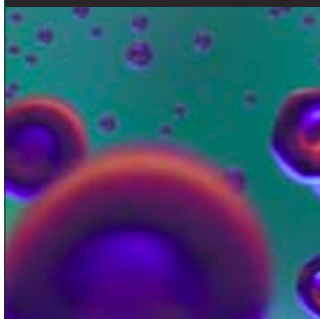




Anemias

ANEMIAS HEMOLÍTICAS *pág. 12*

Puntos clave

La concentración adecuada de hemoglobina para un individuo determinado es aquella capaz de satisfacer sus necesidades tisulares de oxígeno.

La anemia del prematuro se debe, fundamentalmente, a las concentraciones inapropiadamente bajas de eritropoyetina que produce, incluso en situaciones de hipoxemia.

En ocasiones, sólo una recuperación espontánea diferencia la eritroblastopenia transitoria de la infancia de la anemia hipoplásica congénita.

El hallazgo de sideropenia sin aumento de la capacidad de saturación de transferrina sugiere anemia por enfermedad crónica.

No existe un marcador absoluto de déficit de hierro. Si no es posible determinar los receptores plasmáticos de transferrina, el diagnóstico se establece en presencia de la asociación de una ferritina inferior a 10 ng/dl y un índice de saturación de transferrina inferior al 15%.

El sulfato ferroso es el preparado de hierro elemental de mejor absorción. En caso de intolerancia, una buena alternativa es el complejo polisacárido de hierro.

Anemias no hemolíticas

MERCEDES BERNÁCER Y ANA LEAL

Servicio de Pediatría. Fundación Jiménez Díaz. Madrid. España.
mbernacer@fjd.es

Se considera que un niño tiene anemia cuando su concentración de hemoglobina se encuentra por debajo de dos desviaciones estándar con respecto de la media para su edad (tabla 1)¹. En términos prácticos, podemos decir que, a nivel del mar, un niño entre 6 meses y 6 años tiene anemia si su hemoglobina es inferior a 11 g/dl; para edades entre 6 y 14 años, el límite se ha establecido en 12 g/dl.

En determinadas situaciones, la definición numérica que estamos utilizando puede, en sentido estricto, no ser útil; aquellos niños con mayores necesidades tisulares de oxígeno —como, por ejemplo, los que padecen cardiopatías cianóticas o presentan insuficiencia respiratoria o hemoglobinopatías que aceleran la afinidad por el oxígeno— pueden ser anémicos funcionales con concentraciones de hemoglobina en el rango normal. Por lo tanto, la cantidad adecuada de hemoglobina ha de valorarse individualmente en cada una de las diversas enfermedades. Basándonos en esta idea, podríamos definir la anemia como la pérdida del equilibrio entre la producción de hematíes y su consumo diario.

Clasificación

Se pueden distinguir dos grandes categorías fisiopatológicas:

1. Anemias por producción insuficiente de hematíes:
 - a) Anemias hiporregenerativas.
 - b) Anemias no regenerativas (aplasia medular).
2. Anemias por pérdida acelerada de hematíes:
 - a) Anemias hemolíticas.
 - b) Anemias hemorrágicas.

El recuento de reticulocitos, que curiosamente no suele considerarse en el estudio inicial de una

anemia, será el dato hematimétrico esencial para la distinción entre estos dos grandes grupos.

A pesar de lo útil de esta clasificación fisiopatológica (tabla 2)², en la práctica clínica solemos utilizar la clasificación morfológica, que se basa en dos de los índices hematimétricos al alcance de todos: el volumen corpuscular medio de los hematíes (VCM) y la concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM) (tabla 3)³. El examen microscópico de una muestra de sangre (frotis) también es de gran ayuda en la diferenciación de los diversos tipos de anemia. Podemos observar el tamaño, color y forma de los hematíes, la presencia de inclusiones o de granulaciones tóxicas y el número y morfología del resto de series hemopoyéticas.

Anemia en el período neonatal

Para definir la anemia en el recién nacido es necesario tener en cuenta que, en este período de la vida, la concentración de hemoglobina está sometida a continuos cambios fisiológicos. Dentro del útero, el feto mantiene unos valores elevados de eritropoyetina (EPO) y experimenta una rápida producción de hematíes, en respuesta a la baja saturación de oxígeno⁴. Esto se refleja en unos valores de hemoglobina elevados en sangre de cordón. En el momento del nacimiento, un valor de hemoglobina en cordón menor de 13 g/dl debe considerarse anormal, tanto en neonatos a término como en pretérminos. Sin embargo, en grandes prematuros (< 26 semanas de edad gestacional) se consideran dentro de la normalidad valores hasta de 12 g/dl. Hay distintos factores que pueden afectar de forma significativa el valor de hemoglobina al nacimiento, como son el momento de pinzamiento del cordón umbilical o el lugar de extracción de la muestra (valores superiores

Tabla 1. Valores medios normales y límites inferiores de la normalidad (media menos dos desviaciones estándar) de los parámetros hematológicos en la infancia

Edad	Hemoglobina (g/ dl)		Hematocrito (%)		Hematíes (10 ¹² / l)		VCM (fl)		HCM (Pg)		CHCM (g/ dl)	
	Media	Límite inferior	Media	Límite inferior	Media	Límite inferior	Media	Límite inferior	Media	Límite inferior	Media	Límite inferior
Nacimiento (sangre cordón)	16,5	13,5	51	42	4,7	3,9	108	98	34	31	33	30
1-3 días (capilar)	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
0,5-2 años	12,0	10,5	36	33	4,5	3,7	78	70	27	23	33	30
2-6 años	12,5	11,0	37	34	4,6	3,9	81	75	27	24	34	31
7-12 años	13,5	11,5	40	35	4,6	4,0	86	77	28	25	34	31
13-18 años												
Niñas	14,0	12,0	41	36	4,6	4,1	90	78	30	25	34	31
Niños	11,5	13,0	43	37	4,9	4,5	88	78	30	25	34	31

Tomada de Dallman PR, Siimes MA. Percentil curves for hemoglobin and red cell volume in infancy and childhood. J Pediatr 1979;94:28-39.
VCM: volumen corpuscular medio de los hematíes; HCM: hemoglobina corpuscular media; CHCM: concentración de hemoglobina corpuscular media.

Tabla 2. Clasificación fisiopatológica de la anemia

Alteraciones de la producción eritrocitaria 1. Fallo medular: a) Anemia aplásica: – Congénita – Adquirida b) Aplasia eritroide pura: – Congénita: Diamond-Blackfan – Adquirida: Eritroblastopenia transitoria de la infancia c) Desplazamiento por células anormales: – Enfermedades malignas – Osteopetrosis – Mielofibrosis d) Síndrome de insuficiencia pancreática e hipoplasia medular 2. Fallo en la producción de eritropoyetina: a) Enfermedad renal crónica b) Hipotiroidismo, hipopituitarismo c) Inflamación crónica d) Malnutrición proteica e) Variantes de la hemoglobina con disminución de la afinidad por el oxígeno 3. Alteraciones de la maduración citoplasmática: a) Deficiencia de hierro b) Síndromes talasémicos c) Anemias sideroblásticas d) Intoxicación por plomo 4. Alteraciones de la maduración nuclear: a) Déficit de vitamina B₁₂ b) Déficit de ácido fólico		c) Anemia megaloblástica sensible a tiamina d) Alteraciones hereditarias en el metabolismo de los folatos e) Aciduria orótica 5. Anemias diseritropoyéticas 6. Anemias sideroblásticas refractarias	
		Pérdida o destrucción de los hematíes aumentada 1. Anemias hemorrágicas (pérdida sanguínea aguda o crónica): a) Interna b) Externa 2. Anemias hemolíticas: Aumento de la destrucción eritrocitaria: a) Alteraciones intracorpúsculares e intrínsecas: – Alteraciones de la membrana eritrocitaria – Alteraciones de la hemoglobina – Anomalías estructurales – Anomalías de síntesis – Déficit enzimáticos b) Factores extracorpúsculares: – Mecanismos inmunes – Mecanismos no inmunes c) Interacción de factores intra y extracorpúsculares d) Hemoglobinuria paroxística nocturna 3. Hiperesplenismo	

Lectura rápida



Introducción y clasificación

Se considera que un niño tiene anemia cuando sus concentraciones de hemoglobina se encuentran por debajo de dos desviaciones estándar con respecto de la media para su edad.

Las anemias pueden dividirse en dos grandes categorías fisiopatológicas: anemias por producción insuficiente de hematíes (anemias hiporregenerativas y no regenerativas o aplásicas) y anemias por pérdida acelerada de hematíes (anemias hemolíticas y hemorrágicas).

Anemia neonatal

Al nacimiento, un valor de hemoglobina en cordón menor de 13 g/dl debe considerarse anormal tanto en neonatos a término como en pretérminos.

Las concentraciones de hemoglobina de los recién nacidos experimentan cambios típicos durante las primeras semanas de vida. Inicialmente aumentan 1-2 g/dl tras el nacimiento y después presentan una caída progresiva, que constituye la denominada anemia fisiológica del recién nacido.

de hemoglobina en sangre capilar que en sangre venosa)⁵.

La concentración de hemoglobina de los recién nacidos experimenta cambios típicos durante las primeras semanas de vida. Inicialmente aumenta 1-2 g/dl tras el nacimiento, debido a la transfusión desde la placenta y al reducido aporte de líquido. Posteriormente presenta una caída progresiva, que constituye la denominada anemia fisiológica del recién nacido. El incremento en la saturación de oxígeno que se pro-

Tabla 3. Clasificación morfológica de las anemias

1. Anemias normocíticas y normocrómicas:

- a) Pérdida sanguínea aguda
- b) Anemias hemolíticas congénitas y adquiridas

2. Anemias microcíticas y normocrómicas:

- a) Anemia de la inflamación crónica
- b) Enfermedades malignas
- c) Esplenomegalia
- d) Trastornos endocrinológicos

3. Anemias microcíticas e hipocromas:

- a) Déficit de hierro
- b) Envenenamiento por plomo
- c) Síndromes talasémicos
- d) Anemias sideroblásticas

4. Anemias macrocíticas normocrómicas:

- a) Anemias megaloblásticas
 - Déficit de vitamina B₁₂
 - Déficit de ácido fólico
 - Aciduria orótica hereditaria
 - Anemia sensible a tiamina
- b) Anemias sin síndrome megaloblástico:
 - Anemia aplásica
 - Síndrome de Diamond-Blackfan
 - Hipotiroidismo
 - Enfermedades hepáticas
 - Infiltración de médula ósea
 - Anemias diseritropoyéticas

duce al nacer provoca la caída en la concentración sérica de EPO y, de forma paralela, la de la hemoglobina, que alcanza a las 8-12 semanas su nivel más bajo en niños a término (entre 9,5 y 11 g/dl). Es entonces cuando, al disminuir el aporte de oxígeno a los tejidos, se estimula la producción de EPO, lo que se refleja en una concentración inicialmente estable de hemoglobina, la cual, finalmente, aumenta de nuevo en el cuarto-sexto mes⁴⁻⁷ (tabla 4). Los lactantes a término toleran estos cambios sin repercusión clínica, de ahí que esta anemia se conozca como "anemia fisiológica".

Anemia de la prematuridad

En prematuros, aunque las concentraciones de hemoglobina en sangre de cordón son similares a las del recién nacido a término, su caída es más precoz e intensa, de forma proporcional a su inmadurez. Esta caída se atribuye, fundamentalmente, a los valores inapropiadamente bajos de EPO, aun en situaciones de hipoxemia^{5,7,8}. Otros factores que se implican son la menor supervivencia de los hematíes, la hemodilución asociada al acelerado incremento de masa corporal y el cambio de hemoglobina fetal a hemoglobina adulta, así como deficiencias nutricionales (déficit de vitamina E, hierro, etc.)⁹.

La anemia afecta a prematuros menores de 32 semanas de edad gestacional, y se caracteriza por ser normocítica, normocrómica y reticulocitopénica. Los prematuros de entre 1.200 y 2.500 g alcanzan el valor mínimo de hemoglobina a las 6-12 semanas de vida (8-10 g/dl). Los prematuros con menos de 1.200 g presentan el nadir de hemoglobina a las 4-8 semanas (6,5-9 g/dl)¹⁰. Posteriormente, la producción de hemoglobina se estimula y se agotan los limitados depósitos de hierro antes que en el término, por lo que la anemia suele ser ferropénica tras la octava semana de vida.

Tabla 4. Cambios en las concentraciones de hemoglobina durante los primeros meses de vida

Semanas	Neonato a término	Prematuro 1.200-2.500 g	Prematuro < 1.200 g
0	17,0	16,4	16,0
1	18,8	16,0	14,8
3	15,9	13,5	13,4
6	12,7	10,7	9,7
10	11,4	9,8	8,5
20	12,0	10,4	9,0

Tomada de Glader B, Naiman JL Erythrocyte disorders in infancy. En: Taeusch HW, Ballard RA, Avery ME, editors. Diseases of the newborn. Philadelphia: Saunders, 1991; p. 952-99.

Hace ya más de 10 años que se inició el uso de EPO para evitar las excesivas transfusiones a que se ven sometidos con frecuencia los prematuros. Los estudios más recientes indican que el tratamiento combinado de EPO con hierro disminuye el número de transfusiones necesarias hasta un 20-40%, aunque este efecto es menor en los pacientes más graves^{7,11}. Sin embargo, los estudios multicéntricos publicados adolecen de diferencias en los criterios transfusionales, en el modo de administración de la EPO y en el volumen de extracciones, lo cual dificulta la valoración adecuada de los resultados¹².

Actualmente, la indicación para la administración de EPO se ha establecido en prematuros de edad gestacional menor de 32 semanas o peso inferior a 1.500 g¹¹. Debe asociarse ferrote-
rapia a dosis 6-8 mg/kg/día, por vía oral, para evitar la ferropenia. No se han descrito efectos secundarios inmediatos ni tampoco un aumento de la morbilidad neonatal asociada al tratamiento con EPO, aunque no hay estudios que valoren los posibles efectos a largo plazo^{7,11}.

Anemia hemorrágica neonatal

La pérdida de sangre causante de la anemia puede tener lugar prenatalmente, en el momento del nacimiento, o bien en los primeros días de vida. Dentro de este último tipo está incluida la anemia por extracciones que se realizan a los neonatos ingresados en las unidades de cuidados intensivos. Son múltiples las causas que pueden originar la pérdida de sangre en el recién nacido. Éstas se resumen en la tabla 5. Las manifestaciones clínicas dependen del sitio de hemorragia, de su extensión y de si la pérdida de sangre ha sido aguda o crónica⁸. En el caso de una pérdida aguda de sangre, aparecen síntomas de distrés respiratorio, así como signos de *shock* hipovolémico. La hemoglobina inicial puede ser normal y es posible que su caída se detecte horas después. La anemia es normocrómica y macrocítica, y la sideremia es normal. Si la hemorragia ha sido de instauración lenta, el único signo suele ser el de palidez y la anemia es hipocrómica y microcítica, con ferropenia y anisopoiquilocitosis.

Anemia de Diamond-Blackfan

Es una rara anemia hipoplásica congénita de la que se han descrito unos 500 casos en la literatura médica^{13,14}. La incidencia estimada en Europa es de unos 7,3 casos por cada mi-

llón de recién nacidos vivos¹⁴. Aunque la mayoría de los casos son esporádicos (alrededor del 75%), se han hallado familias con patrones de herencia tanto dominante como recesiva.

Suele iniciarse clínicamente con palidez. Son frecuentes el parto prematuro (20%), el peso bajo al nacer (16-26%) y el retraso del crecimiento (22%). Se asocia con anomalías congénitas en un 37-47% de los casos, en particular craneofaciales (50%), de miembros superiores (pulgares) (38%), urogenitales (39%) o cardíacas (30%). La edad media al diagnóstico es entre 2 y 4 meses. Al nacimiento, se identifican un 13% de los casos, y un 90% al año de vida^{13,14}.

El diagnóstico se basa en la aparición precoz de una anemia normocrómica, de intensidad moderada o grave, que generalmente es macrocítica y reticulocitopénica. El recuento de leucocitos es habitualmente normal (con ocasional neutropenia), así como el de plaquetas (a veces trombocitosis). La médula ósea es normocelular, pero presenta hipoplasia selectiva de precursores de la serie roja. La activi-

Tabla 5. Tipos de hemorragia en el neonato

Hemorragia prenatal oculta
Fetomatema
Traumatismo materno abdominal o múltiple
Amniocentesis traumática
Versión cefálica externa
Tumores placentarios
Espontánea
Transfusión gemelo-gemelo
Accidentes obstétricos, malformaciones de placenta y cordón
Rotura de cordón umbilical normal o anómalo (varices, aneurisma)
Hematoma del cordón o la placenta
Rotura de vasos anómalos (vasos aberrantes, inserción velamentosa)
Rotura durante extracción manual de la placenta
Incisión de la placenta durante la cesárea
Placenta previa
Desprendimiento de la placenta
Hemorragia fetal interna
Intracraneal: subdural, subaracnoidea, subgaleal, intraventricular
Cefalohematoma gigante
Abdominal: rotura de hígado o bazo, suprarrenal, retroperitoneal

Adaptada de Brugnara C, Hatt OS. The neonatal erythrocyte and its disorders. En: Nathan, Oski, editors. Haematology of infancy and childhood. Philadelphia: Saunders, 1998; p. 19-52.

Lectura rápida



En prematuros, aunque las concentraciones de hemoglobina en sangre de cordón son similares a las del recién nacido a término, su caída es más precoz e intensa, de forma proporcional a su inmadurez. La indicación de la administración de EPO se ha establecido para prematuros con una edad gestacional menor a 32 semanas o con un peso inferior a 1.500 g. Debe asociarse ferrote-
rapia a dosis de 6-8 mg/kg/día, por vía oral, para evitar la ferropenia.

Anemia de Diamond-Blackfan

El diagnóstico de la anemia de Diamond-Blackfan se basa en su aparición precoz, su carácter normocrómico y macrocítico y en la ausencia de reticulocitosis. En la médula ósea se observa una hipoplasia selectiva de precursores de la serie roja. La actividad de la eADA suele encontrarse marcadamente incrementada, lo que, junto con la presencia de hemoglobina fetal, la diferencia de la eritroblastopenia de la infancia. Es frecuente la presencia de malformaciones asociadas, especialmente en extremidades superiores y craneofaciales.



Lectura rápida



Anemia de las enfermedades crónicas

Una serie de enfermedades que cursan con infección (aguda o crónica), inflamación (enfermedades reumáticas) o destrucción celular (enfermedades malignas) son responsables de un tipo de anemia cuyo origen es una defectuosa liberación del hierro tisular, lo cual da lugar a una eritropoyesis ineficaz. Además, en ciertas nefropatías crónicas y, posiblemente, en algunas enfermedades reumáticas, se ve comprometida la producción de EPO.

La anemia de las enfermedades crónicas es microcítica y normocrómica, sin reticulocitosis y con depósitos elevados de hierro.

Anemia megaloblástica

La morfología megaloblástica puede verse en distintos procesos, pero en la infancia, casi todos los casos se deben al déficit de vitamina B₁₂, de ácido fólico o de ambos. La anemia megaloblástica del lactante se observa entre los 4 y los 7 meses de edad, algo antes que la anemia ferropénica, aunque ambas pueden aparecer simultáneamente en los lactantes malnutridos.



dad de la adenosindesaminasa eritrocitaria (eADA) suele encontrarse marcadamente incrementada, lo cual, junto con la presencia de hemoglobina fetal, diferencia esta anemia de la eritroblastopenia transitoria de la infancia¹⁵.

La patogenia aún no es bien conocida, pero parece existir un defecto intrínseco de la célula progenitora eritroide, lo cual la hace altamente sensible a la muerte por apoptosis. Se han encontrado mutaciones en el gen *RPS19* en el 25% de los pacientes estudiados afectados por la anemia de Diamond-Blackfan, algunos de los cuales eran casos esporádicos y otros familiares. En la actualidad se está investigando la implicación de otros posibles genes¹⁵.

El tratamiento recomendado para este tipo de anemia es prednisona a una dosis inicial de 2 mg/kg/día. Un 60% de los pacientes responde a este tratamiento, pero sólo un 22% consigue remisiones a largo plazo que permiten la suspensión del tratamiento. Los pacientes que no responden dependen de las transfusiones para su supervivencia. El trasplante alogénico de médula ósea o de sangre de cordón es una alternativa terapéutica razonable en los casos resistentes al tratamiento de los pacientes que tengan un hermano haploidéntico¹⁵.

La edad media de supervivencia de los pacientes que responden al tratamiento con esteroides es de 54 años. El pronóstico es peor para los casos esporádicos y para los que manifiestan la enfermedad de forma temprana. El pronóstico a largo plazo está condicionado por las complicaciones del tratamiento y por el incremento de la incidencia de tumores malignos (leucemia mieloide aguda, sarcoma osteogénico y otros) que se ha descrito en estos pacientes¹³⁻¹⁵.

Eritroblastopenia transitoria de la infancia

Esta anemia se inicia en niños previamente sanos en edades tempranas, entre los 6 meses y los 3 años. De etiología desconocida, suele estar precedida por una infección viral (virus herpes humano de tipo 6). La anemia es macrocítica y normocrómica, y está acompañada de un descenso marcado de reticulocitos; en ocasiones se asocia a neutropenia, pero los recuentos de plaquetas son normales. La médula ósea muestra una disminución de los precursores eritroides, con megacariocitos normales. La eritroblastopenia

transitoria de la infancia debe diferenciarse de la anemia hipoplásica congénita¹⁶. En ocasiones, sólo la recuperación espontánea, en 1 o 2 meses, permite el diagnóstico diferencial entre ambas¹⁷.

Anemia de las enfermedades crónicas y de las nefropatías

Una serie de enfermedades que cursan con infección (aguda o crónica), inflamación (enfermedades reumáticas) o destrucción celular (enfermedades malignas) son responsables de un tipo de anemia, cuyo origen es una defectuosa liberación del hierro tisular que da lugar a una eritropoyesis ineficaz. Además, en ciertas nefropatías crónicas y, posiblemente, en algunas enfermedades reumáticas, la producción de EPO se ve comprometida, lo cual intensifica el grado de anemia. Las concentraciones de hemoglobina en estos pacientes suelen oscilar entre 8 y 10 g/dl. La anemia es microcítica y normocrómica, y presenta un recuento de reticulocitos inapropiadamente bajo. Los depósitos de hierro están elevados y, a pesar de que en algunos pacientes la sideremia esté baja, la capacidad de saturación de la transferrina no está elevada, lo que es característico de este tipo de anemia. Los receptores séricos de la transferrina son normales o están disminuidos, dato básico para el diagnóstico diferencial con la anemia ferropénica^{18,19}. El tratamiento es el de la enfermedad de base, y en los pacientes con insuficiencia renal crónica está indicada la EPO humana recombinante. Algunos estudios realizados en adultos con inflamación crónica sugieren que la EPO puede ser también de ayuda en algunos casos, pero aún se necesita la elaboración de ensayos clínicos en niños para demostrar esta indicación²⁰.

Anemias diseritropoyéticas congénitas

Se trata de un grupo de anemias refractarias hereditarias de carácter autosómico recesivo (a excepción del tipo III, que es dominante), que se caracterizan por una eritropoyesis ineficaz, por la multinuclearidad de los precursores de los hematíes con cromatina anormal y por la siderosis presente en los tejidos. Con frecuencia existen manifestaciones de hemólisis crónica, como son la ictericia intermitente, la litiasis biliar y la esplenomegalia. Se distin-

guen cuatro tipos, pero en el 60% de los casos la anemia diseritropoyética es de tipo II²¹.

Anemias megaloblásticas

La morfología megaloblástica puede verse en distintos procesos, pero en la infancia casi todos los casos se deben al déficit de vitamina B₁₂, de ácido fólico o de ambos. En la tabla 6 se indican las principales causas del déficit de vitamina B₁₂ y de folatos.

La carencia de estas sustancias origina una síntesis defectuosa de ácido desoxirribonucleico (ADN), de ácido ribonucleico (ARN) y de proteínas. En la médula ósea se provoca una eritropoyesis ineficaz, lo que da lugar a una médula con hiperplasia de la serie eritroide con precursores eritrocitarios aumentados de tamaño y hematíes megaloblásticos. En sangre periférica, los eritrocitos son anormalmente grandes (VCM entre 96 y 146 fl), y aparece anisocitosis y poiquilocitosis, con recuentos de reticulocitos bajos; también suele haber neutrófilos hipersegmentados y las plaquetas son gigantes.

Además, se produce atrofia de mucosas, especialmente del aparato digestivo, boca y lengua (atrofia de papilas linguales). Las alteraciones neurológicas, características del déficit de vitamina B₁₂, también pueden aparecer en el déficit de ácido fólico; comienzan con parestesias e irritabilidad y, progresivamente, aparecen signos de degeneración de la médula espinal.

La anemia megaloblástica del lactante se observa entre los 4 y los 7 meses de edad, algo antes que la anemia ferropénica, aunque ambas pueden aparecer simultáneamente en los lactantes malnutridos. El déficit de folatos también se hace evidente en los casos de hemólisis grave o crónica (síndromes talasémicos, esferocitosis, drepanocitosis, enfermedad hemolítica del recién nacido, etc.). En estos casos es necesario un aporte suplementario de ácido fólico.

El déficit de B₁₂ se diagnostica ante concentraciones séricas de esta vitamina inferiores a 100 pg/ml. En los casos donde se demuestra un déficit por ingesta inadecuada, el tratamiento con cianocobalamina se inicia por vía intramuscular durante 2 semanas. Posteriormente se mantiene en la dieta un aporte de 1-5 µg diarios de vitamina B₁₂. Los valores de ácido fólico en suero inferiores a 3 ng/ml en el niño mayor o inferiores a 20 ng/ml en el lactante son indicio de la existencia de anemia megaloblástica por déficit de folatos. El tratamiento se realiza con ácido fólico a la dosis de 0,5-1 mg/día²².

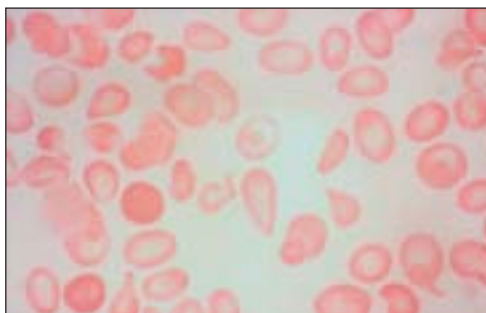


Figura 1. Poiquiloidosis.

Tabla 6. Causas de déficit de folatos y vitamina B₁₂

Causas de déficit de folatos

1. **Aporte insuficiente**
 - a) Fórmulas alimentarias no enriquecidas
 - b) Lactancia de madres deficitarias
2. **Aumento de los requerimientos**
 - a) Prematuridad
 - b) Anemias hemolíticas
 - c) Hipertiroidismo
 - d) Tratamiento anticonvulsivo (fenitoína, fenobarbital, primidona)
3. **Alteraciones en la absorción**
 - a) Malabsorción hereditaria de folatos
 - b) Enfermedades del intestino delgado (síndrome de Whipple, linfoma)
4. **Inhibidores del ácido fólico**
 - a) Antifolatos: metotrexato, pirimetamina, trimetoprima
 - b) Sulfonas
5. **Defectos hereditarios**
 - a) Déficit de dihidrofolato reductasa
 - b) Déficit de metionina sintetasa
 - c) Déficit de metileno tetrahidrofolato

Causas de déficit de vitamina B₁₂

1. **Aporte insuficiente**
 - a) Vegetarianos estrictos
 - b) Lactancia materna exclusiva de madres con anemia perniciosa
2. **Alteraciones en la reabsorción**
 - a) Resección ileal
 - b) Enteritis regional
 - c) Proliferación bacteriana (consumo competitivo)
3. **Falta de factor intrínseco**
 - a) Congénita
 - b) Juvenil
4. **Consumo o inhibición del complejo B₁₂-factor intrínseco**
 - a) Asociado a proteinuria (síndrome de Imerslund-Grasbeck)
5. **Anomalia de transcobalamina II**

Lectura rápida



El déficit de folatos también se hace evidente en los casos de hemólisis grave o crónica (síndromes talasémicos, esferocitosis, drepanocitosis, enfermedad hemolítica del recién nacido, etc.). En estos casos es necesario un aporte suplementario de ácido fólico.

Anemia ferropénica

La deficiencia de hierro constituye la principal causa de anemia en niños de entre 9 meses y 2 años de vida.

La dieta del niño debe contener de 8 a 10 mg de hierro. El hierro de la leche materna se absorbe más fácilmente que el hierro de la leche de vaca, por lo que las fórmulas deben ir enriquecidas con hierro: 4-7 mg/l para los lactantes a término y 12-15 mg/l para los nacidos prematuro.



Lectura rápida



Cuando existe ferropenia intensa, los niños se vuelven irritables y su grado de atención disminuye. Se han demostrado alteraciones en el desarrollo cognitivo de estos pacientes.

El tratamiento de la anemia ferropénica se basa, especialmente, en corregir la dieta, en los casos en los que no se demuestre otra causa, y en la administración oral a la dosis de 3-6 mg/kg/día de hierro elemental, preferiblemente en forma de sulfato ferroso, debido a su mejor absorción.

Intoxicación por plomo

En los pacientes que presentan anemia microcítica e hipocroma, en la que el estudio del metabolismo del hierro es normal, se debe sospechar intoxicación por plomo. Los hematíes de estos niños muestran un punteado basófilo y se observan concentraciones elevadas de plomo en sangre, así como de la protoporfirina eritrocitaria libre y de las coproporfirinas en la orina.

Anemias microcíticas hiporregenerativas

Anemia ferropénica y deficiencia de hierro

La deficiencia de hierro es la principal causa de anemia en niños con edades comprendidas entre 9 meses y 2 años. Es excepcional antes de los 6 meses (salvo en los prematuros y en los nacidos con bajo peso para su edad gestacional). Para mantener un equilibrio positivo de hierro, el niño debe absorber un miligramo de hierro al día, para lo cual es necesario que la dieta contenga de 8 a 10 mg de hierro. La biodisponibilidad del hierro de la leche materna es superior a la del hierro de la leche de vaca, por lo que las fórmulas deben ir enriquecidas con hierro: 4-7 mg/l para los lactantes a término y 12-15 mg/l para los pretérmino. En la tabla 7 se hace referencia a las recomendaciones de hierro de la dieta²³.

Grados de depleción de hierro

1. *Depleción leve o grado I (ferropenia latente)*. Hay una disminución de las reservas de hierro con eritropoyesis normal. Analíticamente encontramos una disminución de la ferritina (< 10 ng/ml), una protoporfirina eritrocitaria normal, una saturación de transferrina superior al 15% y una concentración de hemoglobina normal para la edad.

2. *Depleción moderada o grado II (ferropenia manifiesta)*. Existe una eritropoyesis ferropénica.

Tabla 7. Recomendaciones de aporte de hierro en la infancia

Recién nacido a término: 1 mg/kg/día

Pretérmino y BPEG:

> 1500 g: 2 mg/kg/día

< 1500 g: 4 mg/kg/día

Pretérmino en tratamiento con EPO:
6 mg/kg/día

Niños menores de 2 años: 15 mg/día

Niños entre 2 y 10 años: 10 mg/día

Adolescentes: 18 mg/día

Contenido de hierro en la dieta:

El 10% en forma de hierro hemínico
(coeficiente de absorción: 25-30%)

Alimentos de origen animal

El 90% en forma de hierro no hemínico
(coeficiente de absorción: 1-5%)

Alimentos de origen animal

Alimentos de origen vegetal

Un tercio del hierro absorbido es de tipo hemínico

ca. En este grupo, los valores de ferritina están disminuidos, la protoporfirina está elevada, la saturación de transferrina es inferior al 15% y los receptores plasmáticos de transferrina están aumentados (> 7 ng/l). La concentración de hemoglobina continúa siendo normal.

3. *Depleción grave o grado III (anemia ferropénica)*. Los parámetros hematimétricos son similares al grado anterior, pero además la concentración de hemoglobina está disminuida para la edad del paciente.

Las causas más frecuentes de ferropenia se enumeran en la tabla 8.

Consecuencias clínicas del déficit de hierro

Los niños con déficit de hierro pierden el apetito y presentan un estancamiento de la curva ponderal, sus mucosas se tornan pálidas y con frecuencia padecen estomatitis angular. El pelo y las uñas se hacen quebradizos. En ocasiones tienen apetencia por ingerir hielo (pagofagia) y sustancias extrañas, como yeso, papel, jabón, etc. (pica). Cuando la anemia es marcada, se vuelven irritables y disminuye su grado de atención. Se han demostrado alteraciones en el desarrollo cognitivo de estos pacientes²⁴. El diagnóstico de la anemia ferropénica se basa en los criterios expuestos en la tabla 9.

Tratamiento de la anemia ferropénica

El tratamiento se basa especialmente en corregir la dieta en los casos en los que no se de-

Tabla 8. Causas de ferropenia

1. Déficit nutricional:

- a) Fórmulas no enriquecidas
- b) Alimentación vegetariana estricta
- c) Factores sociales y culturales

2. Alteraciones de la absorción de hierro

- a) Toma de álcalis, fitatos en la dieta
- b) Procesos inflamatorios intestinales (Crohn)
- c) Enfermedad celíaca

3. Pérdidas hemáticas, especialmente digestivas

- a) Defectos estructurales:
 - Divertículo de Meckel
 - Úlcera péptica
 - Telangiectasias intestinales
- b) Enteropatía inducida por proteínas de la leche de vaca
- c) Parasitosis intestinal:
 - Anquilostoma duodenal
 - *Trichuris trichiura*
 - *Necator*

muestre otra causa, y en la administración oral a la dosis de 3-6 mg/kg/día de hierro elemental, preferiblemente en forma de sulfato ferroso debido a su mejor absorción. Si hay problemas de tolerancia con esta sal, son alternativas válidas el gluconato ferroso o el complejo polisacárido de hierro. Las sales de hierro se deben administrar en dos tomas, separadas de la comida y, a ser posible, asociadas a cítricos, ya que el ácido ascórbico favorece su absorción. El tratamiento parenteral (intramuscular o intravenosa) sólo estaría indicado en situaciones graves. La respuesta al tratamiento se manifiesta, primero, por el aumento de reticulocitos en sangre periférica, aproximadamente a los 15 días de haberse iniciado. Un mes después se observa un incremento de la hemoglobina de al menos un gramo. Los depósitos de hierro tardan en replecionarse 3 o 4 meses²⁵.

Anemias sideroblásticas

Constituyen un grupo de anemias microcíticas e hipocromas, con niveles de sideremia elevados y un recuento reticulocitario disminuido por una eritropoyesis ineficaz. El defecto básico de este grupo parece ser una lesión mitocondrial, que conduce a alteraciones en los productos genéticos de la biosíntesis de la fracción hem. Algunos casos se asocian a mielodisplasia²⁶. La forma más común es la adquirida idiopática, pero se han descrito algunos casos, al parecer, asociados a la acción de ciertos tóxicos y fármacos (cloranfenicol, etanol, plomo, isoniazidas, etc.). Existe una forma congénita, ligada al cromosoma X, que puede producir síntomas al final de la infancia.

Tabla 9. Criterios para el diagnóstico de anemia ferropénica

Anemia microcítica e hipocroma
Poiquilocitosis y anisocitosis (fig. 1)
Índice de distribución de hematíes aumentado (> 15)
Déficit de hierro:
Ferritina inferior a 10 ng/ dl
Índice de saturación de transferrina inferior a 15
Protoporfirina libre eritrocitaria (ZPP) aumentada
Receptores solubles plasmáticos de la transferrina aumentados
Sideremia disminuida
Respuesta al tratamiento con hierro
Incremento de la hemoglobina superior a 1 g en un mes

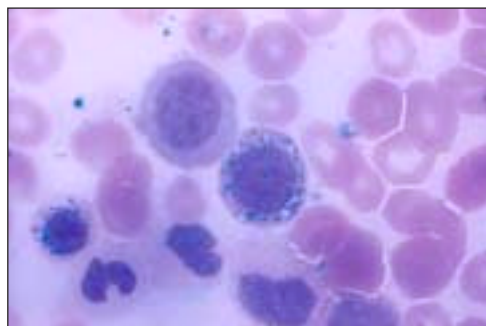


Figura 2. Anemia sideroblástica. Sideroblastos en anillo.

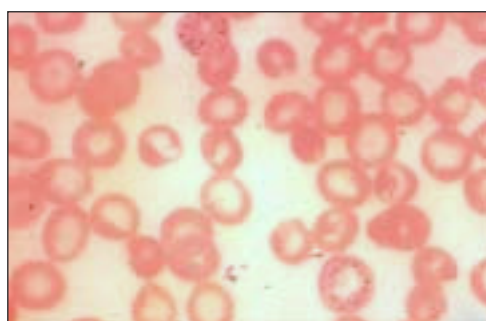


Figura 3. Punteado basófilo.

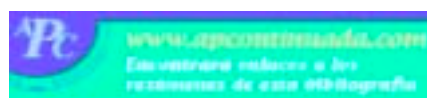
En la médula ósea se observan, mediante la tinción de Pearls, sideroblastos en anillo, que son hematíes nucleados con un anillo perinuclear formado por mitocondrias cargadas de hierro inorgánico (fig. 2).

Algunos pacientes responden al tratamiento con piridoxina (vitamina B₆) a dosis que oscilan entre 50 y 200 mg/día. En los casos congénitos se ha utilizado con éxito el trasplante de médula ósea²⁷.

Anemia de la intoxicación por plomo

Se trata de una anemia microcítica e hipocroma en la que el estudio del metabolismo del hierro es normal. Los hematíes muestran un punteado basófilo, que es un artefacto que aparece al secarse el frotis (fig. 3). Se observan concentraciones elevadas de plomo en sangre, así como de la protoporfirina eritrocitaria libre y de las coproporfirinas en la orina²⁵.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

- Dallman PR, Siimes MA. Percentil curves for hemoglobin and red cell volume in infancy and childhood. J Pediatr 1979;94:28-39.
- Hermiston ML, Mentzer WC. A practical approach to the evaluation of the anemic child. Pediatr Clin North Am 2002;49:877-91.

Bibliografía recomendada

Hermiston ML, Mentzer WC. A practical approach to the evaluation of the anemic child. Pediatr Clin North Am 2002;49:877-91.

Los autores hacen una clasificación de las anemias basada en criterios fisiopatológicos y realizan un diagnóstico diferencial mediante la morfología del hematíe y los índices hematimétricos. Enfatizan la importancia de la historia clínica y la exploración física del niño como piezas fundamentales en el diagnóstico de las diferentes anemias. La integración de todos estos aspectos posibilita un acertado diagnóstico con el mínimo número de pruebas complementarias. Trabajo indispensable para abordar el problema de la anemia en la infancia.

Aggett PJ, Agostoni C, Axelsson I, Bresson JL, Goulet O, Hernell O, et al. Iron metabolism and requirements in early childhood: do we know enough? A commentary by the ESPGHAN committee on nutrition. JPN 2002;34:337-45.

Actualización del déficit de hierro con las recomendaciones nutricionales y una excelente revisión de los aspectos más destacados de sus implicaciones clínicas. Imprescindible.



Bibliografía recomendada

Carbonell X, Figueras J. Anemia de la prematuridad. Tratamiento con eritropoyetina. En: Raspall F, Demestre X, editores. Tópicos en neonatología II. Barcelona: EASO, 2000; p. 273-88.

Se trata de una reciente revisión muy actualizada sobre la anemia de la prematuridad y de las indicaciones consensuadas para el tratamiento con eritropoyetina.

Willig TN, Gazda H, Sieff CA. Diamond-Blackfan anemia. Curr Opin Hematol 2000;7:85-94.

Interesante revisión, especialmente, de los aspectos sobre la etiopatogenia y la genética de la anemia de Diamond-Blackfan.

3. Walsers MC, Abelson HT. Interpretación de la hematimetría completa. Clin Pediatr Norteamérica 1996;3:559-81.
4. Christou HA, Rowitch DH. Anemia. En: Cloherty JP, Stark AR, editores. Manual de cuidados neonatales. Barcelona: Masson, 2000; p. 509-17.
5. Blanchette V, Doyle J, Schmidt B, Zipursky A. Hematology. En: Avery GA, Fletcher MA, MacDonald MG, editors. Neonatology: Pathophysiology and management of the newborn. Philadelphia: JB Lippincott Company, 1994; p. 952-99.
6. Cloherty, Dame C, Juul SE. El cambio desde eritropoyesis fetal hacia la del adulto. Hematología neonatal. Clin Perinatol 2000;27:497-518.
7. Ohls RK. The use of erythropoietin in neonates. Clin Perinatol 2000;27:681-96.
8. Brugnara C, Platt OS. The neonatal erythrocyte and its disorders. En: Nathan, Oski, editors. Hematology of infancy and childhood. Philadelphia: Saunders, 1998; p. 19-52.
9. Omeñaca F. Hematología perinatal. En: Madero López L, Muñoz Villa A, editores. Hematología y oncología pediátricas. Madrid: Ergon, 1997; p. 21-51.
10. Glader B, Naiman JL. Erythrocyte disorders in infancy. En: Tausch HW, Ballard RA, Avery ME, editors. Diseases of the newborn. Philadelphia: Saunders, 1991; p. 952-99.
11. ● **Carbonell X, Figueras J. Anemia de la prematuridad. Tratamiento con eritropoyetina. En: Raspall F, Demestre X, editores. Tópicos en neonatología II. Barcelona: EASO, 2000; p. 273-88.**
12. Figueras J, Carbonell X. Extracciones sanguíneas, política transfusional y eritropoyetina en el prematuro. An Esp Pediatr 1998;49:46-8.
13. Vlachos A, Klein GW, Lipton JM. The Diamond-Blackfan Anemia Registry: tool for investigating the epidemiology and biology of Diamond-Blackfan Anemia. J Pediatr Hematol Oncol 2001;23:377-82.
14. Willig TN, Niemeyer CM, Leblanc T, Tiemann C, Robert A, Budde J, et al. Identification of new prognosis factors from the clinical and epidemiologic analysis of a registry of 229 Diamond-Blackfan anemia patients. Pediatr Res 1999;46:553-61.
15. ● ● **Willig TN, Gazda H, Sieff CA. Diamond-Blackfan anemia. Curr Opin Hematol 2000;7:85-94.**
16. Wang WC, Mentzer WC. Differentiation of transient erythroblastopenia of childhood from congenital hypoplastic anemia. J Pediatr 1976;88:784-9.
17. Cherrick I, Karayalcin G, Lankowsky P. Transient erythroblastopenia of childhood. Prospective study of fifty patients. Am J Pediatr Hematol Oncol 1994;16:320-24.
18. Cook JD. The measurement of serum transferrin receptor. Am J Med Sci 1999;18:269-76.
19. Aleo Luján E. Estudio del receptor sérico de transferrina (TfRs) en anemias de la infancia. Tesis Doctoral. Universidad Complutense de Madrid. Facultad de Medicina, 2003.
20. Pincus T, Olsen NJ, Rusell IJ. Multicenter study of recombinant human erythropoietin in correction of anemia in rheumatoid arthritis. Am J Med 1990;89:161-8.
21. Halpern Z, Rahmani R, Leno Y. Severe hemochromatosis: the predominant clinical manifestation of congenital dyserythropoietic anemia type II. Acta Hematol 1985;74:178-83.
22. Whitehead VM, Rosenblatt DS, Cooper BA. Megaloblastic Anemia. En: Nathan DG, Oski FA, editors. Hematology of Infancy and Childhood. Philadelphia: WB Saunders, 1998; p. 385-422.
23. ● ● **Aggett PJ, Agostoni C, Axelsson I, Bresson JL, Goulet O, Hemell O, et al. Iron metabolism and requirements in early childhood: do we know enough?: A commentary by the ESPGHAN committee on nutrition. JPGN 2002;34:337-45.**
24. Otero GA, Aguirre DM, Porcayo R, Fernandez T. Psychological and electroencephalographic study in school children with iron deficiency. Int J Neurosci 1999;99:113-21.
25. Schwartz E. Las anemias. En: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors. Nelson, Tratado de Pediatría. Vol. II. Madrid: McGraw-Hill, 2000; p. 1598-610.
26. Halpern Z, Rahmani R, Leno Y. Severe hemochromatosis: the predominant clinical manifestation of congenital dyserythropoietic anemia type II. Acta Hematol 1985;74:178-83.
27. Urban C, Birden B, Hauer C. Congenital sideroblastic anemia successfully treated by allogeneic bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant 1990;10:373-6.