Anemias hemolíticas en la infancia

G. Vallès Cardona – **Unidad de Hematología Pediátrica.**
Consorci Corporació Sanitària Parc Taulí de Sabadell. Barcelona - https://orcid.org/0000-0003-4048-8664

Resumen

Las anemias hemolíticas constituyen un grupo heterogéneo de trastornos caracterizados por la disminución de la vida media del eritrocito, con clínica y hallazgos analíticos comunes, como anemia, reticulocitosis, hiperbilirrubinemia y descenso de haptoglobina. Se clasifican según su origen en congénitas o adquiridas, y desde el punto de vista fisiopatológico en corpusculares (defectos intrínsecos del hematíe) y extracorpusculares (factores externos). Asimismo, pueden cursar como hemólisis crónica compensada o episodios agudos, y el mecanismo de destrucción eritrocitaria puede ser intravascular o extravascular, con diferencias clínicas y analíticas relevantes. En pediatría destacan entidades como las membranopatías (especialmente la esferocitosis hereditaria), las enzimopatías (como el déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa y de piruvato-cinasa) y la anemia hemolítica autoinmune. El diagnóstico requiere una adecuada anamnesis, exploración física y pruebas complementarias específicas, incluyendo estudio hematológico, bioquímico y test de Coombs. El manejo es variable según la etiología, siendo fundamental el tratamiento de soporte y, en algunos casos, terapias específicas. El pediatra de Atención Primaria (AP) desempeña un papel clave en la sospecha diagnóstica, seguimiento y educación sanitaria de los pacientes.

Abstract

Haemolytic anaemias comprise a heterogeneous group of disorders characterized by a shortened erythrocyte lifespan, with shared clinical and laboratory features including anaemia, reticulocytosis, hyperbilirubinemia, and decreased haptoglobin levels. They are classified according to their origin as congenital or acquired, and from a pathophysiological perspective as corpuscular (intrinsic red blood cell defects) or extracorpuscular (external factors). Additionally, they may present as chronic compensated haemolysis or acute episodes, and the mechanism of erythrocyte destruction can be intravascular or extravascular, with relevant clinical and laboratory differences. In paediatrics, notable entities include membrane disorders (particularly hereditary spherocytosis), enzymopathies (such as glucose-6-phosphate dehydrogenase and pyruvate kinase deficiencies), and autoimmune haemolytic anaemia. Diagnosis requires a thorough clinical history, physical examination, and specific complementary tests, including haematological and biochemical studies as well as the Coombs test. Management varies depending on the underlying aetiology, with supportive care being essential and, in some cases, the use of targeted therapies. The primary care paediatrician plays a key role in early diagnostic suspicion, patient follow-up, and health education.

Palabras clave: Anemia; Hemólisis; Ictericia; Esferocitosis.

Key words: *Anemia; Hemolysis; Jaundice; Spherocytosis.*

OBJETIVOS

- Reconocer las principales manifestaciones clínicas y analíticas sugestivas de anemia hemolítica en la infancia.
- Diferenciar los principales mecanismos de hemólisis (intravascular y extravascular).
- Identificar las causas más frecuentes de anemias hemolíticas (membranopatías, enzimopatías y formas inmunes).
- Aplicar un enfoque diagnóstico sistemático desde Atención Primaria.

Autora de correspondencia: gvalles@tauli.cat

Introducción

Las anemias hemolíticas presentan una destrucción prematura de hematíes con anemia, reticulocitosis e ictericia, y se clasifican según su origen (congénitas o adquiridas) y mecanismo de hemólisis (intra o extravascular).

Las anemias hemolíticas son un grupo de trastornos caracterizados principalmente por una disminución de la vida media del hematíe (por aumento de su destrucción o recambio acelerado[1]). Aunque hay muchos tipos de anemias hemolíticas, todas ellas presentan manifestaciones clínicas y analíticas similares: anemia en mayor o menor grado con reticulocitosis compensadora, elevación de bilirrubina y lactato deshidrogenasa (LDH), y disminución de la haptoglobina. Desde el punto de vista clínico, muchas de ellas pueden cursar de forma asintomática o bien presentar palidez cutánea, ictericia, esplenomegalia y, en algunos casos, colelitiasis.

Las anemias hemolíticas se pueden clasificar de distintas formas. Según su origen genético, pueden ser congénitas o adquiridas. Basándose en su

Tabla I. Clasificación de las anemias hemolíticas

Intrínsecas o corpusculares (la mayoría son congénitas)	Hemoglobinopatías	Drepanocitosis Talasemias Hemoglobinas inestables	
	Membranopatías	Defectos estructurales	Esferocitosis hereditaria Eliptocitosis hereditaria
		Defectos de permeabilidad	Estomatocitosis hereditaria Xerocitosis hereditaria
	Enzimopatías	Déficit de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa Déficit de piruvato cinasa Otros defectos enzimáticos	
Extrínsecas o extracorpusculares (la mayoría adquiridas)	Anemia hemolítica autoinmune	Anticuerpos calientes Anticuerpos fríos Hemoglobinuria paroxística *a frigore*	
	Hiperesplenismo		
	Fármacos		
	Enfermedad sistémica	Infecciones (malaria, *Clostridium perfringens*) Enfermedad renal Enfermedad hepática	
	Microangiopatías	SHU, PTT y CID	
	Daño mecánico	Válvulas cardiacas artificiales Síndrome de Kasabach-Merritt	
	Enfermedad de Wilson		
Mecanismo combinado	Hemoglobinuria paroxística nocturna		

CID: coagulación intravascular diseminada; PTT: púrpura trombocitopénica trombótica; SHU: síndrome hemolítico urémico.

fisiopatología, pueden ser corpusculares (intrínsecas) o extracorpusculares (extrínsecas), según si el problema está en el propio hematíe o fuera de él. Las anemias hemolíticas corpusculares afectan a alguno de los componentes fundamentales del hematíe y se clasifican en membranopatías (membrana), enzimopatías (enzimas) y hemoglobinopatías (hemoglobina). Las anemias hemolíticas extracorpusculares presentan alguna alteración del entorno del glóbulo rojo una vez se ha formado y ha salido al torrente sanguíneo tras abandonar la médula ósea (Tabla I).

Según su curso clínico, se pueden distinguir entidades donde predomina la hemólisis crónica más o menos compensada o bien la hemólisis aguda en forma de descompensaciones bruscas.

El proceso de hemólisis que conduce a la anemia, a su vez, puede ser intravascular (dentro de los vasos sanguíneos) o extravascular (en el sistema reticuloendotelial del bazo o el hígado)[1]. La destrucción de los glóbulos rojos en el interior de los vasos sanguíneos libera grandes cantidades de hemoglobina (hemoglobinemia), que intenta ser eliminada mediante su unión a la haptoglobina vía hepática. Cuando el mecanismo compensador de la haptoglobina se agota, la hemoglobina libre en exceso es eliminada vía renal, dando lugar a hemoglobinuria. Por el contrario, en el proceso de hemólisis extravascular, la destrucción de los hematíes se lleva a cabo por los mecanismos habituales del bazo y el hígado predominantemente (también es posible en otros órganos, como la propia médula ósea). Los macrófagos del sistema reticuloendotelial se encargan de degradar y reciclar las cadenas de globina (y sus aminoácidos), el hierro y la protoporfirina del grupo hemo; esta, a su vez, dará lugar a la bilirrubina, por lo que será habitual encontrar cifras más altas de ferritina, un aumento importante de la bilirrubina con la ictericia subsiguiente y excreción renal de urobilinógeno procedente de la degradación de la bilirrubina (Tabla II).

Para una orientación correcta de todas las anemias hemolíticas, es importante realizar una anamnesis y exploración física exhaustivas, y será imprescindible el apoyo en exploraciones complementarias. Dentro de las exploraciones complementarias, será fundamental un hemograma básico con determinación de reticulocitos, un examen morfológico de sangre periférica y un estudio bioquímico que incluirá siempre LDH, determinación de bilirrubina indirecta y haptoglobina, función hepática y renal, junto con el test de Coombs en la mayor parte de los casos[2].

En este capítulo se desarrollarán las anemias hemolíticas más habituales en pediatría, salvo las hemoglobinopatías que, por su magnitud, serán tratadas en el capítulo correspondiente.

Membranopatías

Las membranopatías son alteraciones de las proteínas de la membrana eritrocitaria que afectan a la forma y a la deformabilidad de los hematíes, causando hemólisis.

El hematíe consta de una membrana con una bicapa lipídica donde están intercaladas proteínas de anclaje vertical (proteínas 4.1 y 4.2, ankirina y banda 3) (Fig. 1). Estas proteínas están ancladas al citoesqueleto que contiene las espectrinas o proteínas de anclaje horizontal. Cualquier alteración en alguna de ellas puede dar lugar a una anemia hemolítica congénita del grupo de las membranopatías.

Esferocitosis hereditaria

La esferocitosis hereditaria cursa con hematíes esféricos menos deformables debido a alteraciones de la membrana, causando hemólisis extravascular y anemia variable.

La esferocitosis hereditaria (EH) es la causa más común de anemia hemolítica hereditaria debida a defectos en las

Tabla II. Tipos de hemólisis

	Hemólisis intravascular (dentro de los vasos sanguíneos)	*Hemólisis extravascular (sistema reticuloendotelial: bazo e hígado)*
Mecanismo	Lisis directa del eritrocito en sangre	Fagocitosis por macrófagos
Causas típicas	Reacciones transfusionales, microangiopatías (PTT, SHU) e infecciones	Esferocitosis hereditaria, anemias hemolíticas autoinmunes y hemoglobinopatías
Hemoglobinemia	↑↑ Marcada	Normal o ligeramente ↑
Haptoglobina	Muy ↓ o indetectable	↓ Leve o normal
LDH	↑↑ Muy elevada	↑ Moderada
Bilirrubina indirecta	↑	↑↑ Más marcada
Hemoglobinuria	Presente	Ausente
Hemosiderinuria	Presente (tras horas-días)	Ausente
Esquistocitos	Frecuentes	Raros
Esferocitos	Raros	Frecuentes
Reticulocitos	↑	↑
Ictericia	Puede haber, menos prominente	Frecuente y más evidente
Esplenomegalia	Poco frecuente	Frecuente

PTT: púrpura trombocitopénica trombótica; SHU: síndrome hemolítico urémico.

proteínas de la membrana del hematíe de anclaje vertical (espectrina, anquirina, banda 3 o proteína 4.2)[3] y es la anemia hemolítica crónica congénita más frecuente en el norte de Europa.

Los defectos en estas proteínas conllevan una pérdida de la relación superficie-volumen por inestabilidad de la membrana. Esto da lugar a una pérdida de la forma clásica bicóncava del hematíe en favor de una forma redondeada más pequeña (esferocito). Estos hematíes esféricos son más rígidos y menos deformables, y son selectivamente destruidos en el bazo, fundamentalmente.

En el 75 % de los casos, su herencia es autosómica dominante, y se estima que los defectos en el gen de la ankirina son los más frecuentes (entre el 40-60 % de los pacientes).

Su presentación clínica es muy variable, desde pacientes asintomáticos (distintos grados de anemia) hasta casos graves con hemólisis crónica dependiente de transfusiones. En la mayor parte de los casos, nos encontramos con una hemólisis crónica sobre la que tienen lugar crisis hemolíticas en relación con infecciones virales, sobre todo en la infancia[4]. Además, los pacientes con EH tienen más riesgo de crisis aplásicas por parvovirus B19 (no exclusiva de este tipo de anemia hemolítica, pero sí más frecuente).

Las formas más graves pueden presentarse en el periodo neonatal, inicialmente con ictericia prolongada que precise fototerapia prolongada o exanguinotransfusión, y evolucionar a anemia con requerimientos transfusionales precoces en los primeros seis meses de vida. Los casos de presentación grave inicial suelen mejorar posteriormente y no predicen la gravedad futura de la enfermedad.

El diagnóstico suele ser sencillo en pacientes con antecedentes familiares, clínica típica (anemia, esplenomegalia e ictericia) y hallazgos de laboratorio, como esferocitos en sangre periférica visibles en el frotis, aumento de la concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM) y reticulocitosis con un volumen corpuscular medio (VCM) normal, así como un aumento de la ferritina por la hemólisis extravascular. En casos dudosos o atípicos, se recomiendan pruebas de cribado con alto valor predictivo, como el test de unión de la **eosina-5-maleimida (EMA)** por citometría de flujo[5]. Este test mide la intensidad de la fluorescencia de los hematíes incubados con el fluorocromo eosina-5-maleimida, que en la EH estará disminuida. Hace años se recomendaba la utilización del test de resistencia osmótica, que puede ser normal hasta en un 20 % de los pacientes, por lo que actualmente no suele ser de elección. En los casos dudosos, graves y complejos, pueden considerarse otras pruebas diagnósticas, como la ectacitometría de gradiente osmótico o la electroforesis de proteínas mediante gel de poliacrilamida. Finalmente, puede ser necesario el diagnóstico molecular de las mutaciones genéticas para confirmar el diagnóstico.

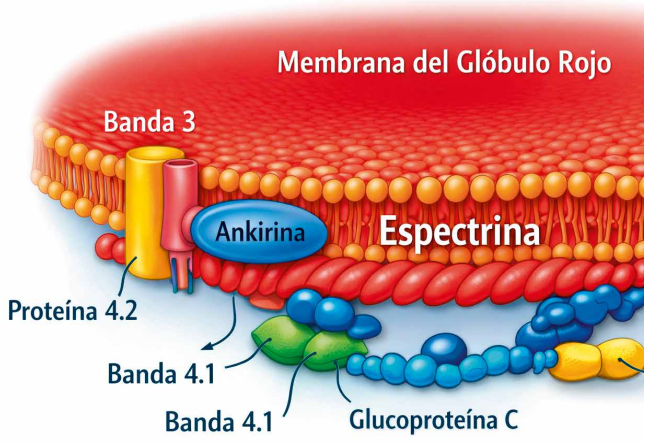


Figura 1. Representación esquemática de la membrana eritrocitaria. *Fuente: imagen de elaboración propia mediante el uso de inteligencia artificial.*

El manejo de la esferocitosis depende de la gravedad de la enfermedad. En las formas estables asintomáticas puede ser necesaria la suplementación con ácido fólico en periodos de incremento de hemólisis (p. ej.: infecciones intercurrentes). En las formas graves y transfusión-dependientes, todavía está indicada la esplenectomía (previa vacunación contra gérmenes encapsulados y posterior profilaxis antibiótica los primeros años tras la cirugía), posponiéndola hasta más allá de los 6 años para minimizar el riesgo de sepsis postesplenectomía.

Eliptocitosis hereditaria

La eliptocitosis constituye el segundo trastorno hereditario más común de la membrana del hematíe, con una prevalencia estimada de entre 1 de cada 2.000 y 4.000 individuos[6], aunque se cree que su incidencia está subestimada, ya que la mayor parte de los pacientes están asintomáticos (gran variabilidad fenotípica). Predomina en poblaciones de origen africano y mediterráneo.

A diferencia de la esferocitosis, donde el defecto es "vertical" (desanclaje de la bicapa lipídica), la eliptocitosis se produce por defectos en las **interacciones laterales** del esqueleto de espectrina (banda 4.1 y α-espectrina). Estos defectos condicionan una estabilidad mecánica disminuida y, por tanto, una deformación elíptica progresiva del hematíe que no puede recuperarse.

Para su diagnóstico, suele ser necesaria la observación de más de un 15 % de eliptocitos en el frotis de sangre periférica (que suele ser incidental) y grados variables de reticulocitosis. También existen eliptocitos en otras entidades, como la anemia ferropénica, la talasemia o las quemaduras, entre otras, que deben ser excluidas. Al no existir pérdida de membrana, la CHCM es normal y la resistencia osmótica también.

La mayoría de los casos de eliptocitosis hereditaria no requiere tratamiento.

Hay una forma grave de presentación neonatal que se denomina **piropoiquilocitosis hereditaria (PPH)** y se manifiesta con anemia hemolítica severa asociada a ascitis y edema, ictericia, reticulocitosis y una morfología eritrocitaria extrema (microcitosis, fragmentación y poiquilocitosis). Esta suele resolverse espontáneamente en las primeras semanas de vida. No queda claro el papel de la esplenectomía, ya que, al presentar una gran inestabilidad de la membrana, también existe hemólisis intravascular y esta podría no ser eficaz.

Estomatocitosis hereditaria

La estomatocitosis hereditaria comprende un grupo heterogéneo de anemias hemolíticas raras caracterizadas por una permeabilidad anormal de la membrana del hematíe a los cationes monovalentes (sodio y potasio). Esta "fuga" iónica altera el contenido de agua intracelular, provocando que los eritrocitos se hinchen (**hidrocitosis**) o se deshidraten (**xerocitosis**)[7]. Morfológicamente, presentan de forma característica estomatocitos en el frotis de sangre periférica (palidez central del hematíe con forma alargada y no con la forma redonda normal).

El diagnóstico diferencial es crucial debido a sus implicaciones terapéuticas, por lo que el diagnóstico precoz mediante ectacitometría y estudios genéticos suele ser necesario (alteraciones moleculares en genes que codifican canales iónicos o transportadores de membrana).

La **xerocitosis hereditaria** es la forma más común y se caracteriza por una deshidratación celular con aumento de la CHCM y una marcada disminución de la fragilidad osmótica. A menudo, presenta una hemólisis leve o compensada, pero con un riesgo elevado de sobrecarga de hierro severa, incluso sin transfusiones. Genéticamente, se asocia principalmente a mutaciones en el gen *PIEZO1* y se hereda de forma autosómica dominante. La observación morfológica suele ser anodina y, en algunos casos, se pueden detectar eritrocitos de forma irregular (xerocitos). La esplenectomía está contraindicada, ya que, a diferencia de la esferocitosis hereditaria, se asocia con un riesgo excepcionalmente alto de complicaciones tromboembólicas venosas y/o arteriales graves. Por ello, el tratamiento se centra en la vigilancia de las crisis hemolíticas, el manejo de la sobrecarga de hierro y, en el futuro, el posible uso de inhibidores específicos de los canales iónicos afectados.

La **hidrocitosis hereditaria** es, por el contrario, menos frecuente y presenta una abundante presencia de estomatocitos claros en el frotis y un aumento del volumen corpuscular medio (VCM) debido al exceso de agua intracelular. La alteración molecular en la hidrocitosis suele ser por afectación del gen *SLC4A1*.

Enzimopatías

Trastornos enzimáticos del glóbulo rojo que alteran vías metabólicas clave (glicólisis y pentosas fosfato), comprometiendo la viabilidad del hematíe y provocando hemólisis sin alteraciones morfológicas características.

Los trastornos enzimáticos del glóbulo rojo o enzimopatías surgen como consecuencia de defectos genéticos que alteran las principales vías metabólicas del hematíe (déficit de alguna de las enzimas implicadas)[8], comprometiendo la viabilidad eritrocitaria y derivando en cuadros de hemólisis crónica o episódica. Las principales vías metabólicas eritrocitarias son la glicólisis anaerobia (principal fuente energética que genera ATP) y la vía de las pentosas fosfato (papel crítico en la protección antioxidante mediante la producción de NADPH). Para su diagnóstico, es necesaria la cuantificación de la actividad enzimática, y no presentan alteraciones morfológicas características en frotis de sangre periférica, a diferencia de otras anemias hemolíticas.

Déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD)

La deficiencia de G6PD es una enzimopatía ligada al cromosoma X que provoca hemólisis aguda tras estrés oxidativo, con anemia rápida y manejo basado en soporte y prevención.

La deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) es una de las enzimopatías eritrocitarias más frecuentes a nivel mundial, con unos 400 millones de personas afectas[9].

Esta entidad se caracteriza por una hemólisis desencadenada tras la exposición a agentes oxidantes, clásicamente la ingesta de habas, de donde recibe el nombre de favismo, y también a algunos fármacos e infecciones (Tabla III). Es una enfermedad recesiva ligada al cromosoma X, por lo que afecta a varones principalmente (hemicigotos), aun-

Tabla III. Fármacos y sustancias a evitar en el déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) por su potencial hemolítico

Analgésicos / antipiréticos	Metamizol, ácido acetilsalicílico (aspirina), fenazopiridina, fenacetina, aminopirina y probenecid
Antipalúdicos / antimaláricos	Hidroxicloroquina, cloroquina, mepacrina, primaquina, pamaquina, quinina y quinidina
Antibióticos y antimicrobianos	Cloranfenicol, dapsona, sulfonas y sulfamidas (incl. cotrimoxazol), espiramicina y quinolonas (ciprofloxacino, levofloxacino, ácido nalidíxico)
Antihelmínticos / otros antiinfecciosos	Betanaftol, estibofeno y niridazol
Antiarrítmicos / cardiovasculares	Procainamida, quinidina, hidralazina y furosemida
Antidiabéticos orales	Glibenclamida y metformina
Antiinflamatorios intestinales	Sulfasalazina y mesalazina
Antineoplásicos / misc. usados en cáncer	Doxorrubicina
Sustancias químicas y otros agentes	Azul de metileno, naftaleno (bolas antipolillas), azul de toluidina, dimercaprol, trinitrotolueno, arsina y rasburicasa

Modificada de: Documento del grupo de eritropatología de la SEHH (Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia).

que algunas mujeres portadoras pueden tener clínica dada la aleatoriedad en la inactivación del cromosoma X.

Desde el punto de vista fisiopatológico, la G6PD es clave en la vía de las pentosas fosfato y, concretamente, en la regeneración de NADPH, esencial para mantener el glutatión reducido[10]. Si hay déficit enzimático y tiene lugar suficiente estrés oxidativo, se produce una hemólisis de predominio intravascular grave que suele condicionar crisis hemolíticas agudas debido a la incapacidad del hematíe para neutralizar las especies reactivas de oxígeno. El desarrollo de la anemia en las crisis suele ser rápido y brusco (24-72 h), a menudo precisando transfusión de hematíes para su recuperación.

En ausencia de estas situaciones de estrés oxidativo, los pacientes suelen estar asintomáticos.

El diagnóstico se basa en la sospecha clínica en el contexto de una exposición desencadenante y se confirma mediante la determinación de la actividad enzimática de la G6PD. Esta determinación no será fiable en caso de crisis aguda por la extrema reticulocitosis y la eliminación de los hematíes defectuosos del torrente sanguíneo.

En función de la actividad enzimática residual, encontramos 3 tipos de déficit: grupo I, grupo II o grupo III. Los pacientes del grupo I son los que presentan menor actividad enzimática y presentan hemólisis crónica extravascular incluso sin estar sometidos a estrés oxidativo. Los pacientes del grupo II presentan un déficit enzimático grave y cursan de forma intermitente con hemólisis agudas (variante mediterránea). Los pacientes del grupo III suelen ser de ascendencia africana y tienen un déficit moderado con hemólisis también intermitente.

El manejo es fundamentalmente de soporte. En casos leves, puede ser suficiente la hidratación y vigilancia clínica, mientras que las formas graves pueden requerir transfusión de concentrados de hematíes, con recuperación generalmente completa tras la retirada del agente desencadenante.

En pediatría, la prevención es clave, basada en la educación para evitar la exposición a agentes oxidantes en aquellos pacientes con déficit conocido.

Déficit de piruvato-cinasa

Es la primera causa de anemia hemolítica crónica no esferocítica.

El déficit de piruvato cinasa (PKD) es la causa más frecuente de anemia hemolítica congénita por defecto de la vía glucolítica.

Tiene una herencia autosómica recesiva y está producida por mutaciones en el gen *PKLR* (homocigotos o dobles heterocigotos). La deficiencia de esta enzima reduce la producción de ATP, lo que compromete la integridad del hematíe y secundariamente provoca su destrucción prematura en el bazo y el hígado. Clínicamente, es una enfermedad muy heterogénea: puede manifestarse desde formas graves con hidropesía fetal o anemia dependiente de transfusiones, hasta hemólisis compensadas que se diagnostican incidentalmente en la edad adulta[11]. Los pacientes afectos toleran mejor la anemia que en otros tipos de trastornos hemolíticos, y hay cierta tendencia a mejorar con la edad.

El diagnóstico se basa en la demostración de una actividad enzimática reducida, aunque la reticulocitosis o las transfusiones recientes pueden dar resultados falsos negativos. Por ello, se recomienda confirmar siempre el diagnóstico mediante el estudio genético del gen *PKLR*.

El déficit de piruvato cinasa presenta habitualmente complicaciones crónicas en forma de sobrecarga de hierro (presente en el 50 % de los niños, incluso sin transfusiones regulares por aumento de la absorción intestinal del hierro), colelitiasis (20 % en niños, 70 % en adultos), hipertensión pulmonar y una elevada incidencia de osteopenia y fracturas óseas[12].

El manejo terapéutico actual es fundamentalmente de soporte, mediante transfusiones que suelen ser frecuentes en la infancia, siendo esencial también el tratamiento quelante de hierro. En pacientes graves está indicada la esplenectomía para reducir la carga transfusional y, en los fenotipos más graves con mutaciones de alto impacto, está indicado el trasplante de médula ósea de forma precoz.

Cabe destacar la introducción de nuevas terapias dirigidas en los últimos años. El tratamiento con mitapivat

(activador alostérico de la enzima piruvato cinasa) ya ha demostrado aumentos significativos de hemoglobina en adultos y está en fase de estudio en pediatría.

Anemia hemolítica autoinmune

La anemia hemolítica autoinmune pediátrica es un trastorno poco frecuente, generalmente agudo y autolimitado, causado por autoanticuerpos que destruyen los hematíes.

La anemia hemolítica autoinmune (AHAI) es un trastorno hematológico poco frecuente en pediatría (incidencia de 0,8 a 3 casos por 100.000 niños/año)[13]. Se define por la destrucción acelerada de los hematíes debido a la fijación de autoanticuerpos a la membrana eritrocitaria, con o sin activación del sistema del complemento. A diferencia de los adultos, donde la cronicidad es la norma, en pediatría la AHAI suele ser un evento agudo, autolimitado y frecuentemente desencadenado por una infección viral o bacteriana.

Es importante distinguir entre las formas primarias y las formas secundarias. En las formas primarias o idiopáticas se desconoce la causa que origina la anemia hemolítica. En las formas secundarias (hasta la mitad de los casos en pacientes pediátricos) se conoce otra enfermedad subyacente, ya sea un cuadro infeccioso, proceso autoinmune, error innato de la inmunidad, hemopatías, conectivopatías, etc. Los agentes infecciosos implicados más habitualmente en el desarrollo de AHAI son: virus de Epstein-Barr, *Mycoplasma pneumoniae*, citomegalovirus, *S. pneumoniae* y parvovirus.

En función del tipo de anticuerpos que presentan, se pueden clasificar en AHAI por anticuerpos calientes (70-80 % de los casos) o por anticuerpos fríos. Los anticuerpos calientes son habitualmente de tipo IgG y aglutinan a 37ºC[14]. Estos eritrocitos sensibilizados sufren una fagocitosis parcial por los macrófagos del bazo, lo que genera esferocitos característicos. Los anticuerpos fríos son de tipo IgM, aglutinan a 4ºC y activan el complemento (por lo que la hemólisis es intravascular)[15].

El cuadro clínico se presenta habitualmente con la tríada de anemia, ictericia y esplenomegalia. La prueba diagnóstica más útil en este tipo de anemias es el test de Coombs directo e indirecto, que es positivo en la gran mayoría de ellas (en caso de ser negativo, podría deberse a anticuerpos fríos o a anticuerpos de tipo IgA o células NK –*Natural Killer*–). Además, típicamente presentarán: reticulocitosis, elevación de la LDH, descenso de haptoglobina y presencia de esferocitos en el frotis de sangre periférica.

La AHAI por anticuerpos calientes responde favorablemente a corticoides a dosis altas (4 mg/kg las primeras 48 h y, posteriormente, 2 mg/kg hasta obtener Hb de 10, con un descenso lento posterior en 4-6 meses). En casos refractarios, se puede considerar rituximab como agente de segunda línea, intentando evitar al máximo las transfusiones. Para los casos refractarios o crónicos, el horizonte terapéutico se ha expandido. Se están explorando agentes, como los inhibidores de la tirosina quinasa de Bruton (BTK), inhibidores de mTOR (sirolimus, especialmente útil en el síndrome linfoproliferativo autoinmune) y, más recientemente, inhibidores del complemento para las formas mediadas por IgM. La esplenectomía, aunque efectiva históricamente, ha quedado relegada a un último recurso en pediatría debido al riesgo de sepsis fulminante y a la disponibilidad de nuevas opciones farmacológicas.

En las AHAI por anticuerpos fríos, la respuesta a corticoides es más variable y la esplenectomía no está indicada, ya que el mecanismo de hemólisis es intravascular.

Existe una entidad característica en pediatría que se denomina hemoglobinuria paroxística *a frigore*[16] y que es una forma infrecuente de anemia hemolítica autoinmune mediada por el anticuerpo bifásico de Donath-Landsteiner, que se fija al antígeno P eritrocitario a temperaturas frías y provoca hemólisis intravascular al recalentarse la sangre. Se presenta típicamente como un cuadro agudo y transitorio tras infecciones virales, caracterizado por hemoglobinuria súbita y anemia severa. El diagnóstico de certeza requiere la demostración del comportamiento térmico bifásico del anticuerpo, ya que el test de Coombs convencional puede ser solo débilmente positivo para complemento. El tratamiento es fundamentalmente de soporte, evitando la exposición al frío, y presenta un pronóstico excelente con resolución espontánea en la mayoría de los casos.

Función del pediatra de Atención Primaria

El pediatra de AP desempeña un papel clave en la sospecha diagnóstica precoz, ya que suele ser el primer profesional en valorar signos como palidez, ictericia, coluria o esplenomegalia, así como antecedentes familiares sugestivos, y podrá solicitar las primeras pruebas complementarias.

Además, tiene un papel importante en el seguimiento clínico del paciente, la valoración del crecimiento y desarrollo, y la detección de posibles complicaciones, como crisis hemolíticas, aplásicas o infecciosas. Contribuye a la educación sanitaria de las familias, fomenta la adherencia al tratamiento y participa en la planificación de medidas preventivas, como calendarios vacunales específicos en pacientes esplenectomizados o con riesgo aumentado de infecciones.

Es esencial la coordinación con la atención especializada; esta contribuye a un enfoque integral del paciente, permitiendo una atención continuada, cercana y centrada en el niño y su familia, mejorando así su calidad de vida y pronóstico a largo plazo.

Conflicto de intereses

La autora declara no tener conflictos de interés.

Financiación

Este trabajo no ha recibido financiación específica.

Bibliografía

Los asteriscos muestran el interés del artículo a juicio de la autora.

1.** Noronha SA. Acquired and Congenital Hemolytic Anemia. Pediatr Rev. 2016; 37: 235-46. Disponible en: https://doi.org/10.1542/pir.2015-0053.

2. Barcellini W, Fattizzo B. Clinical Applications of Hemolytic Markers in the Differential Diagnosis and Management of Hemolytic Anemia. Dis Markers. 2015;

2015: 1-7. Disponible en: https://doi.org/10.1155/2015/635670.

3. Bolton-Maggs PHB, Langer JC, Iolascon A, Tittensor P, King MJ. Guidelines for the diagnosis and management of hereditary spherocytosis - 2011 update. Br J Haematol. 2012; 156: 37-49. Disponible en: https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2011.08921.x.

4. Zubicaray Salegui J, Sevilla Navarro J. Anemias hemolíticas: clasificación. Membranopatías. Enzimopatías. Anemia hemolítica autoinmune. Pediatr Integral. 2021; 5: 233-40. Disponible en: https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2021-07/anemias-hemoliticas-clasificacion-membranopatias-enzimopatias-anemia-hemolitica-autoinmune/.

5. Jamwal M, Sharma P, Das R. Laboratory Approach to Hemolytic Anemia. The Indian Journal of Pediatrics. 2020; 87: 66-74. Disponible en: https://doi.org/10.1007/s12098-019-03119-8.

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. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.blre.2013.04.003.

7. Andolfo I, Russo R, Gambale A, Iolascon A. Hereditary stomatocytosis: An underdiagnosed condition. American Journal of Hematology. Wiley-Liss Inc.; 2018. p. 107-21. Disponible en: https://doi.org/10.1002/ajh.24929.

8.** Grace RF, Glader B. Red Blood Cell Enzyme Disorders. Pediatric Clinics of North America. W.B. Saunders; 2018. p. 579-95. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.pcl.2018.02.005.

9. Cappellini M, Fiorelli G. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. The Lancet. 2008; 371: 64-74. Disponible en: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60073-2.

10. Luzzatto L, Arese P. Favism and Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency. Longo DL, editor. New England Journal of Medicine. 2018; 378: 60-71. Disponible en: https://doi.org/10.1056/NEJMra1708111.

11. Grace RF, Barcellini W. Management of pyruvate kinase deficiency in children and adults. Blood. 2020; 136: 1241-9. Disponible en: https://doi.org/10.1182/blood.2019000945.

12. Fattizzo B, Cavallaro F, Marcello APML, Vercellati C, Barcellini W. Pyruvate Kinase Deficiency: Current Challenges and Future Prospects. J Blood Med. 2022; 13: 461-71. Disponible en: https://doi.org/10.2147/JBM.S353907.

13.** Voulgaridou A, Kalfa TA. Autoimmune hemolytic anemia in the pediatric setting. Journal of Clinical Medicine. MDPI; 2021. p. 1-13. Disponible en: https://doi.org/10.3390/jcm10020216.

14. Brodsky RA. Warm autoimmune hemolytic anemia. New England Journal of Medicine. 2019; 381: 647-54. Disponible en: https://doi.org/10.1056/NEJMcp1900554.

15. Petz LD. Cold antibody autoimmune hemolytic anemias. Blood Rev. 2008; 22: 1-15. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.blre.2007.08.002.

16. Shanbhag S, Spivak J. Paroxysmal Cold Hemoglobinuria. Hematology/Oncology Clinics of North America. W.B. Saunders; 2015. p. 473-8. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.hoc.2015.01.004.

Bibliografía recomendada

– Noronha SA. Acquired and Congenital Hemolytic Anemia. Pediatr Rev. 2016; 37: 235-46. Disponible en: https://doi.org/10.1542/pir.2015-0053.

Artículo de revisión sobre las anemias hemolíticas en pediatría, tanto congénitas como adquiridas, para un enfoque inicial ante una sospecha de anemia hemolítica.

– Grace RF, Glader B. Red Blood Cell Enzyme Disorders. Pediatric Clinics of North America. W.B. Saunders; 2018. p. 579-95. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.pcl.2018.02.005.

Este artículo es una revisión sobre los principales trastornos enzimáticos del hematíe para poder profundizar en el tema una vez diagnosticada la anemia hemolítica y ya descartada la afectación estructural, con frotis de sangre periférica normal.

– Voulgaridou A, Kalfa TA. Autoimmune hemolytic anemia in the pediatric setting. Journal of Clinical Medicine. MDPI; 2021. p. 1-13. Disponible en: https://doi.org/10.3390/jcm10020216.

Revisión de la anemia hemolítica autoinmune en pediatría para el enfoque inicial y tratamiento, a tener en cuenta principalmente cuando aparece una crisis hemolítica aguda y la sospecha principal es que sea una patología adquirida.

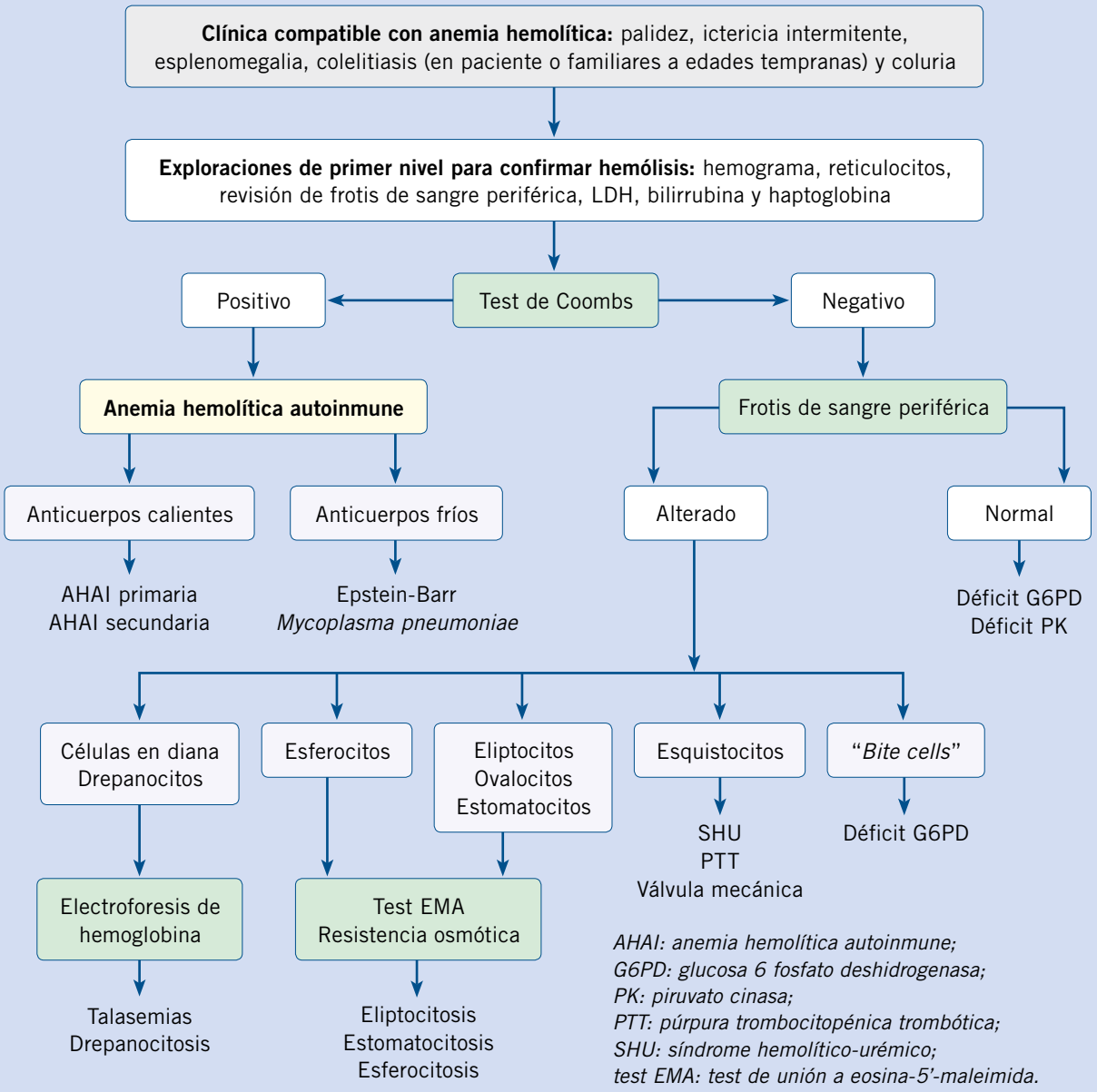
Caso clínico

Paciente de 8 años que acude a urgencias por ictericia conjuntival en contexto de cuadro de gastroenteritis leve de dos días de evolución. Ha presentado febrícula las primeras 24 h; actualmente afebril. No ha habido ingesta de medicamentos. Como antecedentes patológicos, destaca ictericia en periodo neonatal que requirió fototerapia durante 4 días. La madre de la paciente está colecistectomizada a edad temprana. En la exploración física, destaca ictericia conjuntival con discreta palidez, auscultación cardiopulmonar normal y palpación de esplenomegalia de 1 cm.

Pruebas complementarias: hemograma: leucocitos 6,52 x 10^9/L (neutrófilos: 2,93 x 10^9/L; linfocitos: 3,19 x 10^9/L; eosinófilos: 0,20 x 10^9/L; monocitos: 0,20 x 10^9/L); hematíes: 3,46 x 10^{12}/L; **hemoglobina: 112 g/L**; hematocrito: 0,29 L/L; VCM: 84,7 fL; HCM: 32,4 pg; **CHCM: 382 g/L**; plaquetas: 269 x 10^9/L; **reticulocitos: 10,2 %**; 10^9: 351,5 x 10^9/L; **haptoglobina: <2,56 mg/dL**; glucosa: 90 mg/dL; urea: 25 mg/dL; creatinina: 0,33 mg/dL; AST: 32 U/L; ALT: 18 U/L; **bilirrubina total: 2,0 mg/dL**; bilirrubina conjugada: 0,6 mg/dL; LDH: 327 U/L. Test de Coombs: negativo. Frotis de sangre periférica: policromatofilia y abundantes esferocitos.

Con los hallazgos descritos, se orienta el cuadro como una anemia hemolítica Coombs negativa. Ante los antecedentes personales y familiares, y la obtención del frotis de sangre periférica, se orienta como una esferocitosis hereditaria y, ante la estabilidad clínica, se deriva a consultas externas de Hematología Pediátrica. En consultas, se realiza el test de unión a eosina-5'-maleimida (EMA) como apoyo al diagnóstico, obteniendo una disminución de la fluorescencia de >25 %, y se realiza un estudio familiar detectando una esferocitosis hereditaria también en la madre de la paciente.

Algoritmo diagnóstico de las anemias hemolíticas



Cuestionario de Acreditación

Los Cuestionarios de Acreditación de los temas de Formación Continuada se realizarán "on line" a través de la web: www.sepeap.org y www.pediatriaintegral.es. Para la obtención de los créditos de formación médica continuada (CEP-DPC/ECMECs) avalados por SEAFORMEC, los participantes deberán ser socios de SEPEAP, cumplir con el ***100 % del tiempo mínimo establecido, superar el 80 % del test de evaluación y cumplimentar la encuesta de satisfacción dentro del plazo establecido por la entidad acreditadora****. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line". Los créditos de formación continuada no son aplicables a los profesionales que estén formándose como especialistas en Ciencias de la Salud.*

Cuestionario de Acreditación

Los Cuestionarios de Acreditación de los temas de Formación Continuada se realizarán "on line" a través de la web: www.sepeap.org y www.pediatriaintegral.es. Para la obtención de los créditos de formación médica continuada (CEP-DPC/ECMECs) avalados por SEAFORMEC, los participantes deberán ser socios de SEPEAP, cumplir con el ***100 % del tiempo mínimo establecido, superar el 80 % del test de evaluación y cumplimentar la encuesta de satisfacción dentro del plazo establecido por la entidad acreditadora****. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line". Los créditos de formación continuada no son aplicables a los profesionales que estén formándose como especialistas en Ciencias de la Salud.*

Anemias hemolíticas en la infancia

9. Señale la respuesta INCORRECTA en relación con las anemias hemolíticas hereditarias:

a. El tipo más frecuente es la anemia hemolítica autoinmune por anticuerpos calientes.
b. Se pueden clasificar de distintas formas.
c. El déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa es una de ellas.
d. Es un grupo muy heterogéneo de enfermedades.
e. Las membranopatías más frecuentes son la esferocitosis y la eliptocitosis hereditarias.

10. En relación con la hemólisis intravascular, ¿cuál de las siguientes respuestas es INCORRECTA?

a. Es el principal mecanismo de hemólisis en la anemia hemolítica autoinmune (AHAI) por anticuerpos fríos.
b. Las hemólisis mecánicas provocan hemólisis intravascular.
c. El bazo es el principal órgano implicado.
d. La haptoglobina está muy disminuida.
e. Puede haber hemoglobinuria.

11. En la anemia hemolítica por déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD), ¿qué desencadenante clásico PROVOCA una crisis hemolítica?

a. Infecciones bacterianas.
b. Ingesta de habas.
c. Traumatismo físico.
d. Hipoxia crónica.
e. Déficit de vitamina B12.

12. ¿Cuál de las siguientes pruebas es MÁS ÚTIL para diagnosticar una anemia hemolítica autoinmune (AHAI) en pediatría?

a. Hemograma y ferritina.
b. Test de Coombs directo e indirecto.
c. Electroforesis de hemoglobina.
d. Actividad de piruvato cinasa.
e. Test de resistencia osmótica.

13. ¿Cuál de estas afirmaciones sobre la anemia hemolítica autoinmune por anticuerpos calientes en pediatría es CORRECTA?

a. Suele ser crónica y resistente al tratamiento.
b. Predomina la hemólisis intravascular.
c. Frecuentemente autolimitada y desencadenada por infecciones.
d. Requiere esplenectomía inmediata.
e. No se observa reticulocitosis ni elevación de LDH.

Caso clínico

14. En relación con la esferocitosis hereditaria, señale la respuesta CORRECTA:

a. Es muy raro que haya pasado desapercibida en la madre tantos años.
b. Son obligadas las transfusiones sanguíneas.
c. La ictericia neonatal no es característica.
d. La concentración de hemoglobina corpuscular media suele estar elevada.
e. Nunca es un hallazgo casual.

15. En relación con el mecanismo de herencia en la esferocitosis hereditaria, señale la respuesta INCORRECTA:

a. Nunca es recesivo.
b. Puede haber formas *de novo*.
c. El 75 % de las esferocitosis hereditarias son de transmisión autosómica dominante.
d. La alteración genética en el gen de la ankirina suele ser la responsable.
e. A pesar del mismo mecanismo de herencia, la expresividad es variable.

16. En relación con la clínica sugestiva de esferocitosis hereditaria de la paciente del caso clínico, ¿cuál de las respuestas NO es correcta?

a. La ictericia desencadenada por una infección puede ser una manifestación.
b. Los antecedentes de colecistectomía en la madre nos hacen pensar en una posible anemia hemolítica familiar.
c. El test de Coombs es típicamente positivo.
d. La esplenomegalia es habitual.
e. Suele haber mucha reticulocitosis.