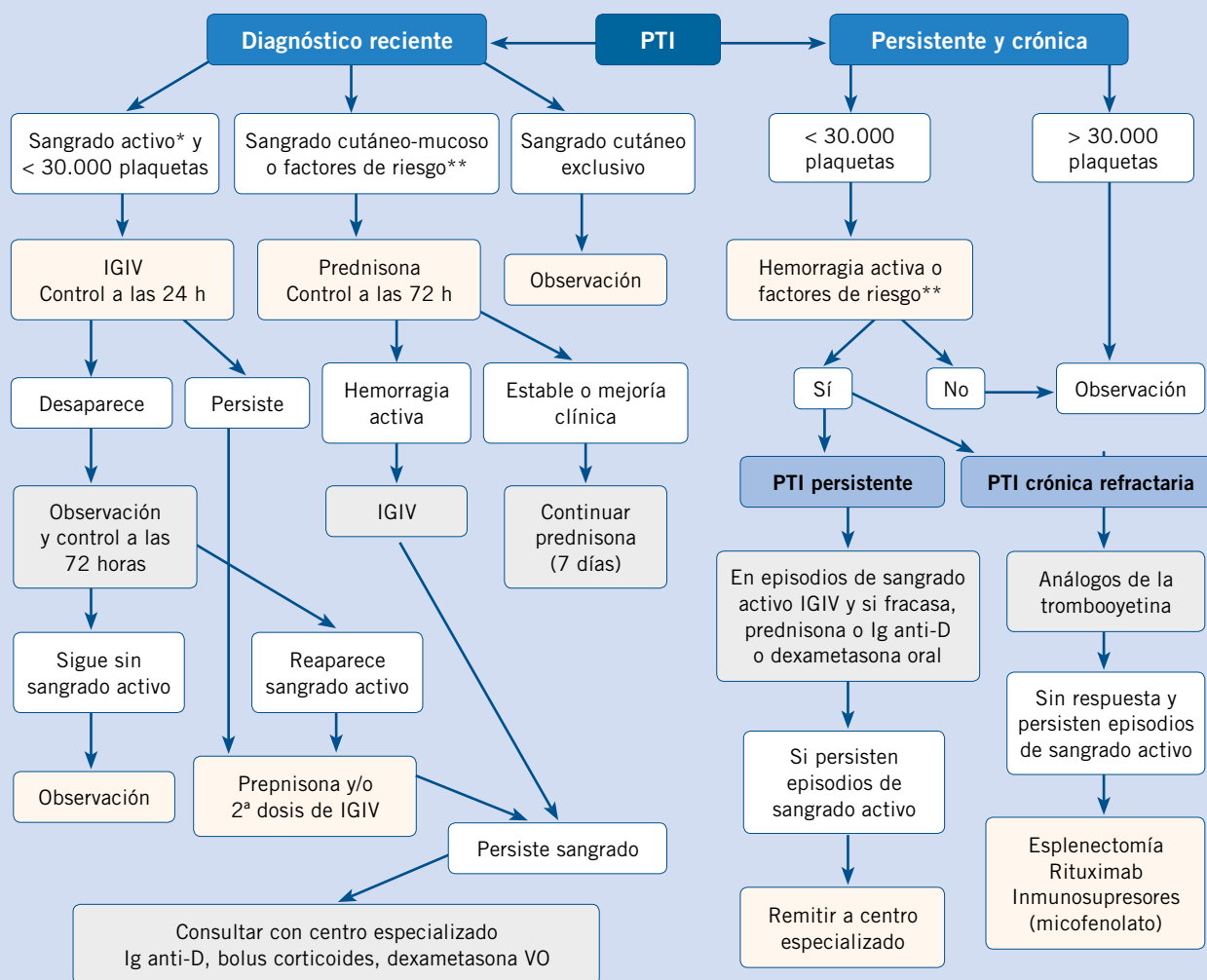
Un niño de 6 años acude por presentar, desde hace dos días, petequias y equimosis múltiples, y haber sangrado ese día durante un par de minutos por la fosa nasal izquierda. Refiere cuadro catarral febril 10 días antes. A la exploración, presenta buen estado general, numerosas petequias por todo el cuerpo, algunas en mucosa yugal y gingival, tiene algunas ampollas hemorrágicas en los labios y sangre seca en la nariz izquierda. No presenta adenopatías periféricas ni hepatoesplenomegalia. El resto de la exploración es normal. Se realiza analítica que muestra los siguientes datos (valores normales):

- Hemograma: leucocitos: 6.540/ μ L (4.000-11.500) (cayados: 0%; segmentados: 35%; linfocitos: 47%; monocitos: 11%; eosinófilos: 7%; basófilos: 0%). Hematíes: 4,5 ($\times 10^{12}$ /L) (4-5,3). Hb: 11,8 g/dL (11-14,5). Hcto: 35%

(34-42). VCM: 76 fl (75,2-91). HCM: 28 pg (25-33). CHCM: 34 g/dL (32,5-35,5). ADE: 14% (11,5-14). Plaquetas 7.000/ μ L (150.000-450.000). Frotis de sangre periférica: linfocitos atípicos aislados sin otros hallazgos.

- Coagulación: tiempo de protrombina: 13,6 seg (12-15). Actividad: 90% (N>70). INR: 1,05 (0,9-1,25). APTT: 34 seg (29-37). Fibrinógeno: 420 mg/dL (150-450).
- Bioquímica: glucosa: 95 mg/dL; urea: 28 mg/dL; ácido úrico: 4 mg/dL; creatinina: 0,4 mg/dL. LDH: 250 (125-220), GOT-AST: 35 UI/L; GPT-ALT: 29 UI/L.
- Serología de virus de Epstein-Barr, CMV, parvovirus B19, virus herpes simple, VIH: negativa.
- Orina elemental: pH 6. Densidad: 1.020. Hematíes/Hb: 150/ μ L. Resto de elementos negativos. Sedimento: 8-10 hematíes/campo.

Algoritmo 2. Tratamiento de la trombopenia inmune, según protocolo SEHOP 2018⁽⁹⁾



*Sangrado activo: epistaxis que precisa taponamiento, hematuria macroscópica, hemorragia digestiva macroscópica, menorragia, gingivorragia importante o cualquier hemorragia con riesgo razonable de precisar transfusión de hematíes o que condicione un daño orgánico grave.

**Factores de riesgo hemorrágico: traumatismo craneo-encefálico, politraumatismo previo; cirugía previa (los 10 días anteriores); antiagregantes hasta 7-10 días antes, anticoagulantes; diátesis hemorrágica: coagulopatía, vasculitis.

PTI: trombopenia inmune primaria; IGIV: inmunoglobulina intravenosa; vo: vía oral.



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 más frecuentes. Trombocitopenia inmune primaria y vasculitis por IgA (púrpura de Schönlein-Henoch)

41. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones sobre la trombocitopenia inmune primaria (PTI) es FALSA?
- Alrededor del 70% se resuelven espontáneamente en los primeros 12 meses.
 - El riesgo de hemorragia cerebral en niños es del 2-5%.
 - La clínica más frecuente es el sangrado cutáneo exclusivo.
 - El riesgo de hemorragia cerebral es mayor en la primera semana del diagnóstico.
 - Alrededor del 50-60% de los casos refiere historia previa de infección o vacunación reciente.
42. Con relación al manejo de un adolescente con PTI crónica, qué afirmación es CORRECTA:
- Si tiene algún signo de sangrado cutáneo, no se le debe permitir realizar ningún deporte que tenga el más mínimo riesgo de traumatismo cerebral.
 - Si tras tratamientos de segunda línea persiste la trombopenia, está indicado realizar esplenectomía.
 - Después de 5 años de evolución, es casi imposible que se resuelva el cuadro.
 - El tratamiento con agonistas del receptor de la trombopoietina solo debería emplearse para disminuir la clínica hemo-rrágica, sin tener en cuenta otros aspectos.
43. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones sobre la vasculitis por IgA es CORRECTA?
- La vasculitis por IgA es una vasculitis de mediano vaso que se caracteriza por el depósito de complejos inmunes de IgA1 en la pared vascular.
 - Es más frecuente entre las edades de 3-15 años y más grave en los niños menores de 10 años.
 - Ciertos polimorfismos genéticos del complejo HLA como HLA-DRB1 y HLA-B*41:02 se relacionan con una mayor susceptibilidad de presentar vasculitis por IgA, así como con su gravedad.
 - Las manifestaciones renales se presentan hasta en un 75-80% de los pacientes, generalmente aparecen en los primeros 2 meses tras la púrpura, y condicionan el pronóstico a largo plazo.
 - Generalmente, es una enfermedad autolimitada, aunque se pueden presentar recurrencias que no sobrepasan los 12 meses desde el debut de la enfermedad.
44. Con relación a las manifestaciones clínicas de la vasculitis por IgA, ¿qué afirmación es CORRECTA?
- La púrpura palpable es el signo de presentación en el 25% de los pacientes.
 - La artritis suele afectar, sobre todo, a las grandes articulaciones de los miembros superiores.
 - La pancreatitis aguda es la complicación digestiva más frecuente.
 - La intensidad de las manifestaciones renales al debut de la enfermedad, determina la gravedad de las lesiones glomerulares.
 - Las respuestas a y d son correctas.
45. Acerca del tratamiento y pronóstico de la vasculitis por IgA, ¿qué afirmación es FALSA?
- La mayoría de los pacientes solo precisan tratamiento ambulatorio con reposo y analgesia.
 - El uso de prednisolona a 1-2 mg/kg/día se podría indicar en niños con vasculitis por IgA y dolor abdominal moderado-grave, descartada la patología abdominal quirúrgica.
 - Debe considerarse el tratamiento con IECA y ARA II en pacientes con proteinuria persistente, para prevenir o limitar las lesiones glomerulares.
 - Se pueden presentar recurrencias hasta en un 33% de los pacientes, siendo generalmente los síntomas de las mismas, más leves y de menor duración.
 - Se debe realizar un seguimiento a largo plazo, incluso hasta los 12 meses del inicio de la enfermedad, sobre todo, de los niños menores de 10 años, porque el riesgo de desarrollar nefritis es mayor cuanto menor es la edad del paciente.

Caso clínico

46. Con relación al diagnóstico, ¿qué afirmación es CORRECTA?

- Es necesario realizar algunas exploraciones analíticas adicionales para realizar un diagnóstico correcto.
- Probablemente se trata de una trombopenia inmune primaria.
- Probablemente, es una trombopenia inmune secundaria a conectivopatía (p. ej., LES).
- Podría ser una leucemia linfoblástica aguda.
- a y b son ciertas.

47. ¿Qué tratamiento se recomienda en este caso, según el protocolo actual de la Sociedad Española de He-

matología y Oncología Pediátrica (SEHOP)?

- Transfusión de plaquetas.
 - Prednisona (x 7 días).
 - Gammaglobulina iv (0,8 g/kg/día, x 1-2 dosis según respuesta).
 - No está indicado realizar ningún tratamiento en este caso.
 - Las respuestas a y b son correctas.
48. El niño recibe el tratamiento recomendado según protocolo, pero siguen apareciendo nuevas petequias y equimosis, vuelve a presentar epistaxis intermitente bilateral y, a los tres días, la epistaxis izquierda es más prolongada y precisa taponamiento por parte del servicio de ORL. Un hemograma de control

muestra los siguientes datos: leucocitos: 8.500/ μ L (recuento diferencial normal). Hb: 10,7 g/dL; Hcto: 31%; VCM: 76 fl. Plaquetas: 3.000/ μ L. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones le parece más CORRECTA?

- Se debería haber descartado una leucemia aguda por un aspirado de médula ósea antes de iniciar el tratamiento con Prednisona.
- Se debe tratar con gammaglobulina iv.
- Está indicada la transfusión de plaquetas.
- Se debe tratar con inmunoglobulina anti-D.
- Está contraindicado el empleo de antifibrinolíticos.



Interpretación de las pruebas de coagulación

E. Panizo Morgado*, J.A. Páramo Fernández**

*Servicio de Pediatría. Clínica Universidad de Navarra.

**Director de la Unidad de Hemostasia y Trombosis.

Clínica Universidad de Navarra y del Laboratorio de Hematología



Resumen

La hemostasia comprende un complejo sistema de reacciones en cadena, sinérgicas y coordinadas, cuya finalidad última es mantener la sangre fluida en el interior de los vasos sanguíneos. Para ello, existe un delicado equilibrio entre los factores procoagulantes y anticoagulantes. Disponemos de una amplia variedad de pruebas analíticas que exploran el sistema hemostático en sus distintas fases (hemostasia primaria, hemostasia secundaria y fibrinólisis). Para poder solicitarlas con criterio y saber interpretarlas, es preciso tener unas nociones básicas de la fisiología de la hemostasia. En el presente artículo, se explican las bases fisiológicas de la coagulación, haciendo hincapié en las peculiaridades de la “hemostasia del desarrollo” del niño y se exponen las pruebas de estudio disponibles, sus indicaciones y su interpretación.

Abstract

Hemostasis is a complex system of coordinated and synergistic chain reactions. Its ultimate purpose is to keep the blood flowing within the blood vessels. Thus, there is a delicate balance between procoagulant and anticoagulant factors. A wide variety of coagulation tests exploring the hemostatic system in its diverse phases (primary hemostasis, secondary hemostasis and fibrinolysis) are available. In order to be able to request them judiciously and to interpret them knowledgeably, it is necessary to possess some basic notions of the physiology of hemostasis. In this article, the physiological bases of coagulation are explained, making emphasis in the “developmental hemostasis” of childhood. The available coagulation tests are also reviewed here, with their indications and interpretations.

Palabras clave: Hemostasia; Fisiología de la coagulación sanguínea; Pruebas de coagulación sanguínea; Niño.

Key words: Hemostasis; Blood coagulation physiology; Blood coagulation tests; Child.

Introducción⁽¹⁾

La hemostasia es un complejo sistema de mecanismos procoagulantes y anticoagulantes que, en última instancia, permiten que la sangre permanezca líquida cuando circula en el interior de vasos sanguíneos. Cuando ocurre una lesión endotelial, el sistema hemostático evita el sangrado excesivo, al promover la formación de coágulos, pero también impide la activación excesiva de la coagulación, limitando

su formación en el sitio de la lesión. Este equilibrio hemostático depende de muchos parámetros, siendo los elementos más relevantes: plaquetas, factores de coagulación, inhibidores de la coagulación y endotelio vascular.

Existen diversas determinaciones analíticas que nos permiten estudiar la hemostasia, pero para su correcta solicitud e interpretación, es necesario tener un conocimiento básico de los procesos fisiológicos que subyacen en los fenómenos hemorrágicos.

Fisiología de la hemostasia⁽²⁻⁴⁾

A nivel didáctico, podemos dividir la hemostasia en 2 fases fundamentales (Fig. 1):

1. Hemostasia primaria, donde participa principalmente el llamado “componente celular” (plaquetas y endotelio). Comprende la interacción entre el vaso lesionado y las plaquetas, y culmina con la formación del “tapón plaquetario”.

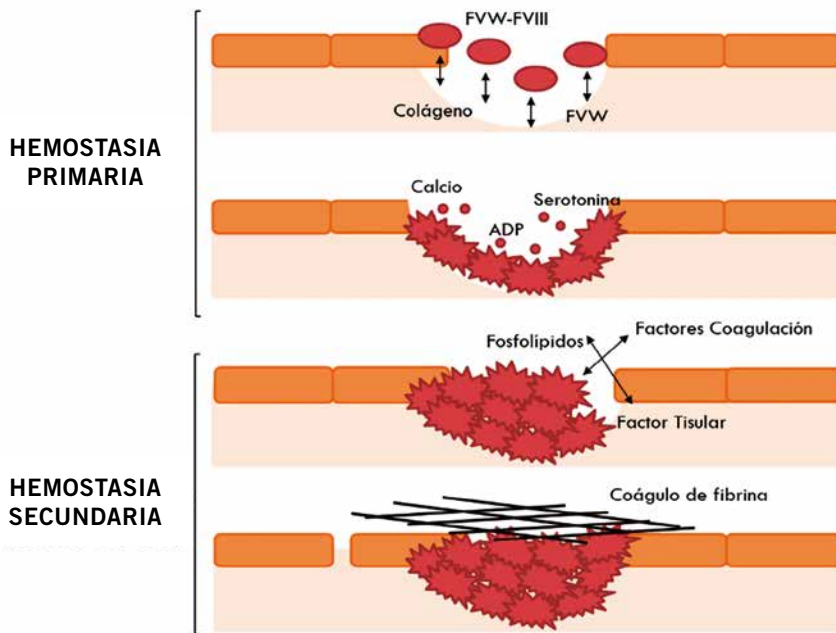


Figura 1. Esquematación de los procesos más relevantes de la hemostasia primaria y secundaria. *Hemostasia primaria:* tras la lesión vascular se produce la interacción entre las plaquetas, las proteínas estructurales del subendotelio y el factor de von Willebrand (FVW). Las plaquetas se adhieren sobre estas proteínas, se activan, liberan el contenido de sus gránulos e interaccionan entre ellas para formar agregados. *Hemostasia secundaria:* el factor tisular expresado en el tejido dañado y la superficie de fosfolípidos en las plaquetas activadas iniciarán los mecanismos de la coagulación que aseguran la formación de fibrina.

que el proceso *in vivo* no acontece en compartimentos independientes, sino que todos los procesos son concomitantes y sinérgicos, en una serie de reacciones perfectamente coordinadas.

Hemostasia primaria (el compartimento celular)

Tras una lesión vascular, se sucede una vasoconstricción, por la cual el flujo de sangre queda en contacto con la matriz subendotelial, donde hay factor von Willebrand (FVW), sintetizado por las células endoteliales, y otras proteínas estructurales como el colágeno. También, el FVW circulante se depositará sobre la superficie dañada. Las plaquetas poseen receptores para detectar y contactar con estas proteínas. Tras el primer reconocimiento, las plaquetas se adhieren al colágeno expuesto a través de la glicoproteína VI (GPVI) y al FVW a través del complejo glicoproteico Ib-IX-V (GPIb-IX-V). Posteriormente, se activan y experimentan un cambio conformacional con emisión de pseudópodos. Además, liberan el contenido de sus gránulos e interaccionan entre ellas por medio del fibrinógeno, a través de la integrina $GP_{\alpha IIb\beta 3}$ (conocida también como GPIIb/IIIa), para formar agregados que facilitarán la formación del denominado tapón hemostático.

Durante el proceso de activación de las plaquetas, los fosfolípidos aniónicos de la membrana se exponen al exterior.

2. Hemostasia secundaria o coagulación, donde interviene el “componente plasmático” (proteínas procoagulantes, anticoagulantes y sistema fibrinolítico). El proceso final es la formación de fibrina, lo que consolidará el tapón hemostático inicial.

Todo el mecanismo hemostático tiene un sistema de regulación, donde, entre otros factores, destacan los anticoagulantes naturales y el sistema fibrinolítico.

Aunque, a continuación, se vayan a reparar los componentes de la hemostasia por separado, es importante recordar

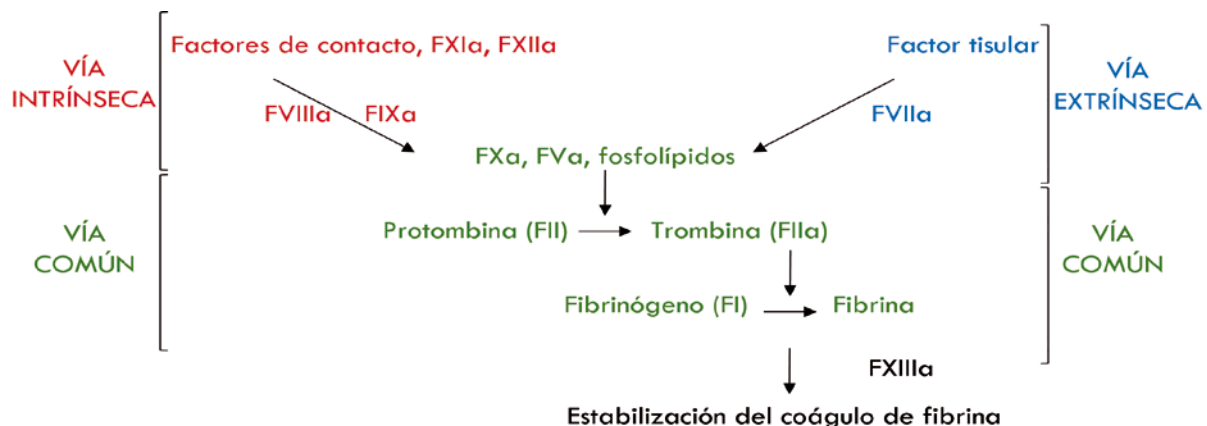


Figura 2. Representación esquemática del modelo clásico de la coagulación. La vía intrínseca (en rojo) se evalúa mediante el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA). Esta vía se inicia al contacto con el vidrio: se activa el factor XII, que junto con sus cofactores, kininógeno de alto peso molecular y kaliceína (los factores de contacto), activan el factor XI, activando de forma sucesiva al resto de los factores. La vía extrínseca (en azul) se evalúa por el tiempo de protrombina (TP). El proceso se inicia al añadir al plasma la “tromboplastina tisular” (equivalente del factor tisular FT) que, a su vez, activa el factor VII, que activa al factor X, llegando a la vía común (en verde), donde confluyen las 2 vías descritas. El tiempo de trombina (TT) evalúa el paso final de la vía común, la conversión de fibrinógeno en fibrina, tras la adición de trombina exógena. La fibrina se reticula mediante la acción del factor XIII, lo que hace que el coágulo de fibrina final sea insoluble. Esta última función no es probada por el PT, TTPA o TT.

Las estructuras vasculares expuestas, el factor tisular (FT) expresado en el tejido dañado y la superficie de fosfolípidos en las plaquetas activadas iniciarán los mecanismos de la coagulación.

Hemostasia secundaria (coagulación)

La hemostasia secundaria es el proceso por el que se activa la cascada de la coagulación, dando lugar a la fibrina estable. Los factores de la coagulación circulan en el plasma como proteínas precursoras inactivas (zimógenos) que se convierten en enzimas proteolíticas al quedar expuesto su centro activo, por la acción de otra enzima proteolítica. Una vez activadas, actúan de igual manera sobre la siguiente proteína de la cascada en una reacción en cadena. Tradicionalmente, se ha dividido la coagulación en dos vías: intrínseca y extrínseca, que confluyen en la vía común. Esta separación tiene un sentido didáctico y es útil para interpretar pruebas de coagulación *in vitro* (Fig. 2), pero no se corresponde con los fenómenos *in vivo*, ya que no contemplan el componente celular.

El endotelio sano es una superficie tromborresistente. Actualmente, se acepta que el evento fisiológico principal en el inicio de la coagulación es la interacción entre el factor VII activado (FVIIa) y el factor tisular expuesto tras la lesión vascular. El producto inicial del complejo FT-FVIIa es la conversión del FX en FXa (factor X activado), que puede generar pequeñas cantidades de trombina (fase de iniciación). Esta pequeña cantidad inicial de trombina generada activa el FXI de forma retroalimentada, lo que conduce a la amplificación de la generación de trombina, mediante una serie de reacciones en cadena que incluyen la activación del FV, FVIII, FXI y las plaquetas, que van a exponer los fosfolípidos aniónicos en su superficie, para apoyar el ensamblaje de los complejos enzimáticos multicomponente. Por tanto, la pequeña cantidad inicial de trombina generada ceba la cascada de coagulación y activa las plaquetas, lo que luego conduce a la generación explosiva de trombina. Finalmente, la trombina generada actúa sobre la molécula de fibrinógeno y, tras un proceso de proteólisis, da lugar a la generación de los monómeros de fibrina (fibrinopéptidos A y B). Estos monóme-

ros polimerizan de forma instantánea y son estabilizados por el FXIII, previamente activado por la trombina (Fig. 3).

Mecanismos limitantes de la coagulación

Existen dos mecanismos principales responsables de regular la coagulación: los inhibidores naturales y el sistema fibrinolítico (Fig. 3).

Anticoagulantes naturales

Se pueden dividir en dos grupos:

- **Inhibidores de las serín proteasas o "serpinas":** inhiben los factores activados. Estos son: antitrombina, cofactor II de la heparina, inhibidor de la vía de factor tisular (TFPI), proteína C activada, inhibidor de C1 esterasa o $\alpha 1$ -antitripsina. La antitrombina es el principal inhibidor de la trombina y del FXa, aunque también puede inhibir otros factores. Su actividad se ve muy incrementada en presencia de heparina. *In vivo*, esta función la cumplen los proteoglucanos tipo heparina, presentes en el endotelio vascular y necesarios para el reconocimiento

de la antitrombina. La unión de la antitrombina a la heparina o a los proteoglucanos tipo heparina, produce un cambio en su conformación que libera su centro activo.

- **Reguladores de los cofactores, como el sistema de la proteína C (proteína C, proteína S y trombosmodulina).** Este sistema regula al FVa y al FVIIIa, esenciales para mantener la formación de trombina. La proteína C se activa en las superficies vasculares mediante el complejo que forman la trombina con una proteína endotelial llamada trombosmodulina. Tras esta activación, la proteína S se une sobre la superficie del endotelio o de la membrana plaquetaria e inactiva proteolíticamente a los cofactores FVa y FVIIIa. Por tanto, la trombina, en contacto con el endotelio sano, no actúa ya como factor procoagulante, sino que actuará como anticoagulante.

La fibrinólisis

El sistema fibrinolítico constituye el mecanismo de defensa final de la hemostasia, que consiste en eliminar el

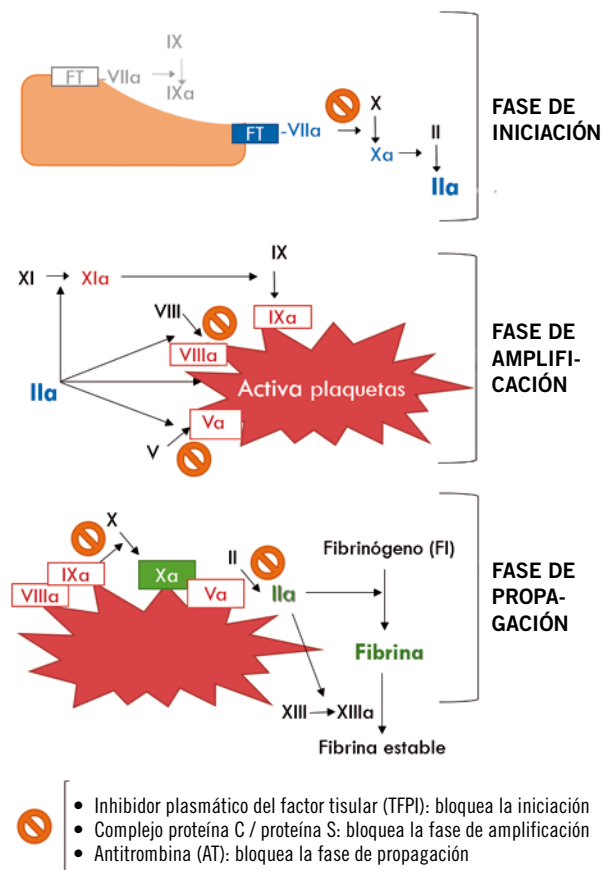


Figura 3. Modelo celular de la coagulación con tres fases: inicio, amplificación y propagación. Se inicia en el interior de los vasos sanguíneos, cuando las células endoteliales, que expresan el factor tisular (FT), activan al FVII. El complejo FVIIa-FT genera pequeñas cantidades de trombina (iniciación) que, a su vez, activa los factores V, VIII y XI y a las plaquetas (amplificación). Estas últimas cambian su configuración y estructura, exponiendo fosfolípidos cargados negativamente, que van a ser el de anclaje de los factores de la coagulación, dando lugar a la "gran explosión de trombina" y, finalmente, al paso de fibrinógeno a fibrina. Se recogen también los principales reguladores de la coagulación.

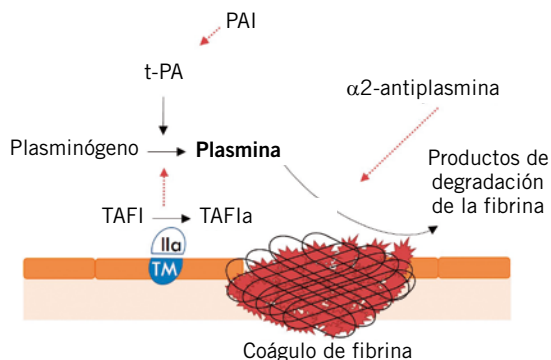


Figura 4. Representación esquemática de la fibrinólisis. Flechas continuas: activación. Flechas discontinuas: inhibición. PAI: Inhibidor del activador tisular del plasminógeno. t-PA: activador tisular del plasminógeno. TAFI: inhibidor de la fibrinólisis activable por trombina. TM: Trombomodulina.

bidor de la fibrinólisis activable por trombina (TAFI).

Un nuevo concepto en hemostasia: inmunoheemostasia⁽⁵⁾

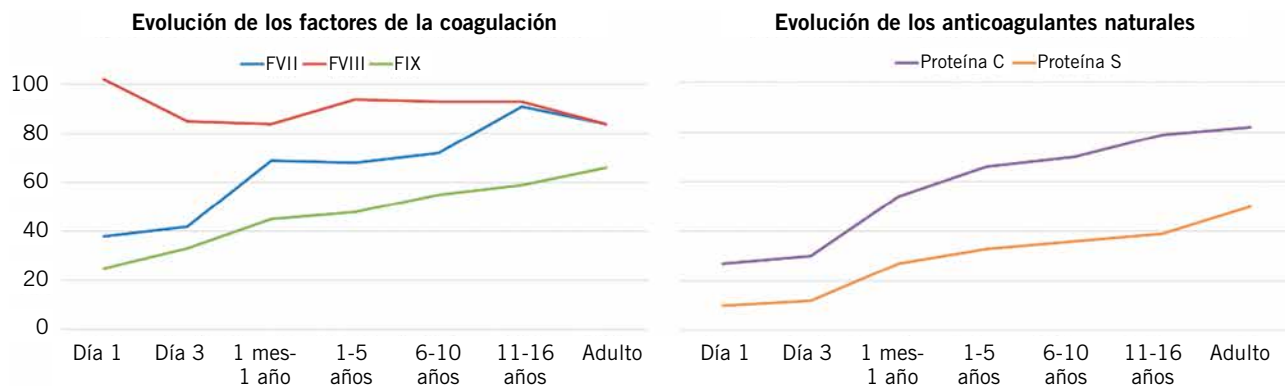
El sistema hemostático actúa en concierto con la cascada inflamatoria, creando un ciclo hemostasia-inflamación, en el que cada uno de los procesos promueve la activación del otro, siguiendo un sistema de retroalimentación positivo. La comunicación entre ambos se produce a nivel de todos los componentes del sistema hemostático, incluyendo: células endoteliales, plaquetas, proteínas de la coagulación, sistemas anticoagulantes naturales y actividad fibrinolítica.

Durante la respuesta inflamatoria, diversos mediadores, en particular citocinas, juegan un papel central, afectando el sistema hemostático a través de la disfunción endotelial, aumento de la reactividad plaquetar, activación de

trombo formado, una vez que el vaso se ha reparado (Fig. 4). El elemento principal de este sistema es el plasminógeno, que debe transformarse en su forma activa, la plasmina. El principal activador del plasminógeno es el activador tisular del plasminógeno (t-PA), producido por el endotelio y otros tejidos. Existen otros activadores del plasminógeno, como la urokinasa o la estreptokinasa.

Cuando la plasmina se une a la fibrina rompe la forma polimérica de esta, quedando los productos de degradación de fibrina (p. ej.: dímero D), pero también actúa sobre el fibrinógeno y sobre otros factores de la coagulación (p. ej.: V y VIII).

A su vez, este sistema tiene sus propios factores limitantes: los inhibidores del activador del plasminógeno (PAI-1 y PAI-2), la α-2 antiplasmina y el inhi-



Componente	Parámetros	Normalización	Efecto neto
Hemostasia primaria	↑ o = plaquetas ↑ FVW ↓ Función plaquetar	1 año 3 meses 2-4 semanas	Hemostasia primaria mejorada
Factores de la coagulación	↓ FII, FVII, FIX, FX, FXI, FXII = fibrinógeno, FV ↑ FVIII	1 año (*) 1 mes	Disminuye la generación de trombina
Fibrinólisis	↓ Plasminógeno ↓ α2-antiplasmina ↓ t-PA (durante infancia) ↑ t-PA (al nacimiento) ↑ PAI	6 meses 1 semana	Estado hipofibrinolítico
Inhibidores naturales	↓ AT, PC, PS	3 meses (**)	Capacidad reducida para inhibir las proteínas de coagulación activadas

*FVII: hasta 16 años; **PC: hasta 16 años; FVW: factor von Willebrand; t-PA: activador tisular del plasminógeno; PAI: inhibidor del activador del plasminógeno; AT: antitrombina; PC: proteína C; PS: proteína S.

Figura 5. Evolución de los elementos de la "hemostasia del desarrollo": diferencias entre niños y adultos. Datos extraídos de Attard C. et al. *Developmental hemostasis: Age-specific differences in the levels of hemostatic proteins.*

la cascada de la coagulación, disminución de la función de los sistemas anti-coagulantes naturales y supresión de la actividad fibrinolítica. La interacción entre hemostasia e inflamación explica la tendencia protrombótica, lo que se conoce como inmunotrombosis.

Proceso madurativo de la hemostasia en el niño^(1,6-8)

El sistema hemostático en el niño cambia y madura a lo largo del tiempo, desde la vida fetal hasta la vida adulta, aunque a partir de los 6 meses se puede

considerar que el sistema está plenamente desarrollado. Esto hace que se observen grandes diferencias entre los valores analíticos de niños y adultos, que reflejan los cambios fisiológicos que acontecen en la llamada “hemostasia del desarrollo”. En consecuencia, el conocimiento de esta variabilidad en los rangos de normalidad es fundamental para evitar la clasificación errónea de niños con defectos de factores o inhibidores del sistema de coagulación.

Hoy en día sabemos que, si bien, todos los componentes del sistema

hemostático están presentes al nacer, la síntesis de factores de coagulación por parte del feto comienza durante la quinta semana de gestación para el fibrinógeno y, más tardíamente, para el resto de factores. También, se conoce que existen diferencias importantes entre los recién nacidos prematuros, a término, los niños mayores y los adultos, que afectan a todo el sistema hemostático. En general, al nacimiento y en los primeros meses de vida, los niveles plasmáticos de los factores de la coagulación se encuentran disminuidos (alrededor de

Tabla I. Principales valores de referencias para los estudios de coagulación y anticoagulantes naturales en población pediátrica⁽⁸⁾

	Día 1	Día 5	Día 30	Día 90	Día 180	1-5 años	6-10 años	11-16 años	Adulto (>16 años)
TP, s	10,1-15,9	10,0-15,3	10,0-14,3	10,0-14,2	10,7-13,9	10,6-11,4	10,1-12,1	10,2-12	11,0-14,0
TTPA, s	31,3-54,5	25,4-59,8	32,0-55,2	29,0-50,1	28,1-42,9	<24-36	<26-36	<26-37	<27-40
FII, U/ml	0,26-0,70	0,33-0,93	0,34-1,02	0,45-1,05	0,60-1,16	0,71-1,16	0,67-1,07	0,61-1,04	0,70-1,46
FV, U/ml	0,34-1,08	0,45-1,45	0,62-1,34	0,48-1,32	0,55-1,27	0,79-1,27	0,63-1,16	0,55-0,99	0,62-1,50
FVII, U/ml	0,28-1,04	0,35-1,43	0,42-1,38	0,39-1,43	0,47-1,27	0,55-1,16	0,52-1,20	0,58-1,15	0,67-1,43
FVIII, U/ml	0,61-1,39	0,55-1,21	0,58-1,24	0,56-1,02	0,55-0,91	0,59-1,42	0,58-1,32	0,53-1,31	0,50-1,49
FVW-Ag, U/ml	0,50-2,87	0,50-2,54	0,50-2,46	0,50-2,06	0,50-1,97	0,60-1,20	0,44-1,44	0,46-1,53	0,50-1,58
FIX, U/ml	0,15-0,91	0,15-0,91	0,21-0,81	0,21-1,13	0,36-1,36	0,47-1,04	0,63-0,89	0,59-1,22	0,55-1,63
FX, U/ml	0,12-0,68	0,19-0,79	0,31-0,87	0,35-1,07	0,38-1,18	0,58-1,16	0,55-1,01	0,50-1,17	0,70-1,52
FXI, U/ml	0,10-0,66	0,23-0,87	0,27-0,79	0,41-0,97	0,49-1,34	0,56-1,50	0,52-1,20	0,50-0,97	0,67-1,27
FXII, U/ml	0,13-0,93	0,11-0,83	0,17-0,81	0,25-1,09	0,39-1,15	0,64-1,29	0,60-1,40	0,34-1,37	0,52-1,64
PK, U/ml	0,18-0,69	0,20-0,76	0,23-0,91	0,41-1,05	0,56-1,16	0,65-1,30	0,66-1,31	0,53-1,45	0,62-1,62
HMWK, U/ml	0,06-1,02	0,16-1,32	0,33-1,21	0,30-1,46	0,36-1,28	0,64-1,32	0,60-1,30	0,63-1,19	0,50-1,36
FXIII-a, U/ml	0,27-1,31	0,44-1,44	0,39-1,47	0,36-1,72	0,46-1,62	0,72-1,43	0,65-1,51	0,57-1,40	0,55-1,55
FXIII-b, U/ml	0,30-1,22	0,32-1,80	0,39-1,73	0,48-1,84	0,50-1,70	0,69-1,56	0,77-1,54	0,60-1,43	0,57-1,37
AT, U/ml	0,39-0,87	0,41-0,93	0,48-1,08	0,73-1,21	0,84-1,24	0,82-1,39	0,90-1,31	0,77-1,32	0,77-1,30
Prot, C, U/ml	0,17-0,53	0,20-0,64	0,21-0,65	0,28-0,80	0,37-0,81	0,40-0,92	0,45-0,93	0,55-1,11	0,70-1,80
Prot, S, U/ml	0,12-0,60	0,22-0,78	0,33-0,93	0,54-1,18	0,55-1,19	0,21-0,69	0,22-0,62	0,26-0,55	0,24-0,62

Tabla II. Valores de referencia pediátricos orientativos para los estudios de coagulación más comunes⁽⁸⁾

Prueba	Rango de normalidad
INR	
<3 meses	0,90-1,60
>3 meses	0,8-1,20
TTPA	
<3 meses	25-45
>3 meses	24-36
Fibrinógeno, g/l	
<3 meses	1,6-4,0
>3 meses	1,9-4,4
FVW:Ag, UI/ml	
Grupo O	0,47-1,39
No grupo O	0,84-1,92
FVW:RCo, UI/ml	
Grupo O	0,38-1,22
No grupo O	0,73-1,81
DD, µg/ml	
<3 días	<2,5
>4 días	<0,5
Tiempo de reptilase, segundos	<20
Tiempo de trombina, segundos	<21

la mitad de los valores adultos), estando especialmente bajos en los recién nacidos pretérminos; las plaquetas, aunque suelen ser normales en cifras, presentan una marcada hiporreactividad; los niveles de FVIII, por el contrario, suelen estar más elevados y los inhibidores naturales suelen estar descendidos. Las diferencias más destacables se recogen de forma resumida en la figura 5.

A pesar de todas las diferencias, los niños sanos tienen una hemostasia equilibrada y no tienen una mayor tendencia al sangrado ni a la trombosis. Sin embargo, cuando los niños enferman, este equilibrio puede perderse, favoreciendo la aparición de fenómenos hemorrágicos o trombóticos según el sentido del desequilibrio.

Tal y como se expone en la tabla I, los valores adultos se alcanzan entre los pocos meses de edad y hasta por encima de los 16 años, para parámetros específicos como el factor de coagulación VII o la proteína C. Esto, unido a la variabilidad inter-laboratorio condicionada por el empleo de distintos reactivos y/o instrumentos de medida, ha condicionado

que el Comité Científico de Estandarización de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH) recomienda que cada laboratorio defina sus propios rangos de normalidad ajustados a la edad del paciente y utilizando sus propias condiciones técnicas.

Métodos de estudio de la hemostasia^(3,4,9-11)

Para aproximarnos al estudio de la coagulación, disponemos de una serie de ensayos que nos permiten conocer qué parte del sistema hemostático puede estar o no afecto. Siguiendo el modelo didáctico anteriormente expuesto, valoraremos estas pruebas de acuerdo a la fase de la hemostasia que correspondan.

Aunque cada centro debe disponer de sus propios valores de referencia, se adjunta en la tabla II, unos rangos de normalidad que pueden ser orientativos para los distintos parámetros que vamos a comentar.

Para facilitar la aplicabilidad de estos estudios en la práctica clínica, los vamos a clasificar en pruebas de primer y segundo nivel en función de su complejidad, disponibilidad y especificidad (aunque los límites de los niveles, como se verá más adelante, dependerán de cada caso particular y de cada centro) (Tabla III).

Estudio de la hemostasia primaria

Estudiaremos los “componentes celulares”, fundamentalmente las plaquetas y el FVW.

Exploración de las plaquetas

Pruebas de primer nivel

- **Hemograma:** en el hemograma se contabiliza el número de plaquetas. Los valores se expresan en plaquetas $\times 10^9/L$ y la cifra normal oscila entre $150-400 \times 10^9/L$, aunque se han descrito cifras inferiores y superiores en sujetos sanos. La vida media es de 8 a 11 días. Un número de plaquetas inferior a $100 \times 10^9/L$ se denomina trombocitopenia y un valor superior a $400 \times 10^9/L$ trombocitosis.

Además del recuento, existen otros parámetros que pueden orientar el diagnóstico de una trombocitopenia, si bien, su utilidad es algo controvertida:

- Volumen plaquetar medio (VPM): es el valor medio del volumen de las plaquetas. Se expresa en fl, siendo normal valores de 9 ± 2 fl. Estará aumentado en presencia de plaquetas jóvenes (trombocitopenia inmune, trombocitopenia en recuperación, etc.) y en algunas trombopatías (síndrome de Bernard-Soulier, May-Hegglin, macrotrombopenia familiar). Estará disminuido de forma característica en el síndrome de Wiskott-Aldrich.
- Índice de dispersión de plaquetas o distribución de tamaño de plaquetas (PDW): se expresa en porcentaje y corresponde a la anisocitosis plaquetar. Los valores normales son: $45 \pm 20\%$. Aumenta en las trombocitopenias en recuperación, en las trombocitosis y en algunas hemopatías.

Tabla III. Resumen de las pruebas de primer y segundo nivel ante un niño con diátesis hemorrágica

	Ensayos
Pruebas de primer nivel	Hemograma y frotis PFA-100®* TP (II, V, VII, X, fibrinógeno) TTPA (V, VIII, IX, X, XI y XII) Test de mezclas* Fibrinógeno*
Pruebas de segundo nivel	Agregometría Citometría de flujo de glicoproteínas de membrana plaquetar Determinación de factores Estudio de FVW Determinación de inhibidores Determinación de anticoagulante lúpico Estudio de la fibrinólisis

*Pueden considerarse pruebas de 2º nivel, según centros y casos.

Tabla IV. Orientación diagnóstica según el tiempo de obturación (PFA100®)

	Patrón A	Patrón B	Patrón C	Patrón D
COL-ADP	– Normal	– Normal	– Prolongado	– Prolongado > 300 segundos
COL-EPI	– Normal	– Prolongado	– Prolongado	– Prolongado > 300 segundos
Orientación diagnóstica	– Normal	– “Aspirin like” – Defectos almacenamiento y/o liberación	– Enfermedad de von Willebrand	– Enfermedad de von Willebrand – Deficiencias graves de glicoproteínas
Considerar	– Si discrepancia patrón-clínica: • Defectos almacenamiento y/o liberación • Enfermedad de VwNormandy • Síndrome de Scott	– Aspirina/ Antiinflamatorios	– Pseudo-von Willebrand – Trombocitopenia/ Anemia – Cirrosis/Uremia	– Trombocitopenia – Anticuerpos – Síndromes mieloproliferativos

Tomado de: Escolar, et al. Diagnóstico de las alteraciones del funcionalismo plaquetario.

- Plaquetocrito (PCT): es el porcentaje del volumen total de las células sanguíneas que ocupan las plaquetas. En condiciones fisiológicas, la cantidad de plaquetas en la sangre se mantiene en un estado de equilibrio por regeneración y eliminación. El rango normal es 0,12-0,36%.
- **Morfología plaquetaria (morfología o frotis de sangre periférica):** la observación al microscopio de las plaquetas corroborará el resultado dado por el autoanalizador, siendo muy útil para identificar agregados plaquetarios no cuantificados correctamente, lo que da lugar a falsas plaquetopenias o pseudotrombocitopenia. El EDTA, presente en el anticoagulante utilizado para las muestras de sangre que se emplean en los analizadores automáticos, puede causar este tipo de aglutinación. En esos casos, la observación al microscopio y la realización del recuento plaquetario en sangre citrada, pueden ayudarnos a determinar la cifra real de plaquetas. La valoración del resto de series en la extensión de sangre periférica puede ayudar también en el estudio de otras causas, como los fenómenos microangiopáticos (se observarán esquistocitos) o las hemopatías malignas.
- **Test de obturación plaquetaria o analizador de la función plaquetaria (PFA-100®):** es una prueba que evalúa de forma global el funcionamiento plaquetario y que prácticamente ha sustituido al clásico tiempo de sangrado o tiempo de hemorragia

(tiempo realizado *in vivo* que consiste en registrar el tiempo en que cesa el sangrado tras haber practicado una incisión). El analizador de función plaquetaria (PFA-100®) es una prueba rápida y sencilla. Mide el tiempo que tarda en obturarse la abertura central de una membrana recubierta con colágeno y ADP (COL-ADP) o colágeno y epinefrina (COL-EPI) al pasar por ella sangre citrada. Los estímulos químicos (COL-ADP y COL-ADP) en presencia de unas condiciones de flujo estandarizadas dan como resultado la adhesión, activación y agregación de las plaquetas, que crearán un tapón plaquetario estable en la apertura. El tiempo necesario para obtener la oclusión completa de la apertura se registra como tiempo de cierre. Los rangos de referencia medias de los niños sanos son muy similares a las de los adultos sanos, pero más largos que los de los recién nacidos sanos y oscilan, entre 85-120 s, para los cartuchos de COL-ADP; y entre 110-160 s, para los de COL-EPI. En la tabla IV, se presentan los distintos patrones obtenidos con esta prueba y la orientación diagnóstica.

Aunque su utilidad como estudio inicial de rutina es controvertida, dada su simplicidad y disponibilidad, en el caso de que la clínica del paciente sugiera un trastorno de la hemostasia primaria (trombopatía o enfermedad de von Willebrand), se puede realizar como una prueba de primer nivel. No obstante, es importante tener en cuenta sus limitaciones en caso de trombocitopenias por debajo de 100

x 10⁹/L y en el caso de ingesta de AINES reciente.

Pruebas de segundo nivel

- **Estudios de agregación plaquetaria:** la agregometría es la técnica clásica para el diagnóstico de las alteraciones de la función plaquetaria. La agregometría óptica es una técnica laboriosa que requiere un personal entrenado para su realización e interpretación. Por ese motivo, se han implementado sistemas semiautomáticos, pero aún se requiere avanzar en su desarrollo para su generalización. En los estudios de agregación, las plaquetas son expuestas a agentes agregantes como: ADP, epinefrina, colágeno o ácido araquidónico. El patrón agregométrico obtenido permitirá clasificar el defecto funcional: déficit o anomalía de las glicoproteínas, defectos de almacenamiento o secreción, ya sea por defectos cuantitativos de los gránulos o alteraciones del metabolismo del ácido araquidónico. Por ejemplo, en el caso de la enfermedad de Glanzman (ausencia del complejo GPIIb-IIIa), la agregación plaquetaria estará disminuida frente a todos los agentes agregantes con respuesta conservada a la ristocetina; o en el caso del síndrome de Bernard-Soulier (plaquetas deficientes en glicoproteínas del complejo GPIb-IX-V), la respuesta a la ristocetina estará ausente, pero la agregación al resto de agonistas plaquetarios estará conservada.
- **Otras pruebas para estudio plaquetario:** citometría de flujo (valora la presencia de las glicoproteínas de membrana), estudio de retracción

del coágulo, microscopía electrónica o de fluorescencia (estudia la morfología plaquetaria y los gránulos de las plaquetas), etc. Todas estas exploraciones son laboriosas y se realizan en exclusivamente en laboratorios altamente especializados.

Estudio de enfermedad de von Willebrand

El FVW es una proteína que participa en la hemostasia primaria, contribuyendo a la adhesión plaquetaria ante un endotelio lesionado. En plasma, es el transportador del factor VIII coagulante. Se realizará el estudio de la enfermedad de von Willebrand (EVW) en presencia de un cuadro hemorrágico sugerente, con un estudio básico de la coagulación (TTPA) también alargado, si bien un test normal no excluiría definitivamente la EVW.

Además de los estudios de TTPA (alargado), FVIII (disminuido) y tiempo de obturación (alargado con epinefrina y/o ADP), contamos con estudios específicos de FVW:

- FVW antigénico (FVW:Ag): mide la cantidad de FVW disponible en circulación.
- FVW cofactor de ristocetina (FVW:RCo): se basa en la capacidad del FVW del plasma de unirse a plaquetas normales en presencia de ristocetina. Estudia la funcionalidad del FVW.
- Estructura multimérica del FVW: es una técnica compleja que se realiza únicamente en laboratorios especializados de coagulopatías congénitas y no es imprescindible para el diagnóstico.

En la tabla V, se recoge la orientación diagnóstica según los resultados de las pruebas.

Estudio de la coagulación

Estudios de primer nivel

- *Tiempo de protrombina (TP)*: esta prueba valora la vía extrínseca y la vía común de la coagulación. Consiste en inducir la coagulación mediante la combinación de: plasma citratado, factor tisular (FT), fosfolípidos y calcio, para posteriormente detectar ópticamente el coágulo formado por el autoanalizador. Estudia la integridad de los factores vitamina

Tabla V. Evaluación de las pruebas de FVW⁽²⁾

	FVIIIc (U/dL)	FVW:Ag	FVW:RCo	RIPA	MAPM
Tipo 1	N o ↓	↓/↓↓	↓	N o ↓	N
Tipo 2				N o ↓	
2A	N o ↓	↓	↓↓/↓↓↓	↓	↓
2B	N o ↓	↓	↓↓	N	↓
2M	N o ↓	↓	↓↓	N	N
2N	↓↓	N (o ↓)	N (o ↓)		N
Tipo 3	1-9	↓↓↓	↓↓↓	↓↓↓	Indetectable

Tomado de: Cervera, et al. *Fisiopatología y trastornos de la coagulación hereditarios más frecuentes*. N: normal. RIPA: agregación plaquetaria inducida por ristocetina. MAPM: multímeros de alto peso molecular

K dependientes (II, VII, IX y X), el V y fibrinógeno, y se utiliza para monitorizar el tratamiento con antagonistas de la vitamina K. Los resultados se suelen proporcionar como segundos y porcentaje de la actividad (%). Este tiempo también se emplea para el control del tratamiento anticoagulante oral, expresado como INR (razón normalizada internacional), para lo que se tiene en cuenta el índice de sensibilidad internacional (ISI) de cada reactivo: $INR = (TP\ paciente / TP\ normal)^{ISI}$.

- *Tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA)*: esta prueba sirve para monitorizar los niveles de factores de la coagulación de la vía extrínseca y común, así como fármacos antitrombóticos, tipo heparinas e inhibidores directos de la trombina, y detección de anticoagulante lúpico. Será la prueba principal para el despistaje inicial de pacientes hemofílicos (déficit de factor VIII o IX). Se utiliza como reactivo un activador compuesto por fosfolípidos (tromboplastina parcial, de ahí el nombre) y una sustancia cargada negativamente como caolín/sílica, que activa la fase de contacto y la generación del factor XIIa. El TTPA es sensible a las deficiencias de los factores II, V, VIII, IX, X, XI, XII y fibrinógeno. Es menos sensible que el TP a deficiencias dentro de la vía común (p. ej.: II, V, y fibrinógeno) y no se ve afectado por alteraciones en los factores VII y XIII. Por el contrario, aunque los niveles altos de un solo factor (p. ej.: factor VIII) pueden acortar el TTPA, sigue siendo controvertido si existe una asociación

entre un TTPA acortado y un estado de hipercoagulabilidad.

Si bien, el PT y el TTPA proporcionan una evaluación general de la formación de coágulos, no proporcionan información sobre la reticulación de la fibrina o la disolución del coágulo y, por lo tanto, serán insensibles a las anomalías de la función del factor XIII o la fibrinólisis anormal, que tendrán que estudiarse de forma independiente.

- *Fibrinógeno*: la mayoría de los laboratorios miden el fibrinógeno funcional con el método de Clauss, basado en la coagulación de un plasma citratado tras la adición de una concentración elevada de trombina. El autoanalizador proporciona los resultados directamente que se expresan en mg/dL. De forma menos habitual, también se pueden determinar los niveles de fibrinógeno mediante técnicas inmunológicas, de utilidad para el despistaje de disfibrinogemias. En la mayoría de los casos de trastornos del fibrinógeno clínicamente significativos, tanto el TP como el TTPA se prolongan, por lo que, en ocasiones, esta prueba se omite en los cribados iniciales. No obstante, es importante recordar que esta prueba es más sensible que el TP / TTPA para detectar trastornos del fibrinógeno, por lo que nosotros sí la recomendamos de manera habitual.
- *Test de mezclas*: aunque es una prueba que no se realiza de forma rutinaria en algunos laboratorios, es una prueba relativamente sencilla de realizar y que puede aportar mucha información acerca de la etiología de las alteraciones del laboratorio

que podemos encontrar. En nuestro laboratorio, se solicita y realiza cuando alguno de los tiempos anteriormente descritos (TP o TTPA) resulta prolongado. Se realiza incubando el plasma del paciente con plasma normal (generalmente a una concentración 1:1) a 37°C durante 30 minutos. En la muestra resultante, se determina de nuevo el TTPA o el TP. Si se ha corregido tras la incubación, sugiere déficit de alguno de los factores de la coagulación evaluados con esa prueba. Si persiste la alteración tras la incubación, es posible que exista un inhibidor.

Pruebas de segundo nivel

- **Dosificación de factores:** se solicitará la determinación de los factores de coagulación cuando algunas de las pruebas anteriormente descritas sugieran la deficiencia de uno o varios de ellos. Es importante conocer los factores que estudian cada una de las pruebas globales, para poder dirigir el estudio de la forma más rentable posible.

En la tabla I, se recogen los valores de referencia de los distintos factores según la edad. Se puede apreciar que, mientras algunos factores como el FV o el FVIII se mantienen estables durante prácticamente todo el desarrollo, otros factores tienen niveles muy diferentes al valor normal del adulto. Es importante conocer estos cambios y repetir las determinaciones en aquellos niños que presenten déficits leves de algún factor, ya que es posible que no estemos ante déficits reales, sino ante variaciones fisiológicas del desarrollo.

- **Tiempo de trombina/tiempo de reptilasa:** mide el tiempo de formación de fibrina en presencia de trombina humana o bobina. Esta prueba se emplea para la evaluación de la hemostasia en pacientes que reciben tratamiento anticoagulante (heparina o inhibidores de la trombina), deficiencias congénitas o adquiridas en la formación y polimerización de la fibrina, y paraproteinemias y disfibrinogenemias.

Dado que esta prueba es sensible a la presencia de heparina en la muestra y a niveles reducidos de fibrinógeno, en caso de duda, se puede emplear el tiempo de reptilasa, cuya normalidad

confirma la presencia de heparina, mientras que el alargamiento indica alteraciones del fibrinógeno. La *reptilasa* es un enzima similar a la trombina, pero procedente de veneno de serpiente.

- **Detección y cuantificación de inhibidores en hemostasia:** los inhibidores de la hemostasia son inmunoglobulinas que interfieren en la coagulación. Se pueden distinguir 2 clases de inhibidores:
 - Anticoagulante lúpico: prolonga los tiempos de coagulación y suele asociarse con trombosis en adultos. En el paciente pediátrico estos inhibidores suelen ser transitorios y asintomáticos, en el seno de procesos infecciosos. Lo detectaremos ante TTPA prolongados que no corrigen tras la adición de plasma normal.
 - Inhibidores específicos de factores concretos de la coagulación, cuya presencia se asocia generalmente a hemorragias. Aunque el más frecuente es contra el factor VIII, también se han descrito inhibidores contra el factor V, XI XII, XIII, vitamina K dependientes y FVW. La prueba de cribado es el test de mezclas y la cuantificación de los mismos se realiza mediante estudios funcionales. Se basan en el descenso de la actividad del factor correspondiente tras incubación del plasma problema con plasma normal. Los resultados se expresan en unidades Bethesda:

1 unidad Bethesda es la cantidad de inhibidor que resulta en un 50% de la actividad residual.

Métodos de estudio de fibrinolisis

Dímero D (DD): el DD es el resultado de la degradación de la fibrina polimerizada por acción de la plasmina. Existen múltiples métodos disponibles para su realización, teniendo cada ensayo rangos de referencia diferentes. El punto de corte habitual para sujetos sanos es de 0,5 µg/ml (500 ng/ml). Su principal utilidad reside en el elevado valor predictivo negativo que presenta en casos de sospecha de tromboembolismo venoso. Sin embargo, es importante recordar que sus niveles aumentan en múltiples circunstancias protrombóticas: CID, inflamación, malignidad, traumatismo, embarazo, cirugía, enfermedad hepática, patologías cardíacas, edad, etc. Por el contrario, encontraremos valores disminuidos de DD en pacientes con tratamiento anticoagulante (eficacia del tratamiento) y en sujetos con deficiencias de factor XIII (presentan alteración de la polimerización de la fibrina).

Aunque disponemos de los ensayos necesarios para poder estudiar la fibrinólisis en mayor profundidad (determinación de plasminógeno, et-PA, α-2 anti-plasmina, PAI1, TAFI, etc.), al tratarse de patologías tan poco frecuentes y que solo se estudian en laboratorios especializados, no profundizaremos en su análisis.

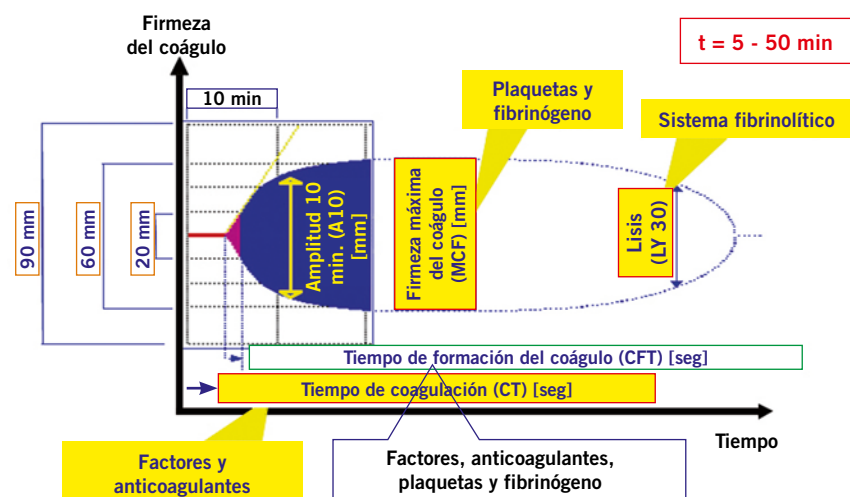


Figura 6. Perfil de coagulación obtenido con test viscoelásticos (ROTEM). En esta figura se puede observar, tanto el trazado del tromboelastograma como todos los parámetros que de él podemos obtener.

Pruebas globales de hemostasia

Tromboelastometría: es un método para medir las propiedades viscoelásticas durante la formación de un coágulo de sangre y puede ayudar a mejorar el pronóstico de los pacientes, guiando la terapia hemostática y evitando transfusiones innecesarias, sobre todo, en situaciones de hemorragia masiva o cirugías de elevado riesgo hemorrágico. El tromboelastómetro (ROTEM) proporciona curvas sobre el inicio, la firmeza del coágulo y la lisis, de forma rápida (Fig. 6). Estas pruebas pueden ser de interés en población pediátrica, para decidir sobre la administración de hemoderivados en hemorragia masiva secundaria a trauma o cirugía cardiaca, por ejemplo⁽¹²⁾.

Pruebas de laboratorio útiles para el control y monitorización de fármacos anticoagulantes

Las pruebas de valoración de la hemostasia secundaria sirven también para monitorizar la terapia anticoagulante empleada en el tratamiento de la trombosis arterial y venosa. Dada la gran variabilidad de fármacos anticoagulantes disponibles en la actualidad, se resumen a continuación, los test más empleados para su control.

- **Monitorización del tratamiento con heparina no fraccionada:** el TTPA, al explorar la vía intrínseca, es la prueba de elección para su monitorización. Se expresa como ratio en comparación a un TTPA normal y el rango terapéutico comprende 1,5-2,5.
- **Monitorización del tratamiento con heparina de bajo peso molecular (HBPM):** se emplea la determinación de la actividad anti-Xa (Anti-Xa). Debe determinarse a las 4-6 h tras la administración de la HBPM. Los niveles terapéuticos oscilan entre 0,5-1 U/mL.
- **Monitorización del tratamiento con antivitaminas K:** se emplea el TP, expresado en forma de ratio normalizado o INR. Los valores terapéuticos se encuentran entre 2-3 (en pacientes

con válvulas mecánicas el rango es mayor, 2,5-3,5).

- **Monitorización de los anticoagulantes orales directos:**
 - Inhibidores del factor Xa (rivaroxabán, apixabán y edoxabán): se empleará la actividad anti-Xa utilizando los calibradores adecuados.
 - Inhibidores directos de la trombina (dabigatran): el TTPA es útil como medida cualitativa de la presencia de dabigatrán, pero no sirve para su cuantificación. Para ello utilizaremos: tiempo de trombina diluido o el tiempo de ecarina, ambas variaciones del tiempo de trombina.

Variables preanalíticas a considerar en el paciente pediátrico^(9,11)

Las pruebas de hemostasia son particularmente susceptibles a la fase preanalítica, ya que multitud de elementos pueden alterar sus resultados. A continuación, se exponen algunas recomendaciones para evitar errores:

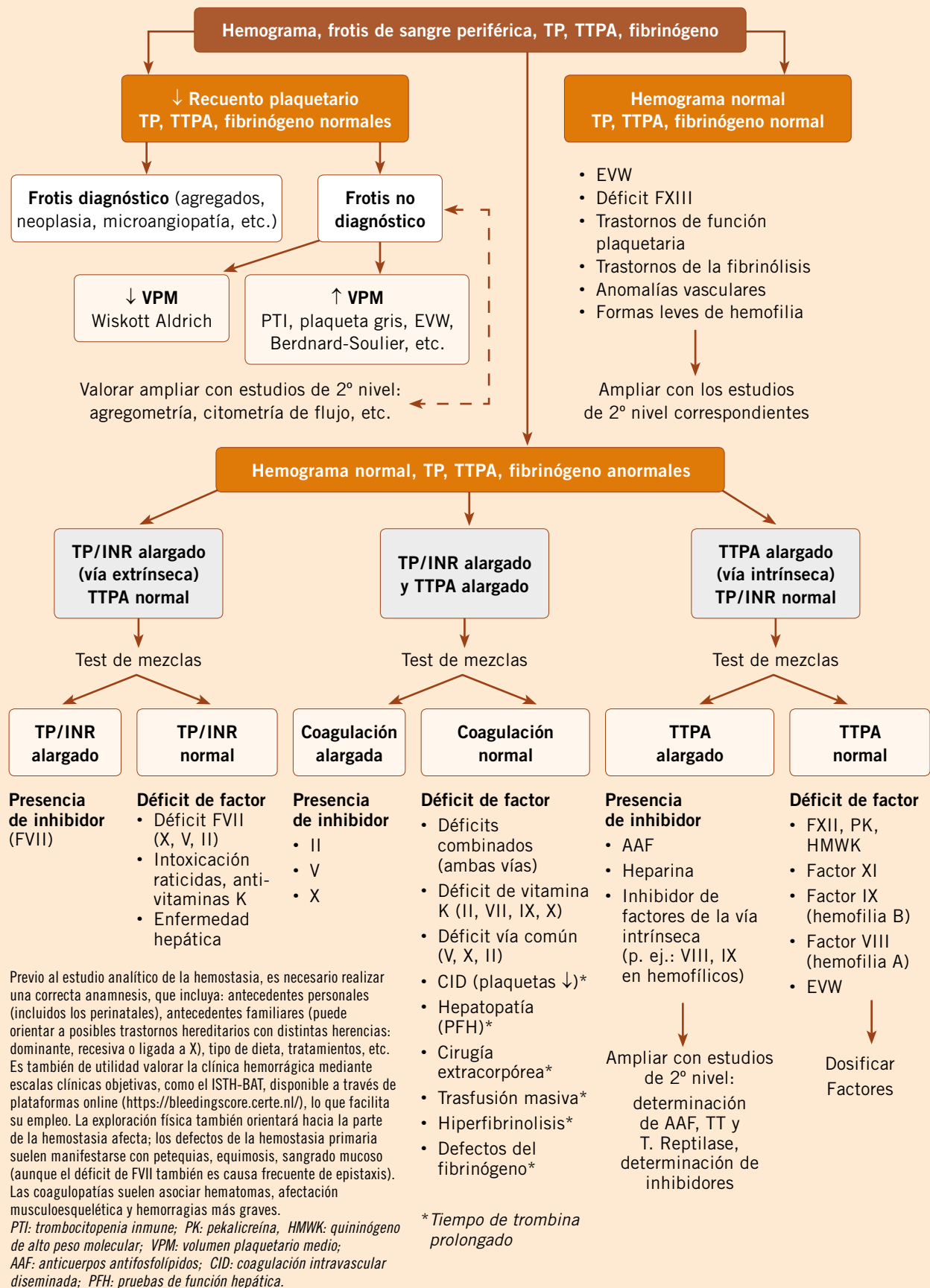
- Se aconseja la extracción de muestra en ayunas de 4 h.
- No se debe tomar ningún medicamento que afecte la función plaquetaria el día de la prueba. En el caso de la aspirina y los AINEs, se deben evitar, al menos, 1 semana.
- Se desaconseja fumar, ingerir caféina, tomar remedios a base de hierbas o ajos e ingerir alcohol, antes de las pruebas.
- La sangre debe obtenerse mediante punción venosa directa realizada por personal experimentado, utilizando preferiblemente agujas de calibre 19 a 21G (las muestras obtenidas de accesos venosos permanentes pueden estar contaminadas con heparina o líquidos intravenosos lo que falseará los resultados).
- Se deben desechar los primeros 1-2 ml y muestras con hemólisis o coágulos visibles.
- Se debe emplear sangre citratada (una proporción citrato por nueve de sangre; proporciones distintas pueden alargar falsamente los resultados, por exceso de anticoagulante o provocar la coagulación de la muestra, por defecto).

- La sangre extraída debe mezclarse suavemente mediante inversión (3-4 veces), enviarse al laboratorio sin demora (evitando tubos neumáticos) y analizarse dentro de las 2 horas posteriores a la extracción, o en las 4 horas siguientes si se mantiene fría. Las muestras de plasma deben congelarse si no se analizan en ese plazo.
- Los resultados de coagulación se ven afectados por poliglobulias (ocasionará una reducción en la proporción del citrato) y el PFA-100 por la trombocitopenia y el hematocrito bajo.

Bibliografía

1. Van Ommen CH, Sol JJ. Developmental Hemostasis and Management of Central Venous Catheter Thrombosis in Neonates. *Semin Thromb Hemost.* 2016; 42: 752-9.
2. Cervera Bravo A, Álvarez Román MT. Fisiopatología y trastornos de la coagulación hereditarios más frecuentes. *Pediatr Integr.* 2016; 5: 318-30.
3. Jiménez Yuste V. Atlas de hemofilia. Salermo: Momento Médico; 2013.
4. González Porras J, Páramo Fernández JA, Mateo Arranz J. Hemostasia y trombosis. Manual práctico. Arán Ediciones; 2018.
5. Delabranche X, Helms J, Meziani F. Immuno-haemostasis: a new view on haemostasis during sepsis. *Ann Intensive Care.* 2017; 7: 117.
6. Toulon P. Developmental hemostasis: laboratory and clinical implications. *Int J Lab Hematol.* 2016; 38: 66-77.
7. Lippi G, Franchini M, Montagnana M, Guidi GC. Coagulation testing in pediatric patients: The young are not just miniature adults. *Semin Thromb Hemost.* 2007; 33: 816-20.
8. Breakey VR. Reference Ranges for Common Tests of Bleeding and Clotting. In: *SickKids Handbook of Pediatric Thrombosis and Hemostasis.* 2013. p. 232-4.
9. Melo Valls M, Murciano Carrillo T. Interpretación del hemograma y pruebas de coagulación. *Pediatr Integr.* 2012; XVI(5): 413. e1-413.e6.
10. Revel-Vilk S. Clinical and laboratory assessment of the bleeding pediatric patient. *Semin Thromb Hemost.* 2011; 37: 756-62.
11. O'Brien S, Mahoney D. Approach to the child with bleeding symptoms. UpToDate. Versión 2021. Actualizado el 19/09/2019. Consultado: abril 2021. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-child-with-bleeding-symptoms>.
12. Cunningham AJ, Condrón M, Schreiber MA, Azarow K, Hamilton NA, Downie K, et al. Rotational thromboelastometry predicts transfusion and disability in pediatric trauma. *J Trauma Acute Care Surg.* 2020; 88: 134-40.

Algoritmo. Estudio del paciente pediátrico con síntomas hemorrágicos





El Rincón del Residente



caso clínico interactivo
www.sepeap.org

Coordinadores: M. García Boyano*, S. Criado Camargo*,
R. Vila de Frutos**, L. García Espinosa*

*Residentes de Pediatría del Hospital Universitario Infantil La Paz. Madrid.

**Residente de Pediatría del Hospital Universitario Infantil Niño Jesús. 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 MIR. Haz tu diagnóstico

Erupción cutánea de inicio simultáneo en dos hermanos

M. López de Viñaspre Vera-Fajardo*,
V. Fernández Cabo*, C. López Fernández**,
L. Fernández Calderón**

*Médico Residente de Pediatría. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander.

**Médico Adjunto de Pediatría. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander



Resumen

Se presenta el caso de dos hermanos de 2 y 6 años, que acuden a nuestro Servicio de Urgencias por erupción en cara y tronco de aparición reciente y simultánea.

Se plantea el posible diagnóstico diferencial y se comenta la patología identificada y el manejo realizado.

Abstract

The case report of two brothers aged 2 and 6 years old who come to the emergency department after presenting a recent and simultaneous rash localized in face and trunk, is presented. The possible differential diagnosis is considered and the condition and its management are discussed.

Caso clínico

Acuden a Urgencias pediátricas dos hermanos de 2 y 6 años por aparición reciente y de forma súbita de una erupción cutánea pruriginosa consistente en rubor facial, cervical y en parte superior del tronco. No presentan: fiebre, sintomatología respiratoria, digestiva, ni otra clínica acompañante. La madre comenta que la erupción se ha iniciado de forma repentina 30 minutos después de comer un guiso de pescado. Niegan: proceso infeccioso previo y/o reciente, contacto con animales, ingesta medicamentosa u otras sustancias potencialmente tóxicas.

Antecedentes personales

Están correctamente vacunados y no presentan alergias alimentarias ni medicamentosas conocidas. Niegan enfermedades previas de interés, salvo dermatitis atópica leve el hermano de menor edad.

Exploración física

Ambos pacientes presentan un triángulo de evaluación pediátrica estable, con buen estado general y constantes normales, incluida saturación de oxígeno por pulsioximetría



Figura 1. Erupción cutánea en paciente de 2 años.



Figura 2. Erupción cutánea en paciente de 6 años.

y tensión arterial. En el paciente de dos años, destaca un exantema macular eritematoso pruriginoso, que blanquea a la digitopresión, de distribución facial en: ambas mejillas, región perioral, vértice nasal, región frontal (Fig. 1), cervical anterior y en parte superior del tronco, con alguna lesión de rascado y sin signos de sobreinfección. El hermano de mayor edad presenta un exantema de similares características en: cara, cuello y tórax superior, asociado a aumento de temperatura local, con rubor facial en ambas mejillas (Fig. 2).

Ninguno de ellos presenta angioedema, signos externos de dificultad respiratoria ni alteraciones en la auscultación cardiopulmonar. El resto de la exploración física es anodina.

1. Con los datos disponibles hasta el momento, ¿cuál de las siguientes preguntas le parece relevante para establecer un diagnóstico de sospecha?
 - a. Tipo de pescado ingerido, así como su conservación previa.
 - b. Episodios previos similares tras ingesta de pescado.
 - c. Tiempo transcurrido entre la ingesta y el inicio de los síntomas.
 - d. Afectación de otros comensales.
 - e. Todas las anteriores.
2. Al reinterrogar a la madre, refiere que el guiso contenía atún blanco que fue comprado en las 24 horas pre-

vias en un supermercado y conservado en el frigorífico del domicilio hasta el momento de su preparación. Nos cuenta además que el padre de los niños, que también comió dicho guiso, simultáneamente, ha iniciado clínica cutánea consistente en enrojecimiento facial, cervical y de parte superior del tronco, asociando sensación de calor intenso y disnea; motivo por el que en el momento actual, está siendo atendido en el servicio de Urgencias del mismo hospital. Con la sospecha diagnóstica actual, ¿qué pruebas complementarias de primer nivel realizaría inicialmente?

- a. Hemograma, ionograma y función renal.
 - b. *Prick-test*.
 - c. IgE específica sérica.
 - d. Triptasa sérica a las 1-2 horas desde el inicio de la sintomatología.
 - e. No realizaría ninguna prueba complementaria.
3. Según su sospecha clínica, ¿cuál de los siguientes tratamientos le parece el más indicado?
 - a. Adrenalina intramuscular o intravenosa.
 - b. Fluidoterapia intravenosa.
 - c. Hidrocortisona oral.
 - d. Dexclorfeniramina oral.
 - e. Salbutamol inhalado.



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".

Respuestas correctas

Pregunta 1.

Respuesta correcta: e. Todas las anteriores.

Comentario

Ante este cuadro clínico, caracterizado por sintomatología cutánea que se inicia de forma brusca tras ingesta de pescado azul y que afecta a varios comensales, debemos establecer como principal diagnóstico de sospecha la escombroidosis, que es la intoxicación por histamina que se produce tras la ingesta de pescado azul contaminado por una mala conservación de este, habitualmente a temperaturas superiores a 4°C⁽¹⁻⁴⁾. Se ha asociado frecuentemente al consumo de pescados de la familia *Scombroidae* y *Scomberesocidae* como son: atún, caballa y bonito; habiéndose descrito también casos tras ingesta de: anchoas, pez limón, pez espada, arenques, salmón, trucha y queso suizo⁽¹⁻⁴⁾.

Una anamnesis minuciosa nos permitirá, en la mayoría de los casos, establecer el diagnóstico de sospecha. En nuestro caso clínico, todas las preguntas son relevantes para completar la anamnesis; ya que, conocer el tipo de pescado implicado y su proceso de conservación, el tiempo transcurrido entre la ingesta y el inicio de los síntomas (habitualmente pocos minutos), la afectación de otros comensales y la ausencia de episodios previos similares tras consumo de pescado, nos permite plantear la escombroidosis como principal diagnóstico de sospecha frente a otras entidades, como son las reacciones alérgicas alimentarias.

Pregunta 2.

Respuesta correcta: e. No realizaría ninguna prueba complementaria.

Comentario

El diagnóstico de la escombroidosis es principalmente clínico a partir de una anamnesis y exploración física completas⁽¹⁻⁴⁾. A pesar de que las pruebas complementarias no son necesarias generalmente, puede ayudar a confirmar el diagnóstico, la medición de los niveles de histamina en el pescado responsable, si se dispone del mismo, y/o la medición de niveles plasmáticos de histamina en el paciente^(1,2,4). No existe ninguna alteración característica en el hemograma ni el ionograma. Por último, si existe alta sospecha de alergia alimentaria, puede determinarse la triptasa sérica, IgE específica o realizar un *Prick-test*^(2,4).

En nuestro caso, la correcta anamnesis permitió realizar el diagnóstico clínico sin precisar pruebas complementarias.

Pregunta 3.

Respuesta correcta: d. Dexclorfeniramina oral.

Comentario

En las formas leves como las que se exponen en este caso clínico, el único tratamiento eficaz es la administración precoz de antihistamínicos anti-H1 vía oral, reservándose otros tratamientos como: fluidoterapia intravenosa, adrenalina, corticoides sistémicos y/o salbutamol, para los casos graves⁽¹⁻⁴⁾.

Evolución

Ambos pacientes reciben tratamiento con dexclorfeniramina vía oral durante 48 horas, presentando buena evolución clínica, con resolución de los síntomas en las primeras horas.

Discusión

La escombroidosis o “síndrome de intoxicación histamínica” es una causa frecuente de intoxicación alimentaria y, a menudo, infradiagnosticada. Se debe a la mala conservación del pescado (habitualmente, a temperaturas superiores a 4°C), que favorece el crecimiento de diferentes bacterias y la conversión de la histidina presente en la carne del pescado azul a histamina mediante la acción de enzimas bacterianas (histidina decarboxilasa)⁽¹⁻⁴⁾. Los niveles tóxicos de histamina pueden acumularse tras 2-3 horas en el pescado almacenado a una temperatura de 20°C o más⁽¹⁾. Las bacterias responsables son mayoritariamente *Escherichia coli*, especies de *Vibrio* halófilas, *Proteus*, algunas especies de *Klebsiella*, *Clostridium*, *Salmonella* y *Shigella*⁽¹⁾.

Su incidencia no es bien conocida, en Europa las estimaciones varían de 2 a 5 brotes por cada millón de personas al año⁽¹⁾. Es más frecuente en aquellos países con poca infraestructura para la conservación y almacenamiento de alimentos, mientras que en los países más desarrollados, se asocia principalmente al consumo de pescado procedente de pesca recreativa^(1,4).

La clínica aparece de minutos a horas tras la ingesta (generalmente en la primera hora) y, típicamente, se presenta en grupos de comensales^(1,4). Los síntomas suelen iniciarse con sensación de hormigueo en la lengua, que puede estar asociada a sabor metálico o picante del pescado ingerido. Progresivamente, aparece *flushing* que afecta a la cabeza y el cuello, con sensación de quemazón, y un *rash* eritemato-urticario en la cara y en el tronco superior que va descendiendo⁽¹⁻⁴⁾. También son frecuentes la sensación de ardor, prurito o edema peribucal y otros síntomas como: dolor abdominal, vómitos, cefalea o palpitaciones. Generalmente, los síntomas suelen ser leves y de curso benigno, con remisión en 12-48 horas en ausencia de tratamiento^(2,4). Sin embargo, se han descrito casos graves con hipotensión, *shock* distributivo, distrés respiratorio y arritmias cardíacas, especialmente si existen comorbilidades asociadas, como asma o enfermedad cardíaca^(1,2,4). Los pacientes en tratamiento con isoniácida o inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) son más vulnerables a la intoxicación histamínica, pudiendo cursar con síntomas más graves y prolongados, debido a que dichos fármacos inhiben el metabolismo de la histamina. Por el contrario, los pacientes en tratamiento crónico con antihistamínicos se encuentran en cierto modo protegidos⁽²⁾.

Ante sospecha de escombroidosis, una anamnesis detallada será suficiente en la mayoría de los casos, para establecer el diagnóstico, no estando indicada la realización de pruebas complementarias de forma rutinaria⁽¹⁻⁴⁾. El diagnóstico definitivo se basaría en la medición de los niveles de histamina en el pescado implicado, considerándose tóxicos los niveles superiores a 100 mg/kg^(2,4). Además, podría resultar útil la determinación de histamina plasmática y/o urinaria en el paciente, siendo sugestivos de intoxicación los

niveles entre 2 y 4 veces superiores a la normalidad en las primeras 24 horas⁽²⁾.

El principal diagnóstico diferencial es la reacción alérgica al pescado ingerido, siendo clave la afectación simultánea de varios comensales⁽¹⁻⁴⁾. También se debe descartar la toxigenación por enterotoxina estafilocócica, que suele cursar con fiebre y no presenta *flushing* ni *rash*⁽⁴⁾.

En cuanto al tratamiento, muchas veces no es necesario, dado el curso benigno y autolimitado del cuadro⁽¹⁻⁴⁾. La única terapia eficaz es la administración precoz de antihistamínicos, preferentemente anti-H1 por vía oral⁽¹⁻⁴⁾, optando por la vía endovenosa en caso de síntomas graves o intolerancia oral^(2,3). Además, puede asociarse un antihistamínico anti-H2 en aquellos pacientes con síntomas moderados que no mejoran con el antihistamínico-H1⁽²⁻⁴⁾. Una vez instaurado el tratamiento, los síntomas suelen resolverse en las primeras 6-8 horas^(2,3). Sin embargo, aunque no exista evidencia científica específica, se recomienda mantener el tratamiento antihistamínico durante 1-2 días, para prevenir la recurrencia de los síntomas causados por la absorción continua de la toxina en el tracto gastrointestinal^(1,4).

Los casos graves son muy infrecuentes y deben manejarse con fluidoterapia intravenosa, valorando el uso de adrenalina, corticoides sistémicos y/o salbutamol si asocian broncoespasmo⁽²⁻⁴⁾.

La prevención consiste en una adecuada conservación del pescado, con una rápida refrigeración y conservación a una

temperatura <0°C, que evita el sobrecrecimiento bacteriano y la activación de la histidina descarboxilasa⁽²⁾. Es importante saber que la histamina es termoestable y criostable, de modo que resiste al congelado, cocinado y/o enlatado del pescado ya contaminado^(1,2). Por último, cabe destacar que los brotes de escombroidosis deben ser notificados al Departamento de Sanidad⁽¹⁻⁴⁾.

Palabras clave

Escombroidosis; Intoxicación alimentaria; Histamina; Pescado; Exantema.
Scombroid poisoning; Foodborne disease; Histamine; Fish; Exanthema.

Bibliografía

1. Carretero Ares JL, Cueva Oliver B, González Delgado P, Rigo Medrano V, Fernández Sánchez FJ. Escombroidosis. Un tipo de intoxicación alimentaria, no una alergia. FMC. 2017; 24: 240-6.
2. Guergué-Díaz de Cerio O, Barrutia-Borque A, Gardeazabal-García J. Escombroidosis: abordaje práctico. Act Dermosifiliogr. 2016; 107: 567-71.
3. Feng C, Teuber S, Gershwin ME. Histamine (Scombroid) Fish Poisoning: a Comprehensive Review. Clin Rev Allergy Immunol. 2016; 50: 64-69.
4. Marcus E. Scombroid (histamine) poisoning. En: UpToDate (en línea) (consultado el 24 de septiembre de 2020). Disponible en: [https://www.uptodate.com/contents/histamine-\(scombroid\)-fish-poisoning](https://www.uptodate.com/contents/histamine-(scombroid)-fish-poisoning).



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”.

Caso clínico MIR. Haz tu diagnóstico

Mi hijo se cae



caso clínico interactivo
www.sepeap.org

J.M. Blanco Borreguero*, M.A. Áviles
Tirado**, Á. Periañez Vasco**,
Y. López Becerra*

*Residente de Pediatría Hospital Universitario de Valme. Sevilla.

**Médico adjunto del Servicio de Pediatría Hospital
Universitario de Valme. Sevilla



Resumen

Las crisis de origen epiléptico son un motivo relativamente frecuente de consulta en Urgencias. La heterogeneidad clínica así como la diversidad etiológica de esta entidad, hace que en muchas ocasiones no sea fácil hacer una correcta aproximación diagnóstica. Presentamos el caso de un paciente con antecedentes de trastorno de espectro autista, discapacidad intelectual y crisis epilépticas, que consulta por caídas en las últimas semanas.

Abstract

Seizures of epileptic origin are a relatively frequent reason for consultation in the Emergency Department. The clinical heterogeneity as well as the etiological diversity of this entity makes it difficult to make a correct diagnostic approach on many occasions. The case of a patient with a history of autism spectrum disorder, intellectual disability and epileptic seizures, who consulted for falls in the previous weeks, is presented

Caso clínico

Niño de 11 años que acude al servicio de Urgencias por episodios de pérdida brusca del tono que le provoca caídas desde hace un mes. Comenta 3-4 episodios diarios de escasos segundos de duración sin pérdida de conciencia ni movimientos anormales asociados, con recuperación espontánea. Algunos de ellos le han causado lesiones en rodillas y cabeza. Además, desde hace unos meses, los padres comentan cambio conductual, lo notan más irritable, con menor capacidad para concentrarse.

No habían consultado previamente por la situación epidemiológica de pandemia.

Antecedentes familiares

Como antecedentes familiares, destacan tío materno con retraso cognitivo, 2 tías maternas y abuelo materno con epilepsia (según refieren, no se encuentran informes médicos concluyentes).

Antecedentes personales

Como antecedentes personales, destaca seguimiento en centro de atención infantil temprana (CAIT) y unidad de salud mental infanto-juvenil desde los 2 años, por retraso psicomotor y trastorno del espectro autista (Cariotipo, X Frágil, CGH arrays y perfil metabólico normales, con RM a

los 2 años, con estructura vascular prominente en ventrículo lateral izquierdo sin significación clínica clara).

A los 9 años, primer ingreso hospitalario por crisis generalizada tónica con EEG normal y, posteriormente, a los 10 años por crisis similares, detectándose en el EEG una punta onda generalizada de gran amplitud y escasa duración, iniciándose tratamiento con ácido valproico con aparente mejoría.

Exploración

TEP (triángulo de evaluación pediátrica) estable. Glasgow 15 pts. Bipedestación conservada y deambula con marcha lenta y algo inestable, que la madre refiere como habitual. Bradipsíquico y bradilálico. Resto normal. Durante la exploración presenta, encontrándose en bipedestación, episodio brusco de pérdida de tono postural con caída al suelo que cesa en escasos segundos, sin otros síntomas asociados.

A su vez, se constatan varias crisis de mirada fija de 4-6 segundos de duración que la madre comenta que presenta de manera cotidiana sin “haberle dado importancia, dado que lo hace desde hace mucho tiempo”.

1. ¿De las siguientes, ¿qué prueba diagnóstica pediría en primer lugar?

- TAC craneal.
- Punción lumbar.

- c. Electroencefalograma (EEG).
 d. No necesita pruebas.
 e. b y c son verdaderas.
2. Las crisis atónicas en nuestro paciente, teniendo en cuenta las crisis tónicas previas asociando un EEG con punta ondas generalizadas lentas, ¿en qué síndrome eléctrico y clínico nos debería hacer pensar?
- a. Síndrome de West.
 b. Síndrome de Landau Kleffner.
 c. Epilepsia rolándica benigna de la infancia.
 d. Síndrome de Lennox-Gastaut.
 e. Síndrome de Rasmussen.
3. ¿Cuál sería su actitud en el momento agudo?
- a. Asociar otro fármaco antiepiléptico (FAE) vía oral.
 b. Solicitar niveles de ácido valproico.
 c. Iniciar perfusión intravenosa de ácido valproico.
 d. Quitar el ácido valproico y empezar con otro FAE.
 e. b y c son correctas.
4. Tras varios meses de cambios en el tratamiento con FAEs, no se consigue el control de las crisis ni evidente mejoría clínica, ¿qué opción terapéutica podríamos plantear?
- a. Retirar todos los antiepilépticos, dado el efecto paradójico que están provocando.
 b. Valorar tanda de corticoterapia oral/ ACTH durante varios meses.
 c. Nueva derivación a consulta de Neurocirugía para valoración de cirugía paliativa, como el neuro-estimulador del nervio vago.
 d. Continuar sin cambios, dado que ya se conoce la refractariedad del síndrome y las escasas posibilidades de mejoría.
 e. b y c son correctas.



Questionario 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".

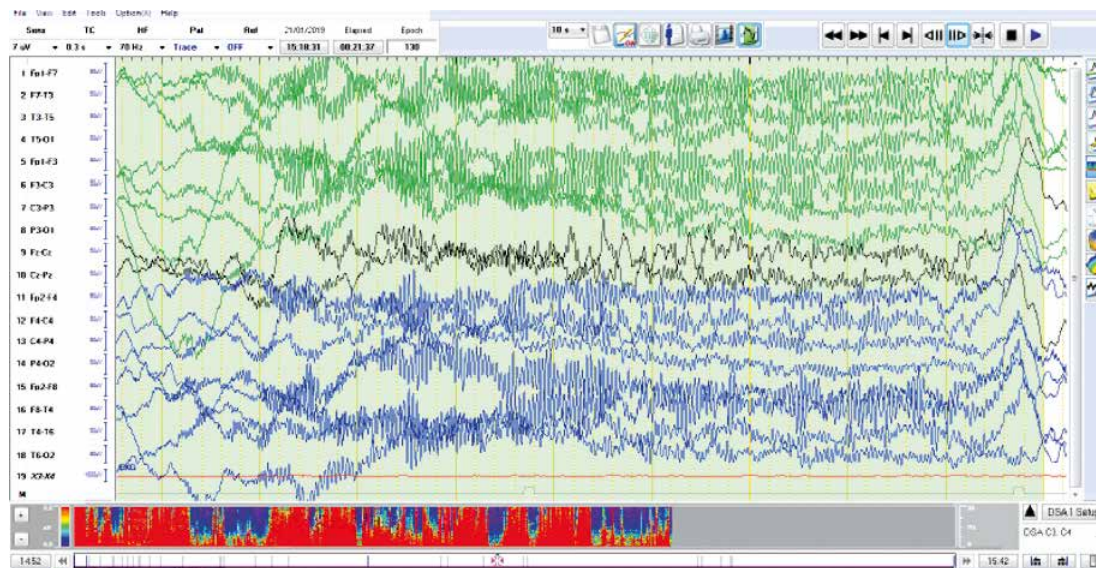


Figura 1. EEG al diagnóstico. Descargas prácticamente continuas de polipunta y punta onda 2-2,5 Hz, con variaciones de morfología a lo largo del trazado.

Respuestas correctas

Pregunta 1.

Respuesta correcta: c. Electroencefalograma (EEG).

Comentario

De las opciones propuestas, en primer lugar, realizaríamos un EEG basal. Nos encontramos ante un paciente epiléptico conocido con EEG patológicos previos, por lo que es importante ver si el cambio en la semiología de las crisis se correlaciona con un cambio en la actividad cerebral de nuestro paciente.

Pregunta 2.

Respuesta correcta: d. Síndrome de Lennox-Gastaut.

Comentario

- El síndrome de West suele empezar antes de los 12 meses, caracterizándose por espasmos en flexión (contracciones tónicas bilaterales bruscas de 1 segundo de duración, frecuentemente simétricas que afectan a cabeza, tronco y extremidades superiores), con un patrón típico en el EEG de trazado errático y desorganizado, conocido como hip-sarritmia.
- El síndrome de Landau-Kleffner consiste en una afasia adquirida, en la que primero se afecta la capacidad de comprender y, posteriormente, el lenguaje expresivo. El EEG muestra puntas centro temporales bilaterales, temporales posteriores y parietooccipitales en vigilia, que se tornan más difusas y generalizadas durante el sueño no REM.
- La epilepsia rolándica benigna aparece entre los 0-14 años de edad, suele caracterizarse por crisis de contracciones hemifaciales clónicas o tónicas, que provocan una desviación sostenida de la comisura bucal hacia un lado, predominantemente durante el sueño o justo al despertar. El EEG muestra puntas en regiones temporales.
- En el síndrome de Lennox Gastaut, encontramos crisis polimorfas de semiología variada (tónicas, ausencias atípicas, crisis atónicas y mioclonías). Se acompaña de un

retraso madurativo y, en el EEG intercrítico, encontramos desorganización y enlentecimiento del trazado de fondo, con frecuentes brotes de punta-onda lentas (2-2,5 Hz) generalizada, así como ritmos rápidos a 10 Hz durante el sueño, como en nuestro caso.

- El síndrome de Rasmussen es muy infrecuente, aparece a raíz de un cuadro infeccioso, cursa con crisis focales motoras refractarias, que generan déficit neurológico progresivo (deterioro cognitivo, hemiparesia, afasia, hemianopsia...).

Pregunta 3. Respuesta correcta: e (b y c son correctas).

Comentario

Tras realizar un nuevo EEG (Fig. 1), se objetiva un claro patrón continuo de descargas de polipunta onda y punta onda a 2-2,5 Hz, confirmándose el origen ictal de los episodios que sufría nuestro paciente. Es necesario comprobar niveles plasmáticos de ácido valproico (VPA), que nos dará información sobre la adhesión al tratamiento en primer lugar y, posteriormente, de si es efectivo o no. En este tipo de crisis "drop attacks", el ácido valproico suele ser uno de los FAE de primera elección, por lo que ante la clínica tan marcada, podemos iniciar de forma rápida una escalada de dosis de dicho fármaco. Recordar que cuando hablamos de tratamiento antiepiléptico, siempre que se pueda, se debe optimizar el fármaco que estamos utilizando antes de asociar un nuevo FAE.

Pregunta 4. Respuesta correcta: e (b y c son correctas).

Comentario

La identificación de los pacientes con epilepsia refractaria es fundamental para optimizar el tratamiento farmacológico, iniciar el proceso de evaluación para determinar si son buenos candidatos quirúrgicos y, según cada caso, propiciar la cirugía u otras alternativas no farmacológicas. Como consecuencia del mal control de las crisis, estos pacientes tienen aumentado el riesgo de muerte prematura, traumatismos y/o alteraciones psicosociales, así como una calidad de vida reducida. En cuanto al tratamiento, se recomienda una politerapia racional,

buscando las combinaciones de FAE que aumenten la eficacia y minimicen los efectos adversos. Dada la relevancia de la inflamación central y probablemente periférica en epilepsias refractarias, la utilización de fármacos inmunomoduladores como: inmunoglobulinas, corticoides o ACTH, podrían permitir mejorar el pronóstico de este padecimiento y se han demostrado eficaces en múltiples estudios. Técnicas paliativas, como la estimulación del nervio vago, consiguen la reducción de crisis en los pacientes no candidatos a cirugía resectiva.

Discusión

Tras EEG compatible con estatus eléctrico, el paciente ingresa para tratamiento. Se administra ácido valproico primero en dosis de carga y, posteriormente, en perfusión iv, consiguiendo niveles en rango terapéutico a las 24 h, durante ese periodo presenta 4 episodios de crisis atónicas. El EEG a las 48 h de ingreso presenta mejoría, con desaparición de patrón de *status*, aunque persistencia de crisis, motivo por el que se asocia lamotrigina (LMT) vía oral. Tras 4 días de ingreso, inicia mejoría del estado cognitivo y disminución de los episodios, por lo que se procede al alta domiciliaria con seguimiento estrecho en consulta de Neuropediatría.

Para completar estudio, se realiza resonancia magnética (RM) ambulatoria, en la cual se observa imagen compatible con angioma venoso/anomalía del desarrollo venoso en hemisferio cerebral izquierdo. Durante las siguientes semanas, se realiza titulación progresiva de Lamotrigina, con escasa mejoría en el control de crisis atónicas, por los que se asocia rufinamida (RFM) al tratamiento con escaso efecto, decidiéndose posteriormente suspensión de LTG e introducción de Etosuximida (ESM), dado el patrón de punta onda tan frecuente en el EEG y la persistencia de crisis de ausencias clínicas.

El síndrome de Lennox-Gastaut (SLG) supone menos del 1% de las epilepsias en menores de 14 años. Su etiología es diversa, encontrándose en el 70% lesiones cerebrales asociadas de origen diverso, y antecedentes de síndrome de West previo en un 20% de los casos. Los criterios diagnósticos son poco específicos, pero se debe tener en cuenta en pacientes con crisis polimorfas de difícil control (tónicas, ausencias atípicas, mioclónicas, crisis atónicas...) que, en ocasiones, asocian periodos de estatus epilépticos no convulsivos (como en nuestro caso), así como la asociación de un patrón electroencefalográfico punta onda lento (< 2,5 Hz) generalizado en periodo intercrisis, con mayor amplitud en regiones frontales y patrones de ritmos rápidos durante el sueño que apoya el diagnóstico. A su vez, se asocia a deterioro cognitivo progresivo, con o sin otras anomalías neurológicas.

Debemos plantearnos el diagnóstico diferencial con el síndrome de Dravet y el síndrome de Doose o epilepsia con crisis mioclono-astáticas; aunque, en ocasiones, es muy complicado diferenciarlos. El síndrome de Dravet se inicia en menores de un año, son más frecuentes las crisis tónico-clónicas (CTC) y hemicorporales, apareciendo al inicio asociadas a cuadros febriles. El EEG tiene un trazado normal al inicio, si bien puede presentar también una punta-onda generalizada a medida que avanza la enfermedad. En las pruebas de imagen, suelen ser normales. En el síndrome de Doose suelen ser más

frecuentes las crisis mioclónicas, aunque pueden aparecer crisis atónicas y mioclono-atónicas. El EEG intercrítico es normal al inicio y, posteriormente, suelen aparecer puntas ondas generalizadas a una frecuencia superior de las que aparece en SLG (2-3 Hz). Las pruebas de imagen suelen ser normales. Aunque puede aparecer deterioro cognitivo progresivo, es menos frecuente que en el Dravet y en SLG.

Con respecto al tratamiento, no existe una estrategia totalmente estandarizada. En una reciente revisión sistemática, se han propuesto fármacos como: VPA, LMT, RFM, topiramato (TPM) o clobazam. Los corticoides y la ACTH están indicados en periodos de exacerbación o refractariedad de crisis. La carbamazepina y, en general, los fármacos inhibidores de canales de sodio (oxcarbacepina, eslicarbacepina) están contraindicados por su potencial aumento de las crisis atónicas, mioclónicas y de ausencias.

Las epilepsias refractarias se definen por la persistencia de crisis a pesar de la asociación de varios fármacos. Cuando esto ocurre debemos plantearnos, en algunos casos, otras terapias no farmacológicas como la cirugía de la epilepsia, fármacos moduladores y la dieta cetogénica.

El pronóstico del SLG es desfavorable desde el punto de vista cognitivo, así como del control de crisis.

Nuestro paciente cumple criterios para el diagnóstico y cursa con la evolución habitual de este síndrome. Incluso con cuádruple terapia (VPA, ESM, RFM+clobazam) no se ha producido control de crisis, por lo que se ha asociado corticoterapia durante varios meses, con mejoría clínica parcial. Actualmente, está pendiente de ser valorado por Neurocirugía para implantación de neuroestimulador vagal y se ha solicitado panel genético de genes relacionados con epilepsia. Los esfuerzos diagnósticos y terapéuticos se centran actualmente, no solo en reducir el número de crisis, sino en mejorar la calidad de vida del paciente. Para ello, la coordinación de todos los responsables que lo atienden (Psiquiatría, Rehabilitación, Neuropediatría y Neurocirugía) está siendo un aspecto clave en el correcto seguimiento del paciente.

Palabras clave

Epilepsia; Pediatría; Electroencefalografía; *Epilepsy; Pediatrics; Electroencephalography.*

Bibliografía

- Tirado P, Jiménez M. Epilepsia en la infancia y la adolescencia. *Pediatr Integral*. 2015; XIX (9): 609-21.
- Wilfong A. Epilepsy syndromes in children (Internet). Post TW, ed. Uptodate. Waltham, MA: UpToDate Inc. (citado el 25 de abril de 2020). Disponible en: <http://www.uptodate.com>.
- Verdú A. Manual de Neurología infantil. 2ª ed. Madrid. Panamericana. 2014.
- Al-Banji M, Zahr D, Jan M. Lennox-Gastaut syndrome. *Management update. Neurosciences*. 2015; 20: 207-12.
- Sánchez JC, Gil A, Casas-Fernández C, Mauri-Llerda JA, Salas-Puig J, Sancho-Rieger J, et al. Grupo de estudio de epilepsia de la Sociedad Española de Neurología. *Neurología*. 2012; 27: 575-84.
- López FJ, Rodríguez X, Gil A, Carreño M, Carreño Martínez M, Serratos Fernández J, Villanueva Haba V, et al. Epilepsia resistente a fármacos. Concepto y alternativas terapéuticas. Documento consenso. *Neurología*. 2015; 30: 439-46.



De interés especial

Oligosacáridos de la leche humana y microbiota: impacto sobre la salud y obesidad infantil

A. Terrén Lora^a, M. Maroto Pérez^a, J. Morales Orta^d,
A.G. García^{a,b,c}

^aInstituto Fundación Teófilo Hernando. ^bDepartamento de Farmacología.
^cInstituto de Investigación Sanitaria del Hospital Universitario de La Princesa,
Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid. Madrid. ^dAlter Farmacia S.A.
Artículo elaborado por la Cátedra UAM-Alter Nutrinfant



Resumen

Tras la lactosa y los lípidos, los Oligosacáridos de Leche Materna (OLM) son los compuestos sólidos más abundantes en la leche materna. Aunque se han identificado más de 200, 20 representan más del 90% y solo 3 han sido autorizados para su uso en alimentación infantil: la 2'-fucosilactosa (2'FL), la lacto-N-neotetraosa (LNnT) y la 6'-siali-lactosa (6'-SL). Dados sus notables efectos sobre la salud infantil y la abundante evidencia preclínica y clínica, existe un creciente interés por esclarecer sus mecanismos de acción en cuanto a su capacidad para prevenir o mitigar varias enfermedades del bebé. Entre los efectos reputados se encuentran los siguientes: (1) maduración de los linfocitos; (2) acción bactericida y viricida frente a varios patógenos; (3) disminuyen la incidencia de enterocolitis necrotizante en bebés prematuros; (4) influyen en la composición de la microbiota intestinal del bebé, con predominio de bifidobacterias; y (5) aumentan la producción de ácidos grasos de cadena corta. Dado que las fórmulas infantiles a base de leche de vaca carecen de OLM, actualmente hay un creciente interés por incorporarlos a la alimentación de los niños no amamantados y obtener así los beneficios para la salud del lactante citados anteriormente.

Abstract

After lactose and lipids, human milk oligosaccharides (HMOs) are the third most abundant solid components of human milk. Although more than 200 different HMOs have been identified, only 20 constitute over 90% and only 3 of them have been authorized to be used in infant nutrition, namely, 2'-fucosyllactose (2'FL), lacto-N-neotetraose (LNnT) and the 6'-sialyl-lactose (6'-SL) sodium salt. Given their notable effects on infant health, and the proliferating experimental preclinical and clinical evidence, there is growing interest in clarifying their mechanism of action in preventing or mitigating various infant diseases. Among well-reported HMOs effects, the following can be found: (1) lymphocyte maturation, acting as preventive of allergies; (2) they possess antibacterial and antiviral effects against various pathogens causing infant respiratory and gastrointestinal infections; (3) they decrease the incidence of necrotizing enterocolitis of premature infants; (4) they exert an influence on the infant intestinal microbiota, where bifidobacteria predominates; (5) they augment the production of short chain fatty acids. Given the fact that most infant formulae are cow's milk-based, that possess scarce oligosaccharides concentrations; in light of their proven benefits in several infant diseases; and considering their contribution to the prevention of infant obesity, there is currently growing interest in the supplementation of powder infant milk formulae with authorized HMOs in order to improve infant health.

Palabras clave: Oligosacáridos de leche materna; Fórmula infantil; Obesidad infantil.

Key words: Human Milk Oligosaccharides; Infant Formula; Child obesity.

Introducción

Los OLM presentan multitud de funciones fisiológicas, entre las que destacan la modulación de la microbiota intestinal.

La leche humana posee una variable y compleja composición, y ha evolucionado así para proporcionar al bebé los nutrientes que necesita para su desarrollo en los primeros meses de vida. Hay varios factores que pueden modificar su composición, por ejemplo: la nutrición y el estado de salud de la madre, el estado de salud del bebé o la etapa de la lactancia^(1,2). En este contexto, se ha extendido la curiosa idea de que la madre “ajusta” la composición de su leche para adecuarla en cada momento a las necesidades de su bebé⁽³⁾.

Uno de los componentes críticos de la leche humana son los oligosacáridos (OLM), a los que se les atribuyen múltiples funciones fisiológicas en el bebé, a saber: propiedades prebióticas, modulación y maduración de su sistema inmune, desarrollo de la barrera intestinal y actividades antimicrobianas⁽⁴⁻⁷⁾. En esta revisión, nos centraremos en estas interesantes estructuras, en su impacto sobre la microbiota intestinal, en sus efectos sobre la salud infantil en general y sobre su capacidad para prevenir la obesidad infantil y, por ende, la obesidad en la vida adulta, que

muchas veces es una extensión de la obesidad infantil. Algunos artículos recientes han tratado diversos aspectos parciales de esta temática. Ello se debe al hecho de que la suplementación con OLM de formulaciones infantiles de leche en polvo reviste creciente interés^(8,4,9-11).

Oligosacáridos de la leche materna

Se han identificado más de 200 tipos de OLM y sus concentraciones y abundancias relativas varían a lo largo de todo el período de lactancia.

Los OLM constituyen un grupo de complejos glicanos multifuncionales que solo están presentes en la leche humana. Entre sus componentes sólidos más abundantes se encuentran: la lactosa y los lípidos y, en tercer lugar, se hayan los OLM^(12,13). Cabe destacar que los OLM son más abundantes y poseen una estructura más variable

que los encontrados en la leche de otros mamíferos^(14,15). Se han identificado más de 200 OLM con 15 estructuras distintas⁽¹⁶⁾. Sin embargo, solo 20 de ellos comprenden más del 90% de los OLM presentes en la leche humana⁽¹⁷⁾.

Desde la óptica estructural (Fig. 1), los OLM poseen una lactosa unida a un monosacárido simple o ramificado. Algunos de ellos se encuentran fucosilados por la adición de una molécula de fucosa y otros están sialilados por la adición de una molécula de ácido siálico; pueden tener carácter neutro o ácido^(18,19). Entre los fucosilados neutros se encuentra la 2'-fucosilactosa (2'FL), y entre los no fucosilados neutros está la lacto-N-neotetraosa (LNnT). Por su parte, los ácidos incluyen la 3'-sialilactosa y 6'-sialilactosa^(20,21).

Los tipos y concentraciones de OLM (Tabla I) varían considerablemente entre las mujeres lactantes y a lo largo del curso temporal de la lactancia; pero dos de ellos son especialmente abundantes a saber, el 2'FL y el LNnT. Así, en la leche madura las concentraciones de 2'FL oscilan entre 1,1 y 4,3 g/L^(13,21-23). Por otra parte, las concentraciones de LNnT son más bajas y varían entre 0,1 y 0,6 g/L⁽²⁴⁻²⁷⁾. Los niveles más altos se producen durante el primer mes de lactancia⁽²⁴⁾. En otros estudios, se ha encontrado que el calostro contiene 20-25 g/L de OLM totales, mientras que la leche materna producida entre los 5 y 90 días de lactancia contiene 5-20 g/L^(4,28). Se han descrito algunas variaciones geográficas, pero la concentración media de OLM en la leche materna es similar en diversos países⁽²⁹⁾. Sin embargo, la concentración total de OLM varía hasta 4 veces entre madres individuales en el mismo periodo de lactancia⁽¹⁷⁾.

Estas variaciones interindividuales en la estructura y abundancia de los OLM parecen tener un sustrato genético; aunque también, podrían influir

	OLM total (g/L)	2'-FL (g/L)	LNnT (g/L)
Calostro	20-25	–	–
Leche madura	5-20	1,1-4,3	0,1-0,6

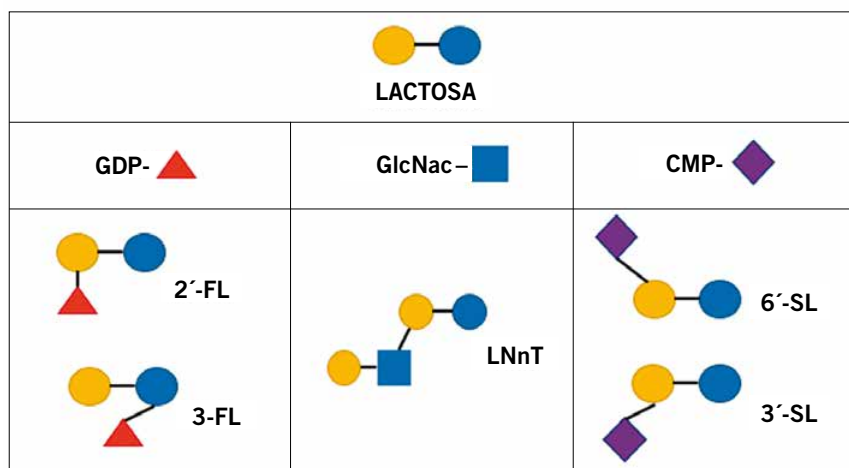


Figura 1. Biosíntesis y estructura de los oligosacáridos de la leche humana (OLM). Los oligosacáridos fucosilados 2'-fucosilactosa (2'FL) y 3'-fucosilactosa (3'FL), necesitan la presencia del nucleótido guanosina difosfo-fucosa (GDP), que actúa como donante de residuos de fucosa, mientras que los oligosacáridos ácidos 3'-siali-lactosa (3'-SL) y 6'-siali-lactosa (6'-SL), contienen ácidos siálicos donados por el ácido citidina monofosfato-N-acetilneuroamínico (CMP). Los oligosacáridos neutros no fucosilados se forman a partir de la lactosa por medio de glucosiltransferasas. LNnT: lacto-N-neotetraosa; GlcNac: N-acetil glucosamina. *Modificado de: Castanys-Muñoz y cols. 2013.*

en esta variabilidad los estímulos medioambientales que, sin embargo, se han estudiado escasamente. En particular, cabe resaltar que las enzimas que catalizan la fucosilación de los OLM se expresan distintamente en grupos de población específicos. Por ejemplo, el 80% de la población caucásica expresa la fucosil transferasa 2 y las madres se denominan “secretoras”; el estado no secretor es más común en poblaciones africanas o afroamericanas^(30,31). El perfil secretor de OLM se centra fundamentalmente en el 2'FL, con menores cantidades de lacto-N-fucopentaosa 1 y difucosilactosa⁽³²⁾. Las no secretoras tienen una proporción menor de OLM fucosilados y una concentración más baja de OLM totales⁽³⁰⁾.

Otros estudios han demostrado cierta variabilidad en la composición de los OLM en relación con factores, tales como: la estación climática o la introducción de fórmulas infantiles y alimentos sólidos en la dieta del bebé⁽¹⁷⁾; esta variabilidad se ha relacionado también con el índice de masa corporal (IMC) de las madres⁽³³⁾, aunque en otro estudio, esta relación resultó ser dudosa⁽²⁹⁾.

Los OLM parecen poseer un valor nutricional escaso, ya que son digeridos mínimamente en el tracto gastrointestinal del bebé. Pero sí que se absorben intactos en el tracto gastrointestinal proximal; además, en la parte distal del tracto digestivo comienzan a metabolizarse pronto por el microbioma en desa-

rollo del bebé⁽¹⁹⁾. En los últimos años, están apareciendo estudios que revelan el importante papel de los OLM en la prevención de distintas enfermedades que amenazan la salud del bebé, así como en la prevención de la obesidad infantil. Los analizaremos seguidamente.

OLM y desarrollo del sistema inmune

Los OLM poseen un efecto inmunomodulador directo e indirecto, mediante una acción local en las células del sistema inmunológico del tracto gastrointestinal.

Los OLM contribuyen al desarrollo del sistema inmune del bebé por un mecanismo indirecto relacionado con sus efectos sobre la composición del microbioma y a través de sus efectos sobre ciertas respuestas de las células epiteliales del tracto gastrointestinal. Pero también se han conocido mecanismos directos de modulación de la respuesta inmune. Así, los OLM actúan sobre las células linfoides asociadas con la mucosa; es más, también pueden ejercer efectos moduladores sistémicos pues, aunque escasamente (1%), los OLM se absorben y alcanzan la circulación sistémica. Ello se respalda por estudios que demuestran la presencia de OLM en sangre de bebés amamantados por sus madres, en concentraciones entre 1 y 133 mg/L. De ahí que hoy se acepte

que los OLM de la dieta puedan afectar directamente el desarrollo del sistema inmune en el bebé^(34,35).

Puesto que los OLM poseen analogías estructurales con la proteína de adhesión selectina, es plausible que los OLM se unan directamente a las células inmunes⁽³⁶⁾. En este contexto, cabe resaltar que los OLM sialilados contribuyen a la maduración de los linfocitos, ejerciendo así un efecto preventivo de alergias. Este efecto se ha reforzado con un estudio realizado en ratones con síntomas de alergia producida por la alimentación oral con ovoalbúmina; los OLM amortiguaron los síntomas alérgicos, al tiempo que redujeron la liberación de quimiocinas⁽³⁷⁾.

OLM y enfermedades infecciosas (Fig. 2)

Numerosos estudios han demostrado el papel de los OLM en la prevención de enfermedades infecciosas en el bebé; tanto gastrointestinales como respiratorias.

Se sabe que muchos virus y bacterias tienen que adherirse a la superficie de las células epiteliales enterales, con el fin de proliferar y producir una infección. Esta adhesión tiene lugar en los azúcares (glicanos) que forman el glicocalix epitelial. La estructura de los OLM remeda la de estos glicanos; de ahí que puedan actuar como receptores solubles o señuelos, bloqueando la unión de los

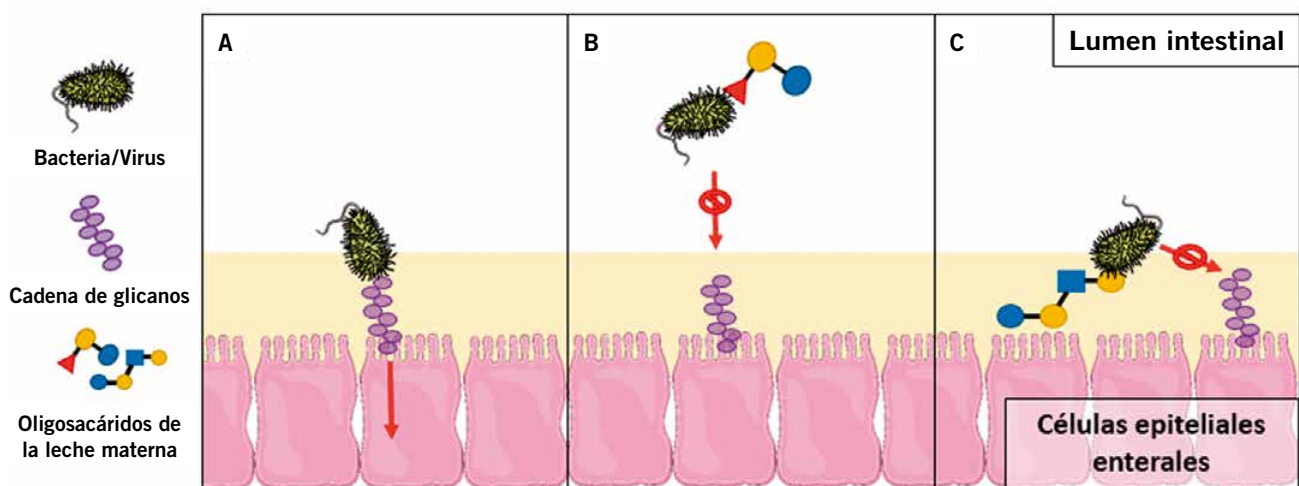


Figura 2. Actividad antibacteriana/antivírica de los oligosacáridos de la leche materna (OLM). **A.** Las bacterias y los virus se unen a los glicanos que forman el glicocalix de las células epiteliales enterales y provocan la infección del huésped. **B.** La presencia de los OLM inhibe la infección por bacterias y virus fijándolos en la luz intestinal. **C.** La presencia de los OLM impide la adhesión de virus y bacterias a los glicanos de la superficie celular.

gérmenes al epitelio, que serán expulsados por las heces, previniendo así las infecciones. Algunos ejemplos ilustran estos efectos de los OLM.

En un modelo de ratón, se ha observado que el oligosacárido 2'FL atenúa un 80% la invasión por *Chlostridium jejuni*, al tiempo que inhibe la liberación de mediadores proinflamatorios en la mucosa intestinal y reduce los episodios diarreicos. Por otra parte, el oligosacárido LNnT reduce el número de *Streptococcus pneumonia* en el pulmón de un modelo animal^(4,19). Los OLM también ejercen un singular efecto antibacteriano contra el principal patógeno neonatal, el *Streptococcus B*, ya que actúan como un sustrato que modifica el crecimiento de esta bacteria⁽³⁸⁾. Por otra parte, el efecto antiadhesivo de los OLM también se extiende a ciertos parásitos protozoarios, caso de la *Entamoeba histolytica*, causante de disentería amebiana y de abscesos hepáticos. Para producir una infección, la *E. histolytica* requiere adherirse a la mucosa del colon pues, de lo contrario, se expulsan por las heces. Puesto que los OLM se digieren poco en el intestino delgado, llegan intactos al colon; allí reducen la adhesión del parásito a la mucosa y, por ende, también protegen el epitelio frente a sus efectos citotóxicos⁽³⁹⁾.

Uno de los ingeniosos mecanismos por el cual los OLM prestan protección frente a las enfermedades viriásicas, está relacionado con el bloqueo de los receptores virales de lectina; de esta manera, los virus no pueden reconocer los glicanos de las células epiteliales, previniendo así su adhesión y colonización. Hay un creciente número de estudios que documentan las acciones antivirales de los OLM. Por ejemplo, el OLM 2'FL bloquea con alta eficacia la adhesión de norovirus⁽⁴⁰⁾. Por otra parte, se sabe que la infección por rotavirus es la causa principal de gastroenteritis y diarrea en bebés y niños jóvenes; además, esta infección es la causa del 5% de todas las muertes que acontecen en niños menores de 5 años. El papel protector de los OLM frente a estas infecciones se apoya en algunos estudios que demuestran que la gastroenteritis por rotavirus es menos frecuente en bebés amamantados por sus madres, en comparación con bebés alimentados con fórmulas artificiales modificadas^(41,42).

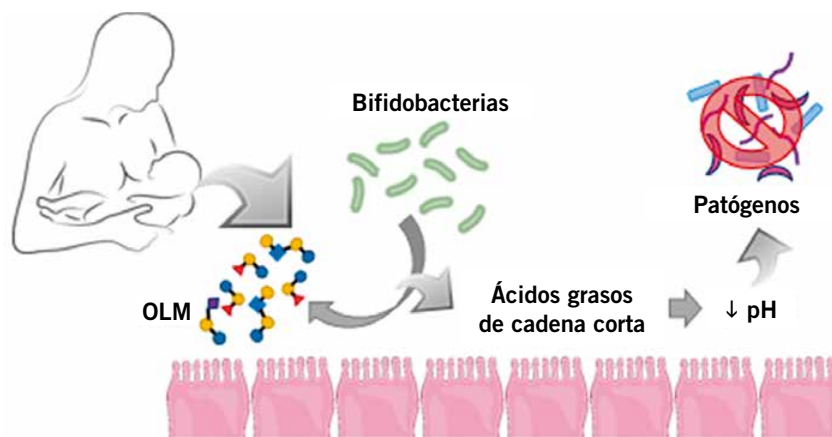


Figura 3. Efecto prebiótico de los oligosacáridos de la leche materna (OLM). Los OLM de la leche materna llegan intactos al intestino de los lactantes, donde son fermentados por las bifidobacterias. Durante esta fermentación, se liberan ácidos grasos de cadena corta que acidifican el medio impidiendo el crecimiento de patógenos.

También, se han realizado estudios que demuestran un efecto protector de los OLM frente a virus respiratorios. Por ejemplo, los oligosacáridos 2'FL y LNnT reducen la carga viral del virus influenza, disminuyendo así su capacidad infecciosa. Es más, parece que los OLM de la leche materna incrementan la inmunidad innata frente a los virus respiratorios⁽⁴³⁻⁴⁵⁾. Durante la lactancia, los OLM entran en contacto con la mucosa laringofaríngea; en esa región, pueden reducir la adhesión viral y la penetración de los gérmenes patógenos en la mucosa respiratoria, lo que explicaría su efecto preventivo de infecciones respiratorias⁽¹⁶⁾.

Por otra parte, se ha descrito que los OLM reducen la frecuencia de infecciones por *Streptococcus B*. Ello se explica por sus efectos antibacterianos, que pueden prestar cierta sinergia con algunos antibióticos. Dado que los OLM están presentes en plasma y orina de bebés amamantados con leche natural, se explicaría así la menor tasa de infecciones estreptocócicas en los mismos⁽³⁸⁾.

Otras enfermedades

Los OLM reducen el riesgo de padecer enterocolitis necrotizante en bebés y mejoran la absorción de minerales para el mantenimiento de la salud ósea.

Se han realizado algunos estudios que demuestran el efecto beneficioso de los OLM sobre otras enfermedades, por ejemplo, en la enterocolitis necrotizante. Esta grave patología afecta al 5-10% de los bebés prematuros con pesos menores de 1,5 kg. Resulta curioso el hallazgo

de que los bebés amamantados por sus madres posean un riesgo 6-10 veces menor de padecer enterocolitis necrotizante, en comparación con aquellos que se alimentaron con una fórmula infantil^(46,47).

Por último, cabe reseñar un estudio sobre salud ósea realizado en ratas. Se observó que la administración de OLM aumentaban la mineralización, la densidad y la estructura del hueso, reduciendo la resorción ósea; concomitantemente, los OLM elevaron la absorción de calcio, magnesio y fósforo inorgánico, datos indicadores de un mejor desarrollo y mantenimiento de la salud ósea⁽⁴⁸⁾.

OLM y microbiota

La abundancia de bifidobacterias está determinada por la presencia de OLM en la alimentación del bebé, y sus concentraciones y abundancias relativas varían a lo largo de todo el período de lactancia.

El desarrollo de la microbiota intestinal es un proceso secuencial que acontece durante los 3 primeros años de vida del niño. En niños amamantados por sus madres predominan las bifidobacterias, con escasas bacterias de los géneros *Chlostridium* y *Enterococcus*, y casi nula presencia de *Klebsiella* y *Enterobacter*. La microbiota de los bebés alimentados con fórmulas artificiales es más compleja y remeda la microbiota de los adultos.

El predominio de bifidobacterias se debe a la presencia de OLM en la leche materna (Fig. 3). Estos oligosacáridos

sufren un proceso de fermentación protagonizado por las bifidobacterias del intestino grueso. En este proceso se libera ácido acético, que reduce el pH del microambiente intestinal, ejerciendo así una acción bacteriostática inhibidora del crecimiento de gérmenes patógenos.

En este proceso, también se producen otros ácidos grasos de cadena corta (AGCC), tipo ácido propiónico y ácido butírico. Estos AGCC constituyen una importante fuente de energía para los enterocitos y son críticos para el mantenimiento de la salud intestinal. Cabe destacar que los OLM aumentan la producción de acetato, propionato y butirato, los tres AGCC predominantes; el lactato y el succinato, también presentes, se han estudiado poco⁽³⁹⁾.

Se han realizado otros estudios que demuestran que los AGCC ejercen efectos sistémicos. Tal es el caso de la regulación de la expresión de genes⁽⁴⁹⁾ y de la activación y diferenciación de células inmunes, un efecto relacionado con enfermedades alérgicas e inflamatorias^(39,50,51).

OLM, microbioma y obesidad infantil

Diversos estudios apuntan a un efecto de los OLM sobre la composición corporal del bebé durante los primeros meses de vida.

Un vasto análisis realizado en 129 millones de niños, adolescentes y adultos revela el enorme impacto socio-sanitario que a nivel mundial tiene la obesidad⁽⁵²⁾. En un estudio llevado a cabo en los EE.UU, se observó que en el periodo 2015-2016, el 35% de los niños tenían sobrepeso y el 18,5% eran obesos⁽⁵³⁾. Otro estudio hecho en Nueva Zelanda, concluyó que 1 de cada 3 niños en edad preescolar tenían sobrepeso o eran obesos⁽⁵⁴⁾.

Los niños obesos presentan un mayor riesgo de sufrir enfermedades cardiometabólicas (hipertensión, menor tolerancia a la glucosa, hiperinsulinismo y función hepática anormal)⁽⁵⁵⁻⁵⁸⁾. Un estudio realizado en 689 niños y adolescentes entre los 4 y 18 años de edad, demostró la asociación entre la evolución del índice de masa corporal (IMC) durante el desarrollo infantil y la tardoadolescencia, y la aparición de marcado-

res de riesgo cardiometabólico durante el periodo entre adolescencia tardía y el adulto⁽⁵⁹⁾. Por otra parte, el niño obeso padece alteraciones del ánimo, la conducta y el sueño. Además, la obesidad infantil se asocia con una pobre adaptación psicosocial del niño que incluye: insatisfacción por el aspecto de su cuerpo, depresión, alteraciones en la ingesta alimentaria, conducta obsesiva con el control de peso, pobre relación social y, en general, una disminución de su calidad de vida^(58,60).

Con frecuencia, la obesidad del adulto tiene su origen en la infancia. Así, los bebés que experimentan una rápida ganancia de peso poseen una probabilidad 4 veces más alta de sufrir sobrepeso u obesidad durante la infancia; es más, estos niños tienen el doble de probabilidad de padecer sobrepeso u obesidad durante su vida adulta, particularmente cuando la rápida ganancia de peso acontece durante su primer año de vida^(61,62). En otro estudio, se concluye que hasta el 83% de los niños que presentan sobrepeso, serán obesos en la edad adulta⁽⁶³⁾. De ahí que la prevención de la obesidad en la infancia se haya convertido en una estrategia prioritaria en salud pública⁽⁶⁴⁾. Y en este contexto, existe gran interés por conocer la influencia de distintos OLM sobre el crecimiento y el peso del bebé en sus primeros meses de vida, como se refleja en los estudios que comentamos seguidamente.

La distinta composición en OLM de la leche materna se ha relacionado con el crecimiento del bebé y su composición corporal durante los primeros 6 meses de vida⁽⁶⁵⁾. En este estudio, se halló una correlación entre el porcentaje de OLM en la leche materna y un menor porcentaje de masa grasa al mes y 6 meses de edad de los bebés. Esta correlación fue positiva para el 2'FL y negativa para el LNnT. Esta relación podría explicarse en base a los AGCC producidos como resultado de la fermentación bacteriana de los OLM. Se sabe que estos compuestos modulan la homeostasia energética y el apetito⁽⁶⁶⁾. En un reciente estudio, se exploró la hipótesis de que el crecimiento normal o excesivo estaba relacionado con la distinta concentración del AGCC en las heces del bebé y con la de OLM en la leche de sus madres. Los autores concluyen que el

crecimiento más rápido de los bebés se correlaciona con niveles más bajos de OLM en la leche de sus madres⁽⁶⁷⁾.

Otro estudio, también reciente, abordó la posible relación entre la composición en OLM de la leche materna y el crecimiento de los bebés en los primeros meses de vida. La población fue bastante amplia, pues para el análisis de los OLM se incluyeron muestras de leche de 802 madres. Los autores encontraron una asociación negativa entre la diversidad de OLM y la concentración de LNnT con la altura y el peso de los bebés; también observaron una correlación positiva entre el 2'FL y la altura y peso de los bebés. Los autores resaltan la relevancia de estos hallazgos en el contexto de los suplementos a base de los OLM 2'FL y LNnT, que se están empezando a introducir en las fórmulas de leches infantiles⁽⁶⁸⁾. Estos resultados concuerdan con el estudio antes analizado⁽⁶⁵⁾. En esa dirección va un tercer estudio exploratorio realizado en 30 pares de madres y bebés. Su objetivo era evaluar los OLM en leche materna en bebés con peso elevado, en comparación con los que tenían un peso normal. Los resultados sugieren que la concentración de LNnT se relaciona negativamente con la altura, ganancia de peso e índice de masa grasa a los 5 y 9 meses de edad. También, se observó una correlación positiva entre la concentración de 2'FL, la ganancia de peso y el índice de masa grasa a los 5 meses de vida⁽⁶⁹⁾.

La relación entre microbioma y la ganancia de peso se ha estudiado en algunos trabajos. Así, en dos estudios, se establece una correlación entre la composición del microbioma y el IMC de sujetos delgados u obesos^(70,71). En otro estudio, se observó un predominio de *Firmicutes* en aquellos bebés con alimentación mixta, leche materna y fórmula, con respecto a bebés amamantados exclusivamente por sus madres; ello sugiere que la composición del microbioma del bebé está relacionada con los OLM que ingiere^(14,72). En este sentido, cabe destacar otro estudio en el que se demuestra la existencia de una relación *Firmicutes*-*Bacteroides* más alta en niños, adultos y obesos⁽⁷³⁾. Finalmente, en una cohorte de 165 bebés noruegos se halló que el microbioma de bebés con tan solo 10 días de

edad, se correlacionaba con el IMC a los 12 años de edad; dicha correlación fue incluso mayor entre el microbioma a los 2 años de edad y el IMC a los 12 años de edad⁽⁷⁴⁾.

También, se han realizado algunos estudios en modelos animales que, a pesar de la dificultad de extrapolar los hallazgos al contexto clínico pediátrico, revisten interés. Así, en varios estudios animales, se ha demostrado una asociación entre una elevada proporción *Firmicutes-Bacteroides* y obesidad⁽⁷⁵⁾. En otro curioso estudio, se observó que los ratones ganaban peso más rápidamente tras la administración de muestras fecales de humano obesos⁽⁷⁶⁾. Finalmente, en un estudio realizado en ratones y armadillos alimentados con oligosacáridos sialilados, se encontraron cambios paralelos entre el incremento de peso y el microbioma⁽⁷⁷⁾.

Bases para la suplementación de las formulaciones infantiles con oligosacáridos

Las fórmulas infantiles con los OLM 2'FL y LNnT son seguras. En algunos estudios, además se ha observado una morbilidad menor y un menor uso de antibióticos y antipiréticos en sujetos alimentados con este tipo de fórmulas.

Al contrario que la leche materna humana, la leche de vaca contiene niveles bajos de oligosacáridos. Además, y también en comparación con la leche humana, los oligosacáridos de la leche de vaca presentan una limitada diversidad estructural⁽⁷⁸⁾. Ello constituye el fundamento racional para la suplementación con los OLM 2'FL y LNnT, de las formulaciones infantiles basadas en la leche de vaca. La seguridad de esta suplementación tiene un apoyo experimental preclínico sólido^(79,80). También, hay algunos ensayos clínicos diseñados para conocer la influencia de los OLM sobre la salud del niño en sus primeros meses de vida.

En un reciente ensayo clínico multicéntrico, se evaluó la seguridad de dos formulaciones infantiles basadas en leche de vaca con proteínas intactas; una se utilizó como control y la otra se complementó con 1 g/L de 2'FL y 0,5 g/L de LNnT. Se incluyeron bebés de 0 a 14 días de edad y se alimen-

taron, durante los 6 meses posteriores al reclutamiento, con la leche control (n=87) o con la leche suplementada con OLM (n=88). A partir de los 6 meses de edad, todos los bebés recibieron la fórmula suplementada con OLM, entre los 6 y los 12 meses. El objetivo primario fue la ganancia de peso a lo largo de 4 meses y los secundarios incluyeron medidas antropométricas, tolerabilidad gastrointestinal, patrones conductuales y morbilidad a lo largo de los 12 meses. El estudio concluyó que la fórmula suplementada con 2'FL y LNnT fue segura, se toleró bien y permitió un aumento adecuado de peso con la edad de los bebés. Además, entre las variables secundarias se observó una morbilidad más baja (particularmente bronquitis) y una disminución del uso de medicación (antipiréticos y antibióticos)⁽⁸¹⁾.

Conclusiones

Los singulares oligosacáridos de la leche humana madura despliegan un amplio abanico de efectos “fisiofarmacológicos” positivos para la salud del bebé. Entre ellos cabe destacar: la regulación del sistema inmune, el desarrollo de la microbiota intestinal o la atenuación del riesgo de infecciones gastrointestinales y respiratorias. También existe creciente evidencia que sugiere la asociación entre desajustes de la microbiota intestinal del bebé y el potencial para desarrollar sobrepeso y obesidad infantil; esta dishomeostasia de la microbiota intestinal podría ser corregida por los OLM, disminuyendo así el riesgo de obesidad infantil y, por tanto, de obesidad en la vida adulta. Los estudios aquí analizados y las drásticas diferencias entre los OLM y los oligosacáridos de la leche de vaca, constituyen el fundamento racional para la suplementación con OLM de las fórmulas infantiles basadas en la leche de vaca. Los escasos ensayos clínicos realizados hasta ahora y otros futuros estudios, clarificarán hasta qué punto la suplementación de las fórmulas infantiles con OLM ejerce efectos fisiofarmacológicos parecidos a los OLM de la leche humana. Sería hartamente interesante la realización de ensayos clínicos en los que se evalúe simultáneamente, en el mismo bebé,

la ingesta de fórmulas lácteas suplementadas con OLM, el microbioma y la ganancia de peso y grasa corporal.

Bibliografía

1. Michaelsen KF, Skafte L, Badsberg JH, Jørgensen M. Variation in macronutrients in human bank milk: influencing factors and implications for human milk banking. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1990; 11: 229-39.
2. Fujimori M, França EL, Fiorin V, Morais TC, Honorio-França AC, de Abreu LC. Changes in the biochemical and immunological components of serum and colostrum of overweight and obese mothers. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2015; 15: 166.
3. Hennes T, Borsig L. Breastfed at Tiffany's. *Trends Biochem Sci.* 2016; 41: 508-18.
4. Bode L. The functional biology of human milk oligosaccharides. *Early Hum Dev.* 2015; 91: 619-22.
5. Plaza-Díaz J, Fontana L, Gil A. Human Milk Oligosaccharides and Immune System Development. *Nutrients.* 2018; 10: 1038.
6. Craft KM, Townsend SD. Mother Knows Best: Deciphering the Antibacterial Properties of Human Milk Oligosaccharides. *Acc. Chem. Res.* 2019; 52: 760-8.
7. Triantis V, Bode L, Joost van Neerven RJ. Immunological Effects of Human Milk Oligosaccharides. *Front Pediatr.* 2018; 6: 190.
8. Maessen SE, Derraik JGB, Binia A, Cutfield WS. Perspective: Human Milk Oligosaccharides: Fuel for Childhood Obesity Prevention? *Adv Nutr.* 2020; 11: 35-40.
9. Salamone M, Di Nardo V. Effects of human milk oligosaccharides (HMOs) on gastrointestinal health. *Front Biosci.* 2020; 12: 183-98.
10. Wiciński M, Sawicka E, Gębalski J, Kubiak K, Malinowski B. Human Milk Oligosaccharides: Health Benefits, Potential Applications in Infant Formulas, and Pharmacology. *Nutrients.* 2020; 12: 266.
11. Van Leeuwen SS. Challenges and Pitfalls in Human Milk Oligosaccharide Analysis. *Nutrients.* 2019; 11: 2684.
12. Zivkovic AM, German JB, Lebrilla CB, Mills DA. Human milk glycometabolism and its impact on the infant gastrointestinal microbiota. *PNAS.* 2011; 108: 4653-8.
13. Coppa GV, Zampini L, Galeazzi T, Gabrielli O. Prebiotics in human milk: a review. *Dig Liver Dis.* 2006; 38: 291-4.
14. Wang M, Li M, Wu S, Lebrilla CB, Chapkin RS, Ivanov I, et al. Fecal microbiota composition of breast-fed infants is correlated with human milk oligosaccharides consumed. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015; 60: 825-33.
15. Kirmiz N, Robinson RC, Shah IM, Barile D, Mills DA. Milk Glycans and Their

- Interaction with the Infant-Gut Microbiota. *Annu Rev Food Sci Technol*. 2018; 9: 429-50.
16. Smilowitz JT, Lebrilla CB, Mills DA, German JB, Freeman SL. Breast milk oligosaccharides: structure-function relationships in the neonate. *Annu Rev Nutr*. 2014; 34: 143-69.
 17. Azad MB, Robertson B, Atakora F, Becker AB, Subbarao P, Moraes TJ, et al. Human Milk Oligosaccharide Concentrations Are Associated with Multiple Fixed and Modifiable Maternal Characteristics, Environmental Factors, and Feeding Practices. *J Nutr*. 2018; 148: 1733-42.
 18. Blank D, Dotz V, Geyer R, Kunz C. Human Milk Oligosaccharides and Lewis Blood Group: Individual High-Throughput Sample Profiling to Enhance Conclusions From Functional Studies. *Adv Nutr*. 2012; 3: 440-9.
 19. Bode L. Human Milk Oligosaccharides: Structure and Functions. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser*. 2020; 94: 115-23.
 20. Hamosh M. Bioactive factors in human milk. *Pediatr Clin North Am*. 2001; 48: 69-86.
 21. Bao Y, Chen C, Newburg DS. Quantification of neutral human milk oligosaccharides by graphitic carbon high-performance liquid chromatography with tandem mass spectrometry. *Anal Biochem*. 2013; 433: 28-35.
 22. Chaturvedi P, Warren CD, Altaye M, Morrow AL, Ruiz-Palacios G, Pickering LK, et al. Fucosylated human milk oligosaccharides vary between individuals and over the course of lactation. *Glycobiology*. 2001; 11: 365-72.
 23. Hong Q, Ruhaak LR, Totten SM, Smilowitz JT, German JB, Lebrilla CB. Label-free absolute quantitation of oligosaccharides using multiple reaction monitoring. *Anal Chem*. 2014; 86: 2640-7.
 24. Erney RM, Malone WT, Skelding MB, Marcon AA, Kleman-Leyer KM, O'Ryan ML, et al. Variability of human milk neutral oligosaccharides in a diverse population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2000; 30: 181-92.
 25. Sumiyoshi W, Urashima T, Nakamura T, Arai I, Saito T, Tsumura N, et al. Determination of each neutral oligosaccharide in the milk of Japanese women during the course of lactation *Br J Nutr*. 2003; 89: 61-9.
 26. Asakuma S, Urashima T, Akahori M, Ohbayashi H, Nakamura T, Kimura K, et al. Variation of major neutral oligosaccharides levels in human colostrum. *Eur J Clin Nutr*. 2008; 62: 488-94.
 27. Thurl S, Munzert M, Henker J, Boehm G, Müller-Werner B, Jelinek J, et al. Variation of human milk oligosaccharides in relation to milk groups and lactational periods. *Br J Nutr*. 2010; 104: 1261-71.
 28. Thurl S, Munzert M, Boehm G, Matthews C, Stahl B. Systematic review of the concentrations of oligosaccharides in human milk. *Nutr Rev*. 2017; 75: 920-33.
 29. McGuire MK, Meehan CL, McGuire MA, Williams JE, Foster J, Sellen DW, et al. What's normal? Oligosaccharide concentrations and profiles in milk produced by healthy women vary geographically. *Am J Clin Nutr*. 2017; 105: 1086-100.
 30. Totten SM, Zivkovic AM, Wu S, Ngyuen U, Freeman SL, Ruhaak LR, et al. Comprehensive profiles of human milk oligosaccharides yield highly sensitive and specific markers for determining secretor status in lactating mothers. *J Proteome Res*. 2012; 11: 6124-33.
 31. de Mattos LC. Structural diversity and biological importance of ABO, H, Lewis and secretor histo-blood group carbohydrates. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter*. 2016; 38: 331-40.
 32. Sprenger N, Lee LY, De Castro CA, Steenhout P, Thakkar SK. Longitudinal change of selected human milk oligosaccharides and association to infants' growth, an observational, single center, longitudinal cohort study. *PLOS ONE*. 2017; 12: e0171814.
 33. Jantscher-Krenn E, Aigner J, Reiter B, Köfeler H, Csapo B, Desoye G, et al. Evidence of human milk oligosaccharides in maternal circulation already during pregnancy: a pilot study. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2019; 316: 347-57.
 34. Macpherson AJ, Geuking MB, McCoy KD. Immune responses that adapt the intestinal mucosa to commensal intestinal bacteria. *Immunology*. 2005; 115: 153-62.
 35. Goehring KC, Kennedy AD, Prieto PA, Buck RH. Direct Evidence for the Presence of Human Milk Oligosaccharides in the Circulation of Breastfed Infants. *PLOS ONE*. 2014; 9: e10169.
 36. Eiwegger T, Stahl B, Haidl P, Schmitt J, Boehm G, Dehlink E, et al. Prebiotic oligosaccharides: In vitro evidence for gastrointestinal epithelial transfer and immunomodulatory properties. *Pediatr Allergy Immunol*. 2010; 21: 1179-88.
 37. Castillo-Courtade L, Han S, Lee S, Mian FM, Buck R, Forsythe P. Attenuation of food allergy symptoms following treatment with human milk oligosaccharides in a mouse model. *Allergy*. 2015; 70: 1091-102.
 38. Lin AE, Autran CA, Szyszka A, Escajadillo T, Huang M, Godula K, et al. Human milk oligosaccharides inhibit growth of group B *Streptococcus*. *J Biol Chem*. 2017; 292: 11243-9.
 39. Correa-Oliveira R, Fachi JL, Vieira A, Sato FT, Vinolo MA. Regulation of immune cell function by short-chain fatty acids. *Clin Transl Immunol*. 2016; 5: e73.
 40. Almand EA, Moore MD, Jaykus LA. Norovirus Binding to Ligands Beyond Histo-Blood Group Antigens. *Front Microbiol*. 2017; 8: 2549.
 41. Parashar UD, Gibson CJ, Bresee JS, Glass RI. Rotavirus and severe childhood diarrhea. *Emerg Infect Dis*. 2006; 12: 304-6.
 42. Plenge-Bönig A, Soto-Ramírez N, Karmaus W, Petersen G, Davis S, Forster J. Breastfeeding protects against acute gastroenteritis due to rotavirus in infants. *Eur J Pediatr*. 2010; 169: 1471-6.
 43. Kwon SJ, Na DH, Kwak JH, Douaisi M, Zhang F, Park EJ, et al. Nanostructured glycan architecture is important in the inhibition of influenza A virus infection. *Nat Nanotechnol*. 2017; 12: 48-54.
 44. Zevgiti S, Zabala JG, Darji A, Dietrich U, Panou-Pomonis E, Sakarellos-Daitsiotis M. Sialic acid and sialyl-lactose glyco-conjugates: design, synthesis and binding assays to lectins and swine influenza H1N1 virus. *J Pept Sci*. 2012; 18: 52-8.
 45. Xiao L, Leusink-Muis T, Kettelarij N, van Ark I, Blijenberg B, Hesen NA, et al. Human Milk Oligosaccharide 2'-Fucosyllactose Improves Innate and Adaptive Immunity in an Influenza-Specific Murine Vaccination Model. *Front Immunol*. 2018; 9: 452.
 46. Neu J, Walker WA. Necrotizing enterocolitis. *N Engl J Med*. 2011; 364(3): 255-264
 47. Hintz SR, Kendrick DE, Stoll BJ, Neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants after necrotizing enterocolitis. *Pediatrics*. 2005; 115: 696-703.
 48. Bryk G, Coronel MZ, Pellegrini G, Mandalunis P, Rio ME, de Portela ML, et al. Effect of a combination GOS/FOS® prebiotic mixture and interaction with calcium intake on mineral absorption and bone parameters in growing rats. *Eur J Nutr*. 2015; 54: 913-23.
 49. Koh A, De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, Bäckhed F. From Dietary Fiber to Host Physiology: Short-Chain Fatty Acids as Key Bacterial Metabolites. *Cell*. 2016; 165: 1332-45.
 50. Kumari M, Kozyrskyj AL. Gut microbial metabolism defines host metabolism: An emerging perspective in obesity and allergic inflammation. *Obes Rev*. 2017; 18: 18-31.
 51. Richards JL, Yap YA, McLeod KH, Mackay CR, Marino E. Dietary metabolites and the gut microbiota: An alternative approach to control inflammatory and autoimmune diseases. *Clin Transl Immunol*. 2016; 5: e82.
 52. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128·9 million children, adolescents, and adults. *Lancet*. 2017; 390: 2627-42.
 53. Skinner AC, Ravanbakht SN, Skelton JA, Perrin EM, Armstrong SC. Prevalence of Obesity and Severe Obesity in US Children, 1999-2016. *Pediatrics*. 2018; 141: e20173459.
 54. Shackleton N, Milne BJ, Audas R, Derraik JGB, Zhu T, Taylor RW, et al. Improving

- rates of overweight, obesity and extreme obesity in New Zealand 4-year-old children in 2010-2016. *Pediatr Obes.* 2018; 13: 766-77.
55. Reilly JJ, Kelly J. Long-term impact of overweight and obesity in childhood and adolescence on morbidity and premature mortality in adulthood: systematic review. *Int J Obes (Lond).* 2011; 35: 891-8.
 56. Bastien M, Poirier P, Lemieux I, Després JP. Overview of epidemiology and contribution of obesity to cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis.* 2014; 56: 369-81.
 57. Kohut T, Robbins J, Panganiban J. Update on childhood/adolescent obesity and its sequela. *Curr Opin Pediatr.* 2019; 31: 645-53.
 58. Pulgarón ER. Childhood obesity: a review of increased risk for physical and psychological comorbidities. *Clin Ther.* 2013; 35: 18-32.
 59. Oluwagbemigun K, Buyken AE, Alexy U, Schmid M, Herder C, Nöthlings U. Developmental trajectories of body mass index from childhood into late adolescence and subsequent late adolescence-young adulthood cardiometabolic risk markers. *Cardiovasc Diabetol.* 2019; 18: 9.
 60. Güngör NK. Overweight and obesity in children and adolescents. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2014; 6: 129-43.
 61. Zheng M, Lamb KE, Grimes C, Laws R, Bolton K, Ong KK, et al. Rapid weight gain during infancy and subsequent adiposity: a systematic review and meta-analysis of evidence. *Obes Rev.* 2018; 19: 321-32.
 62. Singh AS, Mulder C, Twisk JW, van Mechelen W, Chinapaw MJ. Tracking of childhood overweight into adulthood: a systematic review of the literature. *Obes Rev.* 2008; 9: 474-88.
 63. Freedman DS, Khan LK, Serdula MK, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS. Racial differences in the tracking of childhood BMI to adulthood. *Obes Res.* 2005; 13: 928-35.
 64. Deshmukh-Taskar P, Nicklas TA, Morales M, Yang SJ, Zakeri I, Berenson GS. Tracking of overweight status from childhood to young adulthood: the Bogalusa Heart Study. *Eur J Clin Nutr.* 2006; 60: 48-57.
 65. Alderete TL, Autran C, Brekke BE, Knight R, Bode L, Goran MI, et al. Associations between human milk oligosaccharides and infant body composition in the first 6 mo of life. *Am J Clin Nutr.* 2015; 102: 1381-8.
 66. Pekmez CT, Dragsted LO, Brahe LK. Gut microbiota alterations and dietary modulation in childhood malnutrition - The role of short chain fatty acids. *Clin Nutr.* 2019; 38: 615-30.
 67. Pekmez CT, Larsson MW, Lind MV, Vazquez N, Yonemitsu C, Larnkjær A, et al. Breastmilk Lipids and Oligosaccharides Influence Branched Short-Chain Fatty Acid Concentrations in Infants with Excessive Weight Gain. *Mol. Nutr. Food Res.* 2020; 64: 1900977.
 68. Lagström H, Rautava S, Ollila H, Kaljonen A, Turta O, Mäkelä J, et al. Associations between human milk oligosaccharides and growth in infancy and early childhood. *Am J Clin Nutr.* 2020; 111: 769-78.
 69. Larsson MW, Lind MV, Laursen RP, Yonemitsu C, Larnkjær A, Mølgaard C, et al. Human Milk Oligosaccharide Composition Is Associated With Excessive Weight Gain During Exclusive Breastfeeding-An Exploratory Study. *Front Pediatr.* 2019; 7: 297.
 70. Leong KSW, Derraik JGB, Hofman PL, Cutfield WS. Antibiotics, gut microbiome and obesity. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2018; 88: 185-200.
 71. Castaner O, Goday A, Park YM, Lee SH, Magkos F, Shioh STE, et al. The Gut Microbiome Profile in Obesity: A Systematic Review. *Int J Endocrinol.* 2018; 2018: 4095789.
 72. Ho NT, Li F, Lee-Sarwar KA, Tun HM, Brown BP, Pannaraj PS, et al. Meta-analysis of effects of exclusive breastfeeding on infant gut microbiota across populations. *Nat Commun.* 2018; 9: 4169.
 73. Riva A, Borgo F, Lassandro C, Verduci E, Morace G, Borghi E, et al. Pediatric obesity is associated with an altered gut microbiota and discordant shifts in Firmicutes populations. *Environ Microbiol.* 2017; 19: 95-105.
 74. Stanislowski MA, Dabelea D, Wagner BD, Iszatt N, Dahl C, Sontag MK, et al. Gut Microbiota in the First 2 Years of Life and the Association with Body Mass Index at Age 12 in a Norwegian Birth Cohort. *mBio.* 2018; 9: e01751-18.
 75. Million M, Lagier JC, Yahav D, Paul M. Gut bacterial microbiota and obesity. *Clin Microbiol Infect.* 2013; 19: 305-13.
 76. Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE, Cheng J, Duncan AE, Kau AL, et al. Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice. *Science.* 2013; 341: 1241214.
 77. Charbonneau MR, O'Donnell D, Blanton LV, Totten SM, Davis JC, Barratt MJ, et al. Sialylated Milk Oligosaccharides Promote Microbiota-Dependent Growth in Models of Infant Undernutrition. *Cell.* 2016; 164: 859-71.
 78. Tao N, De Peters EJ, German JB, Grimm R, Lebrilla CB. Variations in bovine milk oligosaccharides during early and middle lactation stages analyzed by high-performance liquid chromatography-chip/mass spectrometry. *J Dairy Sci.* 2009; 92: 2991-3001.
 79. Coulet M, Phothirath P, Allais L, Schilter B. Pre-clinical safety evaluation of the synthetic human milk, nature-identical, oligosaccharide 2'-O-Fucosyllactose (2'FL). *Regul Toxicol Pharmacol.* 2014; 68: 59-69.
 80. Coulet M, Phothirath P, Constable A, Marsden E, Schilter B. Pre-clinical safety assessment of the synthetic human milk, nature-identical, oligosaccharide Lacto-N-neotetraose (LNnT). *Food Chem Toxicol.* 2013; 62: 528-37.
 81. Puccio G, Alliet P, Cajozzo C, Janssens E, Corsello G, Sprenger N, et al. Effects of Infant Formula with Human Milk Oligosaccharides on Growth and Morbidity: A Randomized Multicenter Trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017; 64: 624-31.



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".



Enfermedades pediátricas que han pasado a la historia (3). El escorbuto en la edad pediátrica

V.M. García Nieto*, M. Zafra Anta**

*Coordinador del Grupo de Historia de la Pediatría de la AEP. Director de Canarias Pediatría

**Servicio de Pediatría del Hospital Universitario de Fuenlabrada, Madrid. Miembro del Grupo de Historia de la Pediatría de la AEP

“It still stands out as a striking fact that the proprietary foods are the great offenders, especially those which are prepared with water and with condensed milk, or with a very small amount of cow’s milk. Condensed milk is responsible for a fair number... I think there is reason to suspect that the boiling of cow’s milk and prolonged sterilization (especially at high temperatures) lessens in some degree its antiscorbutic quality”

(Thomas Barlow, 1894)

Generalidades. Apunte histórico

En la actualidad, el idioma inglés es el lenguaje científico por naturaleza y la forma de expresión habitual, tanto oral en congresos médicos como escrita en las publicaciones con cierta entidad científica. A finales del siglo XIX y principios del XX, los idiomas preeminentes eran el francés y el alemán. En todo caso, nunca lo fue el español. La cuestión es más compleja puesto que, en general, lo que no se publica en la lengua preeminente se ignora, máxime si antes de la aparición de las publicaciones periódicas toda la información procedía únicamente de los libros editados en distintos idiomas. Es como si no existiera. Eso es lo que ocurrió, por ejemplo, con el garrotillo (difteria). El reconocimiento de su descripción por parte de los médicos de la España del siglo XVI no se ha reconocido fuera de nuestro entorno^(1,2). Algo similar ha sido descrito por parte de uno de nosotros (VMGN) en relación con un tema de índole renal⁽³⁾.

En las historias del escorbuto, historias muy ligadas a los grandes viajes oceánicos, se cita sobremanera a James Lind (1716-1794) y su experimento epidemiológico publicado en 1753, como el primer estudio demostrativo acerca del tratamiento eficaz del escorbuto. En cambio, existían antecedentes previos eficaces sobre la prevención y terapéutica de la enfermedad.

Así, es más difícil leer fuera de nuestro entorno la información aportada por Grande Covián, que reseñó que: “con motivo de la expedición del capitán Sebastián Vizcaíno en 1602, se hace una magnífica descripción del escorbuto y de su curación por la ingestión de fresas”⁽⁴⁾.

Además, Agustín Rodríguez González en su reciente libro sobre “Urdaneta y el tornaviaje”, menciona al médico Pedro García Farfán (1532-1604), que estudió medicina en las universidades de Salamanca y Sevilla, y ejerció en varias poblaciones de la *Nueva España* como Puebla, Oaxaca y la misma capital México⁽⁵⁾. En 1579, publicó en México su *Tratado breve de anothomia y chirurgia, y de algunas enfermedades que mas comunmente suelen haver en esta Nueva España*, en el que se recomienda el uso de naranjas y limones para el tratamiento del escorbuto. La obra tuvo un gran éxito, pues fue reeditada con algunas modificaciones en 1592 y 1610. Seguramente, Don Pedro no realizó por sí mismo el descubrimiento, pero recogió noticias que le llegaban desde Acapulco, base de partida y llegada del celeberrimo *Galeón de Manila*.

Julián de Zulueta, el “señor de los mosquitos”, trabajó como médico de enfermedades tropicales para la Organización Mundial de la Salud (OMS), la mayor parte del tiempo en misiones encargadas de la erradicación del paludismo. Además, descubrió la existencia de cristales de ácido úrico en uno de los dedos meñiques del rey Carlos I de España, signo de

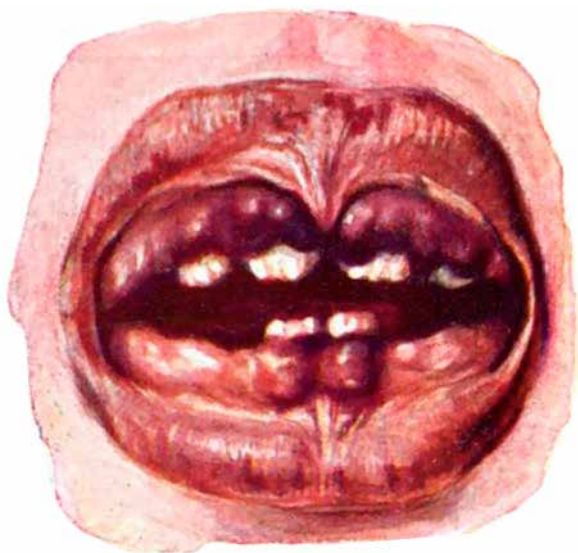


Figura 1. “Alteraciones de las encías en un caso con enfermedad de Möller-Barlow (Clínica Pediátrica de Munich; Prof. Pfaundler)”⁽¹¹⁾.

que padeció gota⁽⁶⁾. En 1980, Julián de Zulueta publicó *La contribución española a la prevención y curación del escorbuto en la mar*, que refiere cómo encontró en el Archivo de Indias de Sevilla, la sensacional noticia de que el tratamiento con naranjas y limones era habitual a principios del siglo XVII, tanto en el *Galeón de Manila* como en las flotas españolas de aquella época. En concreto, cita que en la flota al mando de Don Francisco de Tejada de 1617-18 se embarcaron 44 fresqueras de “agrios de limón”, cinco barriles de dicho “agrio” y una cantidad indeterminada de “jarabe de limón”. Todo señala que tal práctica era normal, y desde hacía mucho tiempo, en los buques españoles que surcaban la “mar del Sur”⁽⁷⁾.

No debe desdeñarse, naturalmente, el experimento epidemiológico terapéutico de James Lind (1716-1794), a pesar de utilizar seis grupos, constituido cada uno de ellos únicamente por dos sujetos diagnosticados de escorbuto. Los mejores efectos se obtuvieron en los que recibieron un tratamiento suplementario con naranjas y limones. Las consecuencias positivas posteriores de la incorporación de zumo de lima en la ingesta de los marineros ingleses se ha difundido ampliamente, por lo que no vamos a insistir en el tema⁽⁴⁾. Por supuesto, que el escorbuto no era exclusivo de los marineros sometidos a largas travesías, sino que también era una enfermedad “de tierra”. Se describieron casos de escorbuto en prisiones militares de la Gran Bretaña o en diversos ejércitos⁽⁸⁾. “La gran hambruna de Irlanda” (1845-1848) fue debida a la pérdida de la cosecha de patatas por una enfermedad viral del tubérculo; falleció la cuarta parte de la población. Milton Rizzi ha recordado las poco conocidas epidemias de escorbuto acaecidas durante el segundo Sitio

de Montevideo (1812-1814) y en el transcurso del denominado Sitio Grande (1843-1851)⁽⁸⁾.

Escorbuto de los niños lactantes. Enfermedad de Barlow

En el libro de Eugène Apert titulado *Manual de enfermedades de los niños* (1917; edición española), puede leerse que “el escorbuto puede presentarse en la primera edad; su causa es la del escorbuto del adulto, es decir, la insuficiencia de alimentos frescos y el uso prolongado de alimentos en conserva. De modo que el escorbuto infantil apenas se presenta en los niños criados al pecho; también es excepcional en los niños criados con biberón cuando la leche está o simplemente hervida o esterilizada al baño maría; las leches industrialmente esterilizadas por ebullición a 108° no lo producen sino raramente: son muchísimos los niños alimentados exclusivamente con estas leches y no tienen escorbuto. Las leches cuyo uso prolongado puede producir el escorbuto son, por así decirlo, exclusivamente las leches modificadas... el uso exclusivo de papillas hechas con harinas esterilizadas, ya adicionadas de fermentos ó modificadas de diferentes maneras, pueden igualmente producir esta enfermedad. Poco conocido en Francia hasta estos últimos años, el escorbuto ha llegado á ser frecuente después de que las modas alemanas de leches modificadas y las inglesas de harinas en conserva han conseguido adeptos en ese país. Con todo, es una enfermedad rara e importa conocerla bien porque la acción del médico puede ser todopoderosa. En pocos días, un niño en apariencia mortalmente herido, puede recobrar la salud si se le aplica un tratamiento apropiado”⁽⁹⁾.

En el Diccionario histórico de la lengua española, se cita que el término “escorbutígeno” fue un galicismo tomado del francés *scorbutigène* empleado en nuestro país desde 1911 para designar los hábitos dietéticos causantes del escorbuto infantil⁽¹⁰⁾. En dicho Diccionario, se cita que el término estaba atestiguado en francés “al menos desde 1903, cuando se registró en el artículo “*Le scorbut infantile en France*” publicado por el Dr. J. J. Rochon en *La Pédiatrie pratique. Journal de clinique et de thérapeutique infantiles*, Paris, p. 58 (*La maladie de Barlow soit due à l'emploi d'un lait scorbutigène*)”.

Descripción: “El escorbuto infantil apenas se presenta ni antes de los cinco meses ni después de los diez y ocho. Ataca ordinariamente a los niños de buen aspecto, bien desarrollados y que no tienen trastornos digestivos... El primer síntoma es un aumento de la palidez de los tegumentos; las mejillas y los labios se decoloran, y las orejas, vistas a un rayo de sol, son transparentes y blancas.



Figura 2. “Fémur de un niño de un año, afecto de enfermedad de Barlow; hemorragias medulares y subperiósticas, con desprendimiento del periostio (Clínica Pediátrica de Kiel; Prof. Dr. W. Starck)”⁽¹¹⁾.

Después sobreviene la inercia de los miembros inferiores; el pequeño enfermo evita todo género de movimientos y no pretende ponerse en pie ni incorporarse; los movimientos comunicados producen dolor y la presión al nivel de las partes óseas provoca gritos. Luego aparecen las hemorragias; si el niño tiene dientes, sobre la encía y alrededor del cuello de éstos se ve que hay petequias submucosas y luego pequeñas fungosidades sanguinolentas (Fig. 1). Pueden verse, igualmente, petequias subcutáneas y equimosis palpebrales ó prepuciales⁽⁹⁾. “La madre refiere que los pañales mojados por la orina tienen una coloración roja especial, y la orina misma, recientemente expulsada produce un sedimento constituido por glóbulos rojos, o hasta se pueden comprobar en ella los caracteres propios de una nefritis hemorrágica aguda⁽¹¹⁾.”

“Palpando los huesos se nota que hay en algunos sitios tumefacciones cuyo lugar de elección son las proximidades de los cartílagos de conjunción y los huesos largos del miembro inferior; pero también pueden ser notadas estas tumefacciones en los de los miembros superiores, costillas y huesos de cara y cráneo. Estas tumefacciones son debidas a hemorragias subperiósticas; el periostio es separado por el derrame sanguíneo y se sienten crepitaciones a nivel de los puntos tumefactos (Fig. 2)⁽⁹⁾. “La tracción muscular y los traumatismos, aun ligeros, producen entonces infracciones y fracturas en las extremidades diafisarias de los huesos largos (Fig. 3) y en las costillas⁽¹¹⁾. El diagnóstico diferencial debía realizarse con la *seudoparálisis sifilítica de Parrot*, dado que un sífiloma en el cartílago de conjunción, producía igualmente una *seudoparálisis dolorosa*.”

“Si no se acude pronto con una intervención racional, el niño se debilita cada vez más, palidece, languidece, llega a la inercia; los síntomas óseos y los fenómenos hemorrágicos se acentúan y el pequeño enfermo acaba por sucumbir⁽⁹⁾.”

Tratamiento: Thomas Barlow (1845-1945) pediatra inglés miembro del *University College Hospital* y del *Hospital for Sick Children* (Great Ormond Street) de Londres, caracterizó a principios de la década de los 80 del siglo XIX⁽¹²⁾ un cuadro similar a lo que en la literatura médica alemana se denominaba “*Acute Rickets*” (Müller. *Königsb Med J*, 1859), con unos síntomas referidos a los huesos y caquexia distintos a los observados en el raquitismo común o en la sífilis congénita^(12,13). En 1881, Samuel Gee, “el redescubridor de la enfermedad celiaca”, “habló de caquexia osteica o perióstica y excluyó en este cuadro tanto el raquitismo como la sífilis⁽¹⁴⁾.”

Desde los trabajos de Barlow se sabía que el tratamiento necesario y suficiente era “volver a la alimentación con alimentos frescos. A los niños aún pequeños debe de dárseles leche de mujer, y en defecto de esta leche, la de animal, cruda; a los niños mayores, a partir de nueve o diez meses, se dará puré de patatas poco cocido y cucharaditas de jugo de naranja ó berro. La mejoría es rápida y si el niño no se halla en período de anemia caquética extrema, a los ocho



Figura 3. “Húmero de un niño de un año afecto de enfermedad de Barlow. Se han disecado las partes blandas, para que pueda apreciarse mejor la fractura de la cabeza⁽¹¹⁾.”

días se efectúa generalmente la curación⁽⁹⁾. Jules Comby insistió en que “si el niño fuese nutrido con el biberón, se substituirá la leche esterilizada, condensada o peptonizada, por leche fresca... la esterilización prolongada, la esterilización con alta temperatura disminuyen las propiedades antiescorbútics de la leche; es preferible, en este respecto, la pasteurización ó sea la esterilización moderada y corta⁽¹⁴⁾. No se sabía en qué consistía el “factor antiescorbútics”, pero sí como podía ser substituida su ausencia.”

El escorbuto de los lactantes en España

En 1922, Josep Roig i Raventós (1883-1966) escribió un trabajo sobre escorbuto infantil⁽¹⁵⁾. Andrés Martínez Vargas en su *Historia de la Pediatría en España*, además del trabajo anterior, citó que José Antonio Muñozerro (1886-1971) presentó una comunicación sobre el tema en la Sociedad de Pediatría de Madrid en 1931⁽¹⁶⁾.

En los años 70 del pasado siglo, seguían existiendo casos de escorbuto infantil en España. Como prueba, el caso referido por Pérez Rodríguez et al.⁽¹⁷⁾, los ocho niños descritos por Indalecio Fidalgo et al.⁽¹⁸⁾ y los seis casos publicados por Jaume Campistol et al.⁽¹⁹⁾. En estos artículos, es patente la importancia de algunos signos radiológicos facilitadores del diagnóstico de la enfermedad. En esa época, se empezaban a



Figura 4. Imágenes de osteoporosis, corticales adelgazadas y un hematoma subperióstico⁽¹⁸⁾ (Reproducido con permiso de los editores).



Figura 5. Se aprecian los espolones metafisarios y la línea blanca de Fraenkel. Inmediatamente por debajo de esa zona calcificada, se observa la banda transversal radiolúcida del escurbutismo o zona de Trummerfeld. La estrella marca una epífisis con la zona central calcificada rodeada de una línea bien delimitada que se denomina línea de Winberger⁽¹⁸⁾ (Reproducido con permiso de los editores).

medir los niveles sanguíneos de ácido ascórbico. En el trabajo de Fidalgo et al., los niveles de “ascorbinemia” en seis niños, oscilaron entre 0,04 y 0,6 mg/dl (normal: 0,6-2,0 mg/dl).

Las lesiones radiológicas del escurbutismo infantil deben buscarse en los huesos de crecimiento más activo como fémur, tibia y costillas. Las primeras alteraciones son la aparición de una osteoporosis generalizada y el adelgazamiento de la cortical (Fig. 4). “La calcificación del cartilago origina una zona de mayor radiodensidad localizada en el extremo epifisario de la metafisis que se denomina línea blanca de Fraenkel. Sus contornos no son rectos, sino que adquieren un aspecto ondulado en forma de sierra debido a la presencia de antiguas fracturas. Cuando el disco calcificado excede la anchura de la metafisis origina la emisión de espolones óseos (Fig. 5). Inmediatamente por debajo de esta zona bien calcificada se sitúa otra zona atrófica donde falta la matriz ósea. Radiológicamente se traduce por una imagen radiolúcida, paralela a la línea blanca, que recorre la metafisis en toda su anchura⁽¹⁸⁾ (Fig. 5). Esta zona se conoce como “banda transversal del escurbutismo” o zona de Trummerfeld y es un signo patognomónico de la enfermedad. En las epífisis, los centros de calcificación aparecen osteoporóticos en su zona central y están limitados periféricamente por una línea bien delimitada denominada línea de Winberger (Fig. 5).

El hematoma subperióstico se origina por desprendimiento del periostio y se localiza más frecuentemente en los huesos largos (Fig. 2). Radiológicamente, la imagen característica se observa en la fase de curación, cuando el periostio inicia su calcificación (Fig. 4). Las fracturas óseas tienen lugar a través del disco cartilaginoso o el tejido en íntima conexión con él, y puede dar lugar a desprendimientos epifisarios.

Sin ánimo de ser exhaustivos, en las últimas décadas, se han publicado algunos artículos en España acerca de niños y adolescentes con escurbutismo⁽²⁰⁻²²⁾. Es llamativo el caso de

un lactante alimentado de forma prolongada a base de bebidas y harina de almendras⁽²²⁾.

Como curiosidad, el caso más antiguo de probable escurbutismo en España fue un niño enterrado durante el *periodo calcítico* en el yacimiento de El Portalón (Sierra de Atapuerca, Burgos). El esqueleto ha sido fechado directamente por C14 entre 5030 y 5020 Cal BP (“antes del presente”). El análisis macroscópico y una tomografía computarizada revelaron un conjunto de lesiones, tanto en el cráneo como en los huesos largos bilaterales, caracterizados por una porosidad anormal, formación de hueso nuevo y deformidad de huesos largos⁽²³⁾.

Epílogo

En 1928, el bioquímico húngaro nacionalizado estadounidense Albert von Szent-Györgyi aisló un factor reductor muy activo, a partir de las glándulas adrenales de buey, naranjas y hojas de col, al que denominó ácido hexurónico. En 1932, J. L. Suirbely y el propio Szent-Györgyi, demostraron que el ácido hexurónico

era lo que se había empezado a denominar como vitamina C o “factor antiescurbútico”. También descubrieron que el pimiento rojo húngaro (paprika) era extraordinariamente rico en esa vitamina⁽⁴⁾. Por su aislamiento, Szent-Györgyi recibió el Premio Nobel de Medicina en 1937. La estructura molecular de la vitamina C, a la que se denominó ácido L-ascórbico, fue definida por Walter Norman Haworth, por lo que recibió el Premio Nobel de Química el mismo año de 1937⁽⁴⁾.

El hombre y otros primates, a diferencia de la mayoría de los animales, son incapaces de sintetizar vitamina C (ácido ascórbico) a partir de la glucosa, por lo que es imprescindible el aporte de dicha vitamina en su dieta. Las necesidades diarias de vitamina C (60-95 mg) están cubiertas de forma suficiente por la dieta convencional. En humanos, la vitamina C es un potente antioxidante que neutraliza diferentes tipos de radicales libres con el fin de disminuir el estrés oxidativo. Además, actúa como agente donador de electrones para diferentes enzimas, entre ellas, las que participan en la hidroxilación del colágeno⁽²⁴⁾. Estas reacciones adicionan grupos hidroxilos a los aminoácidos prolina o lisina en la molécula de colágeno (vía prolina-hidroxilasa y lisina-hidroxilasa), con lo que consigue que la molécula de colágeno asuma su estructura de triple hélice. De esta manera, la vitamina C se convierte en un nutriente esencial para el desarrollo y mantenimiento del tejido de cicatrización, vasos sanguíneos y cartilago.

Es llamativo que el cuerpo humano, aunque no pueda sintetizar el ácido ascórbico, posee cotransportadores sodio-ascorbato (*sodium-vitamin C transporters, SVCTs*), de los cuales existen dos isoformas, SVCT1 y SVCT2. SVCT1 es responsable del transporte activo secundario de L-ascorbato desde la superficie luminal de la mucosa gastrointestinal y de su reabsorción en el túbulo proximal renal y determina los niveles plasmáticos de la vitamina⁽²⁵⁻²⁷⁾. SVCT2 es ubicuo y es responsable de su bioacumulación⁽²⁸⁾.

Bibliografía

- Martínez Vargas A. Crónicas de la Pediatría Española (1888-1913). Reedición del Grupo de Trabajo de Historia de la Pediatría y Documentación Pediátrica de la AEP. Nestlé Nutrition; 2010. p. 103.
- Brines Solanes J, López Piñero JM. Descripción de la angina sofocante: El garrotillo hispano (Siglos XVI-XVII). Nestlé Nutrition Institute. Albatros 2011.
- García-Nieto V, Claverie-Martín F. Additional cases of ureteral obstruction associated with Henoch-Schönlein purpura. *Pediatr Nephrol.* 1998; 12: 168-9.
- Rojas Hidalgo E. Historia del descubrimiento de la vitamina C. *Alim Nutri Salud.* 1998; 5: 45-56.
- Rodríguez González AR. Urdaneta y el tornaviaje. El descubrimiento de la ruta marítima que cambió el mundo. Madrid: La esfera de los libros 2021.
- Ordi, J, Alonso, PL, de Zulueta J, Esteban J, Velasco M, Mas E, et al. The severe gout of Holy Roman Emperor Charles V. *N Engl J Med.* 2006; 355: 516-20.
- De Zulueta J. La contribución española a la prevención y curación del escorbuto en la mar. *Revista General de Marina.* 1980; 199: 157-66.
- Rizzi M. Historia del escorbuto. Especial referencia a las epidemias acaecidas en los sitios de Montevideo. *Revista FASO.* 2010; 17: 52-8.
- Apert E. Manual de enfermedades de los niños, ed. esp. Barcelona: Salvat; 1917. p. 350-2.
- Diccionario histórico de la lengua española. Disponible en: <https://www.rae.es/dhle/escorbutigeno>.
- De Pfaundler M. Patología de la constitución. Enfermedad de Möller-Barlow. En: Tratado de enfermedades de los niños, ed. esp. Feer E, ed. Barcelona: Manuel Marín; 1924. p. 244-9.
- Barlow T. On cases described as "acute rickets" which are possibly a combination of rickets and scurvy, the scurvy being essential and the rickets being variable. *Med Chir Trans of London.* 1883; 66: 159-220.
- Barlow T. The Bradshaw Lecture on infantile scurvy and its relation to rickets: Delivered before the Royal College of Physicians of London. *Br Med J.* 1894; 2: 1029-34.
- Comby J. Escorbuto infantil. En: Tratado de enfermedades de la infancia, ed. esp. Barcelona: Salvat; 1907. p. 298-302.
- Roig Raventós J. Escorbuto infantil. Consideraciones históricas y etiológicas. *Anales de la Real Academia de Medicina y Cirugía de* Barcelona; 1922. p. 9-14. Disponible en: <https://www.raco.cat/index.php/AnalesRAMC/article/download/207294/290247>.
- Martínez Vargas A. Historia de la Pediatría en España. *Acta Ped Esp.* 1946; 4: 248.
- Pérez Rodríguez J, Ferro O, Ortega F. Escorbuto. Un caso en la provincia de Madrid. *An Esp Pediat.* 1974; 7: 275.
- Fidalgo I, García Fuentes M, Loricán L, García Riego A, Larrea F, Rodríguez Soriano J. Escorbuto infantil. A propósito de ocho observaciones. *Boletín de la Sociedad Vasco-Navarra de Pediatría.* 1974; 9: 261-74.
- Campistol Plana J, Pou Fernández J, Rissech Payret M, Roca Martínez J, Otaol Enraigas C. Escorbuto. A propósito de seis casos. *An Esp Pediat.* 1979; 12: 745-52.
- Quiles M, Sanz TA. Epiphyseal separation in scurvy. *J Pediatr Orthop.* 1988; 8: 223-5.
- Gómez-Carrasco JA, López-Herce Cid J, Bernabé de Frutos C, Ripalda-Crespo MJ, García de Frías JE. Scurvy in adolescence. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1994; 19: 118-20.
- Vitoria I, López B, Gómez J, Torres C, Guasp M, Calvo I, Dalmau J. Improper use of a plant-based vitamin C-deficient beverage causes scurvy in an infant. *Pediatrics.* 2016; 137: e20152781.
- Castilla M, Carretero JM, Gracia A, Arsuaga JL. Evidence of rickets and/or scurvy in a complete Chalcolithic child skeleton from the El Portalón site (Sierra de Atapuerca, Spain). *J Anthropol Sci.* 2014; 92: 257-71.
- Peterkofsky B. Ascorbate requirement for hydroxylation and secretion of procollagen: relationship to inhibition of collagen synthesis in scurvy. *Am J Clin Nutr.* 199; 54: 1135S-40S.
- Savini I, Rossi A, Pierro C, Avigliano L, Catani MV. SVCT1 and SVCT2: key proteins for vitamin C uptake. *Amino Acids.* 2008; 34: 347-55.
- Castro T, Low M, Salazar K, Montecinos H, Cifuentes M, Yáñez AJ, et al. Differential distribution of the sodium-vitamin C cotransporter-1 along the proximal tubule of the mouse and human kidney. *Kidney Int.* 2008; 74: 1278-86.
- Nualart F, Castro T, Low M, Henríquez JP, Oyarce K, Cisternas P, et al. Dynamic expression of the sodium-vitamin C co-transporters, SVCT1 and SVCT2, during perinatal kidney development. *Histochem Cell Biol.* 2013; 139: 233-47.
- Villagrán M, Muñoz M, Díaz F, Troncoso C, Celis-Morales C, Mardones L. Una mirada actual de la vitamina C en salud y enfermedad. *Rev Chil Nutr.* 2019; 46: 800-8.



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".

Representación del niño en la pintura española



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

Germán Valdecara, el acuarelista bohemio

Pediatr Integral 2021; XXV (5): 269.e1–269.e5

Valdecara estudió en Zaragoza y, posteriormente, en la Academia de Bellas Artes y en la Sociedad de Acuarelistas de Madrid. Vivió en París. Durante una estancia en Roma conoció a una duquesa austriaca, que era quien le pagaba la pensión; por su parte, el pintor estaba obligado a entregarle cada Nochebuena dos o tres acuarelas, que escogía entre toda la producción del año. Se quedó sin pensión a causa de la Primera Guerra Mundial, volvió a Madrid y vivió sus últimos días como un asceta y bohemio.

Vida, obra y estilo

Germán Valdecara González nació en Zaragoza en 1849. Inició sus estudios en la Real Academia de Bellas Artes de San Luis a los 13 años de edad. Por aquel entonces eran profesores de esta institución, entre otros, Mariano Pescador y Bernardino Montañés, artistas de cierta categoría que formaron a varias generaciones de jóvenes pintores aragoneses, muchos de los cuales se ganarían la vida lejos de su ciudad natal. Las pocas oportunidades que brindaba el mercado artístico zaragozano le llevaron a trasladarse a Madrid.

En la capital de España asistió a la Escuela Especial de Pintura, Escultura y Grabado, institución dependiente de la Real Academia de Bellas Artes de San Fernando. Durante un curso coincidió con otros dos célebres pintores aragoneses, Félix Pescador y Joaquín Pallarés. Por esas mismas fechas, Pérez Galdós publicaba *Fortunata y Jacinta*, donde incluyó una interesante descripción de la calle en la que vivían, precisamente, Valdecara y Pallarés. Retrata a la perfección el espíritu popular de finales del siglo XIX en las calles del Madrid de los Austrias. Este gusto por lo pintoresco, que refleja Galdós en su novela, responde al mismo espíritu que impregna el costumbrismo presente en las obras de estos pintores. De 1872 a 1875, siguió perfeccionando su técnica pictórica, como el colorido, la composición, la perspectiva y el dibujo natural, a la vez que obtiene algunas menciones y premios.

Según relata Guillermo Juberías en la biografía que escribió sobre Valdecara, los siguientes años fueron, posiblemente, la época de mayor renombre y reconocimiento de su carrera, en la que llegó a exponer junto a los grandes nombres de la pintura española de las últimas décadas del siglo XIX. Participó en exposiciones de acuarelistas, entre ellas, en la exposición de la Sociedad de Acuarelistas de Madrid de 1880, en la que colaboró con tres obras tituladas: *Una niña*, *Pensativa* y *El favorito*.

La acuarela gozó de un enorme predicamento entre los pintores de esta época, ya que se trata de una técnica artística económica, realizada sobre un soporte humilde, como es el papel. Este interés comercial también se entiende perfectamente cuando se comprueban los temas representados, frecuentemente de tipo costumbrista, adaptando el preciosismo característico de los cuadritos al óleo a las condiciones que impone la técnica acuarelistica. Esto se comprueba en la producción de Germán Valdecara: los títulos de muchas de sus obras nos indican su gusto por la representación de majas, chulas y otros personajes del repertorio dieciochesco español.

En 1881, concurre a la Exposición Nacional de Bellas Artes con tres obras, *Noticia triste*, *Retrato de una señorita* y *Lola*. También participó, junto a los más célebres artistas españoles de su tiempo, en la confección de dos álbumes regios, uno para la reina de España y otro para la princesa imperial prusiana en 1884; junto a obras de Pradilla, Casado del Alisal y de Federico Madrazo, participa Valdecara con *Una manola* y con *Una chula*, ambos dibujos hechos a pluma. Estos títulos evidencian el interés del artista por la temática costumbrista.

En 1887 trasladó su residencia a la capital francesa, ello no impide que continúe enviando acuarelas a las exposiciones españolas, en diferentes fechas. Recupera, por tanto, las vistas urbanas, ahora con el motivo de las calles de París, un tema de gran predicamento entre los artistas españoles que llegaban a la capital francesa, tal y como demuestra el afán que algunos, como Pallarés, tuvieron en representar-

las. En 1893 abandonó París temporalmente por Roma; aquí logró un cierto capital a raíz de dar clases de español y alguna acuarela a una aristócrata vienesa. Por todo ello consiguió una pensión de 500 francos con la que vivió en París, posteriormente.

Germán Valdecara regresa a París en 1898, en una época en la que numerosos artistas españoles se encuentran ya bien asentados en la ciudad. En 1901, el diario *El Globo* nos presenta a Valdecara como un gran estudioso de la obra de Meissonier (1815-1891). Este pintor fue uno de los artistas más demandados en la Francia de la segunda mitad del siglo XIX y contribuyó, fundamentalmente, a dar difusión a las escenas de gusto dieciochesco que tanto gustaban en el tardorromanticismo del II Imperio Francés. El grado de detallismo que empleaba el zaragozano era tal, que llegó a utilizar anteojos para que ampliase el tamaño de los diminutos pinceles que utilizaba.

Pasó grandes dificultades económicas en la capital francesa y siempre rechazó el contacto con marchantes, que hubiesen facilitado la venta de sus cuadros y la exposición en galerías privadas. Poco se conoce de su final, pero se cree que con la Primera Guerra Mundial, la aristócrata que mantenía anualmente su pensión, desapareció, lo que le obligó a terminar sus días en Madrid. No se sabe la fecha exacta de su fallecimiento.

Los niños en su obra

Aunque no son tema preferente en sus dibujos y cuadros, representó al niño en diversos escenarios. Los dibujó y pintó en circunstancias tan variadas como en escenas rurales y paisajes españoles, como artista de circo, como imágenes solitarias y participantes en escenas parisinas.

La obra *Escena en un pueblo español* nos muestra a cuatro personas: dos adultos y dos niños. Se trata de una escena rural típicamente española que Valdecara pintó, probablemente, para ser vendida en París; este tipo de escenas costumbristas eran bien vistas por la sociedad parisina de finales de siglo XIX. Una de las mujeres está sentada a la izquierda de la imagen, sobre una silla de anea. Parece que está cosiendo la ropa que tiene en su regazo. Su cabeza está ligeramente inclinada hacia adelante y va cubierta con un pañuelo, esto impide apreciar los detalles de su cara. Va humildemente vestida. En la parte derecha aparece la otra mujer que está tendiendo la ropa al sol sobre una cuerda. Está de pie y tampoco se la aprecian los detalles de las manos ni de los pies, ya que está de espaldas. Lleva, al igual que la otra mujer, ropajes hasta los pies y delantal rojo.

En el centro de la imagen representada y en un primer plano, hay una niña de unos diez años sentada sobre el suelo y también trata de coser alguna prenda que lleva entre sus manos. En este caso, la niña no va cubierta, por lo que se le ven parcialmente las facciones de la cara, en una vista lateral. Tiene moño y es pelirroja. Junto a esta niña aparece otra de menor edad, de unos cuatro o cinco años, de pie. Como está de espaldas, no se aprecian bien los detalles de sus extremidades ni de su cara. Viste falda hasta media pierna y la cabeza no va cubierta. Lleva un cuenco en sus manos; probablemente con semillas o migas que arroja a las gallinas, pollos y un gallo. Naturalmente, el tamaño de los animales y la lejanía del plano no permiten ver los detalles de los mismos. La presencia de animales en algunos cuadros, era requisito imprescindible en esta época para garantizar su venta. Casas humildes, de piedra y adobe, y una verja al fondo. Suelo empedrado. Luz que se recibe del frente y colores amarillos, naranjas, marrones y grises, sobre todo. Se trata de una acuarela sobre papel (Fig. 1).



Figura 1. *Escena en un pueblo español.*



Figura 2. *Músicos de circo*.

La pintura *Músicos de circo* permite observar un ambiente circense, poco habitual en Valdecara, aunque posiblemente era una escena relativamente frecuente en el París de la época. Aparece, a la izquierda, un adulto de mediana edad, de pie, tocando un instrumento musical. Va ataviado al uso, como si fuese a salir de inmediato a actuar bajo la carpa y frente al público. Llama la atención su vestimenta, con pantalón corto a cuadros y color negro con volantes, medias rosas, camisa rosa de manga larga y pañuelo rojo. Sobre su cabello hay una cinta blanca. Su anatomía está muy bien proporcionada; sus pies, rodillas, manos y cara están bien dibujados.

A la derecha, hay un niño de unos diez años de edad, sentado sobre una mesa con mantel, que está tocando los platillos; se nota que pone bastante interés en el ensayo. Una de sus piernas la apoya sobre un bombo, que está en el suelo. El chico mira con cierta seriedad al adulto, probablemente su padre. Los detalles de su cara y sus proporciones corporales son normales. Su vestimenta está acorde con la que usa la persona mayor: pantalón negro, camisa y pañuelo rojo; a diferencia del adulto, el niño lleva un lazo azul al cuello, calcetines blancos a rayas azules y botines.

Los fondos están ocupados por unas cortinas semiplegadas, adornos colgantes del techo y dos macetas que contienen sendas plantas, sin flores. Hay, en un segundo plano, un cartel anunciador del espectáculo, donde pone "GRANDES FUNCIONES". El color predominante es el marrón, aunque también destacan el negro, rojo y gris. Luz frontal. Se trata de una acuarela fechada en 1879 (Fig. 2).



Figura 3. *Flor campestre*.

En *Flor campestre* aparece una niña prepúber de unos diez años de edad. Se trata de una escena de campo en donde destaca la imagen de la niña. Está triste, como perdida; su cara casi expresa el llanto que puede iniciar por encontrarse en una situación dramática. Aparece en el primer plano, en el centro del dibujo, está de pie, en lateral derecho y mirando hacia el pintor. Va descalza, con falda hasta las rodillas y camisa entreabierta de manga corta. Las proporciones que muestra son normales, aunque destaca una ligera macrocefalia para su edad. Los detalles de su cara son normales y lleva pelo largo. En sus manos lleva algún objeto o alimento no bien visualizado, aunque podría ser un trozo de pan.

El paisaje es desolador: un arroyo al lado de sus pies, unas yerbas, piedras y un gran árbol seco con un grueso tronco. Al fondo varios árboles secos, más pequeños. El dibujo denota tristeza y melancolía; posiblemente, Valdecara lo dibujó en un momento de depresión, que los hubo, y muchos, para el pintor aragonés. La obra apareció en el Catálogo ilustrado de la exposición de la Sociedad de Acuarelistas de Madrid de 1882. Pertenece a la Biblioteca del Museo del Prado (Fig. 3).

Una obra típica de paisaje urbano y costumbrista parisino es *Au parc*. En el cuadro aparecen 25 personas adultas de ambos sexos y tres niños de distintas edades. La escena se localiza, sin duda, en París, lugar representado por la mayoría, si no por todos, de los artistas que vivían o residían en la capital de Francia. El parque parece un lugar privilegiado,



Figura 4. *Au parc.*

dada la concurrencia de sus visitantes y los trajes y vestidos que portan: los caballeros con sombrero, incluso de copa y las damas con sus vestidos largos y anchos sombreros. Unos están de pie, otros sentados, unos en solitario y otros en grupo; los hay que están leyendo y otros hablando. Las proporciones corporales de estos personajes son normales, aunque el tamaño de las personas representadas no nos permite apreciar los detalles.

En el extremo izquierdo del cuadro aparece una niña de uno o dos años de edad, agachada, que parece acariciar a un pájaro u otro animal; va vestida de blanco con un gran lazo azul a la cintura. En el centro aparece otra niña de unos cinco o seis años, de pie y mirando hacia el pintor, junto a unas damas que están tras ella. La niña lleva abrigo rosa y sombrero. A la derecha, y en brazos de una dama, hay otro niño de menos de un año de edad, con sombrero y vestido con prendas de color claro.

Los colores son muy vistosos y variados, pero predomina el verde, localizado en los suelos y en los árboles. Al fondo, y tras la maleza, se aprecia una gran casa palacio, con columnas y de unos colores claros. La pincelada suelta para los árboles y el suelo, contrasta con el detalle empleado en la indumentaria de las personas y en el detalle del respaldo de las sillas. Se trata de una acuarela que pertenece al Hôtel de Ventes de Ginebra (Fig. 4).

La composición *Esplanade des Invalides. Le Palais des Industries Diverses* muestra un conjunto de personajes paseando por la Esplanada de los Inválidos, zona cosmopolita como podemos apreciar, del París de finales del siglo XIX. Efectivamente, se aprecian casas lujosas, palacios con sus columnas y torres, entre ellos, el Palacio de las Industrias Diversas, a la derecha de la obra, construido para albergar la Exposición Universal de 1900. En uno de los primeros planos aparece una niña, de espaldas, que camina entre sus

progenitores hacia el fondo y cogida de la mano de su padre. La niña puede tener unos 10 o 12 años de edad, lleva un vestido azul hasta la rodilla, con un lazo en la cintura, sombrero del mismo color y una larga melena recogida en una



Figura 5. *Esplanade des Invalides. Le Palais des Industries Diverses.*

trenza. Su anatomía, pese a estar de espaldas es normal, al igual que la de sus padres y el resto de las figuras que aparecen en la calle.

A la derecha de la obra, el pintor ha querido representar una gran fuente monumental, a la entrada del palacio. En uno de los escalones de la misma aparecen 12 niños desnudos de muy corta edad, unos sentados, otros en decúbito y otros de pie. Pudiera tratarse de ángeles o bien de niños, hijos de los paseantes que intentan bañarse en la fuente. Los pequeños muestran un color natural sonrosado que contrasta fuertemente con el color que el artista ha dado a la fuente: un color azul intenso.

El paisaje se completa con un kiosco, a la derecha y una tienda a la izquierda. Excelente sentido de la perspectiva y manejo de los colores, con predominio de los blancos y amarillos. Pese a ser un día soleado, aparecen cielos cubiertos con algunas nubes. Se trata de una acu-

rela sobre papel de gramaje, de 59 por 47 cm, fechada en 1900 (Fig. 5).

Bibliografía

- Lorente JP. La influencia del París de la Belle Époque en los artistas aragoneses. En Buil C, Turmo JM. La seducción de París: artistas aragoneses del siglo XX. Museo Camón Aznar. Zaragoza, 2005.
- Lorente JP. Asociaciones de artistas y sus espacios expositivos en el siglo XIX. En Lacarra MC. Arte del siglo XIX. Institución Fernando el Católico. Zaragoza, 2013.
- Juberías G. Germán Valdecara: un acuarelista aragonés en la bohemia de París durante la Belle Époque. Asociación Aragonesa de Críticos de Arte (ACA). 2017. (Consultado en septiembre de 2020). Disponible en: <http://www.aacadigital.com/contenido.php?idarticulo=1302>.



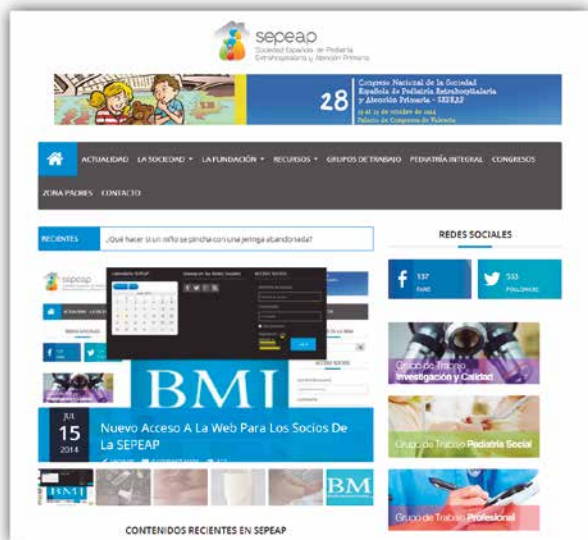
Cuestionario de Acreditación

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”.

Visita nuestra web

Director: Dr. J. López Ávila



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 XXV - 2021 - Número 4

“Dermatología II”

1. Acné
J.M. Azaña Defez, M.L. Martínez Martínez
2. Sarna, pediculosis y otras ectoparasitosis
F. del Pino Troconis, A. Torrelo Fernández
3. Psoriasis y otros trastornos papuloescamosos
L. Quintana Castanedo, R. de Lucas Laguna
4. Alteraciones más frecuentes del pelo en Pediatría
G.M. Garnacho Saucedo, J.C. Moreno Giménez
5. Trastornos de la pigmentación: lentigos, nevus y melanoma. Fotoprotección
J. Anderson Vildósola, A. Hernández Martín

Regreso a las Bases

Dermatoscopia para pediatras

M. Serrano Manzano, A. Estapé Fiol

Temas del próximo número

Volumen XXV - 2021 - Número 6

“Oncología I”

1. Bases genéticas y moleculares del cáncer infantil
A. Escudero López
2. Cómo sospechar cáncer en Atención Primaria
V. Losa Frías, M. Herrera López, I. Cabello García, P.I. Navas Alonso
3. Leucemia aguda en Pediatría
P. Velasco Puyó, L. Murillo Sanjuán
4. Linfomas de Hodgkin y no Hodgkin
P. Guerra García, D. Plaza López de Sabando
5. Síndromes mielodisplásicos en Pediatría
B. Ochoa Fernández, B. González Martínez
6. Síndrome hemofagocítico
V. Galán Gómez, A. Pérez Martínez

Regreso a las Bases

Trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos en Pediatría

M. González Vicent, B. Molina Angulo,

I. López Torija, A. Peretó Moll, M.A. Díaz Pérez



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”.

35 Congreso Nacional

SEPEAP

2021

SOCIEDAD ESPAÑOLA
DE PEDIATRÍA
EXTRAHOSPITALARIA Y
ATENCIÓN PRIMARIA



PALEXCO A CORUÑA
30 SEPTIEMBRE - 2 OCTUBRE



sepeap
Sociedad Española de Pediatría
Extrahospitalaria y Atención Primaria



FUNDACIÓN PRANDI
DE PEDIATRÍA EXTRAHOSPITALARIA

GRUPO PACIFICO
The power of meeting

C/Marià Cubí, 4 - Pral. 08006 Barcelona
C/Castelló 128, 7ª planta 28006 Madrid
congresosepeap@pacifico-meetings.com
www.sepeap.org