

**Jueves 4 de febrero de 2010**  
**Mesa redonda:**  
**“Hematología e inmunología”**

**Moderador:**

Ángel Hernández Merino  
*Pediatra, CS La Rivota, Alcorcón, Madrid.*

- **El niño con infecciones frecuentes**  
Jesús Ruiz Contreras  
*Profesor titular, Universidad Complutense de Madrid. Sección de Lactantes e Inmunodeficiencias. Departamento de Pediatría, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.*
- **Abordaje de la anemia microcítica, nuevas herramientas diagnósticas**  
Julián Sevilla Navarro  
*Servicio de Hematología, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid.*
- **Estudio del paciente con adenopatías periféricas**  
Jaime García Aguado  
*Pediatra, CS Villablanca, Madrid.*

**Textos disponibles en**  
**[www.aepap.org](http://www.aepap.org)**

**¿Cómo citar este artículo?**

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.

## **Abordaje de la anemia microcítica, nuevas herramientas diagnósticas**

Julián Sevilla Navarro  
*Servicio de Hematología,  
Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid.  
[jsevilla.hnjs@salud.madrid.org](mailto:jsevilla.hnjs@salud.madrid.org)*

### **RESUMEN**

La anemia microcítica es la alteración hematológica más común en la consulta de pediatría. En la mayor parte de los casos, se alcanza el diagnóstico con pruebas rutinarias de laboratorio, siendo en muy pocos casos necesario el estudio más extenso del cuadro. La anemia ferropénica es la causa más frecuente de microcitosis, siendo casi siempre secundaria a un defecto nutricional. En caso de no responder al tratamiento con hierro, deben ampliarse los estudios considerando otros diagnósticos o descartando alteraciones en el metabolismo del hierro. Pruebas como el receptor soluble de la transferrina, contenido de hemoglobina reticulocitaria u otras relacionadas con las distintas causas de pérdida de hierro son útiles solo en estos casos.

### **ANEMIA MICROCÍTICA**

La anemia es una causa muy frecuente de consulta en pediatría<sup>1,3</sup>. El diagnóstico diferencial debe incluir un amplio espectro de enfermedades, algunas con base congénita y otras adquiridas; unas leves y otras graves; algunas extremadamente frecuentes y otras extraordinariamente raras.

Se pueden clasificar las anemias de acuerdo a distintas variables: hiporregenerativas o hiperregenerativas si consideramos la función medular; o de acuerdo al volumen de los hematíes las dividiremos

en microcíticas, normocíticas y macrocíticas. En pediatría, la mayor parte de las veces la anemia es microcítica (tabla I), es decir, tiene un volumen corpuscular medio de los hematíes menor de lo normal. En este tipo de anemia, con gran frecuencia se alcanza el diagnóstico simplemente con una buena historia clínica, exploración física y algún estudio analítico no excesivamente sofisticado.

Es muy importante tener en cuenta que para el diagnóstico de la anemia debe revisarse de modo específico la cuantificación de hemoglobina para cada rango de edad, y de igual modo los volúmenes celulares (tabla II). De este modo, una hemoglobina de 10 g/dL es diagnóstica de anemia en todos los pacientes pediátricos ex-

cepto en el rango de edad entre 2 y 6 meses de edad, por ejemplo.

## Hemoglobina

La molécula de hemoglobina es un complejo proteico compuesto por un grupo hemo y dos cadenas proteicas de globinas muy similares. Hay seis tipos de hemoglobinas en los humanos que se modifican durante la evolución de feto a adulto. Las embrionarias (Gower I y II, y Portland), la hemoglobina fetal (HbF) y las formas del adulto (HbA y HbA2). La HbF es la que se presenta en mayor cantidad en el feto. Tiene mayor afinidad por el

**Tabla I.** Causas de microcitosis

Frecuentes	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Déficit de hierro.</li> <li>■ Rasgo talasémico.</li> </ul>
Menos frecuentes	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Hemoglobinopatías.</li> <li>■ Inflamación.</li> <li>■ Talasemia mayor.</li> <li>■ Intoxicación por plomo.</li> <li>■ Anemia sideroblástica.</li> </ul>
Extremadamente raras	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Hipotransferrinemia congénita.</li> <li>■ Aceruloplasminemia.</li> <li>■ Enfermedad por alteración del transportador I de metales divalentes (DMT1).</li> <li>■ Defecto de ferroporfina.</li> <li>■ Déficit de TMPRSS6 (serin-proteasa-6-transmembrana).</li> </ul>

**Tabla II.** Valores medios y límites (dos desviaciones estándar) de hemoglobina y volumen corpuscular de los hematíes a lo largo de la edad pediátrica

Edad	Hemoglobina media (g/dL)	-2 DS	Volumen corpuscular medio (fl)	-2 DS
Nacimiento	16,5	13,5	108	98
1-3 días	18,5	14,5	108	95
1 mes	14,0	10,0	104	85
2 meses	11,5	9,0	96	77
3-6 meses	11,5	9,5	91	74
6 meses - 2 años	12,0	10,5	78	70
2-6 años	12,5	11,5	81	75
6-12 años	13,5	11,5	86	77
12-18 años (mujeres)	14,0	12,0	90	78
12-18 años (varones)	14,5	13,0	88	78

DS: desviación estándar.

oxígeno que las formas del adulto por lo que mejora la eficiencia del transporte de oxígeno en el feto. La cantidad de HbF desciende progresivamente desde el nacimiento hasta los 6-12 meses de vida, para finalmente ser sustituida por la hemoglobina A ( $\alpha_2, \beta_2$ ) y la A2 ( $\alpha_2, \delta_2$ ).

## Historia clínica y exploración física

Como ya hemos comentado, la historia clínica y el examen físico son pilares del diagnóstico en estos pacientes. En muchos casos los pacientes se encuentran asintomáticos en el momento del diagnóstico. En estos casos la mayoría de las veces se llega al diagnóstico por la realización de estudios analíticos como parte del estudio de otra enfermedad, o de algún estudio de rutina en el seno de programas de salud.

La edad gestacional puede orientar el diagnóstico, ya que los recién nacidos pretérminos desarrollan anemia ferropénica con gran frecuencia. Los pacientes más mayores lo que refieren con mayor frecuencia, cuando se encuentran sintomáticos, es astenia. Otra manifestación clínica característica de la anemia en niños pequeños es la irritabilidad.

Los antecedentes dietéticos son de gran interés en estos pacientes, ya que la anemia ferropénica es la causa más frecuente de anemia microcítica en la infancia. En este caso es muy importante valorar la ingesta de hierro que hace el paciente, pero es también de vital importancia valorar la ingesta por ejemplo de leche, ya que ésta actúa como quelante de hierro dificultando su absorción. La pica (deseo irresistible de comer o lamer sustancias no nutritivas y poco usuales como tierra, tiza, yeso, virutas de la pintura) puede ser causa de la enfermedad o un signo consecuencia de la misma. Puede ser causa de anemia microcítica al producir quelación del hierro de la ingesta, o por ingesta de plomo que cause intoxicación, ver más adelante. Otro trastorno de la ingesta es la pagofagia (ingesta de hielo) también relativamente frecuente en la anemia ferropénica.

Debe también extraerse de la historia clínica cualquier antecedente hemorrágico, como causa de anemia o al

menos de pérdida de hierro. Se debe excluir la posibilidad de hematoquecia, melenas, hematuria, o menorragias.

Algunas causas de anemia son más frecuentes en determinados grupos étnicos, por lo que deben investigarse este tipo de antecedentes. Por ejemplo, las talasemias son más frecuentes en el área mediterránea o en el sudeste asiático. O las drepanocitosis son más frecuentes en africanos o sudamericanos, si bien existen pacientes en otras áreas geográficas como por ejemplo en Extremadura.

En la exploración física, suele demostrarse palidez, taquicardia y, en casos más graves, soplo sistólico. La demostración de esplenomegalia debería orientar el diagnóstico hacia las hemoglobinopatías o talasemias. En casos graves pueden observarse deformidades óseas, como el frontal prominente o la displasia maxilar; que se observan en los pacientes con talasemia mayor por hiperplasia medular.

## DÉFICIT DE HIERRO

El hierro es necesario para la producción no sólo de hemoglobina, sino también de mioglobina y de citocromos que están presentes en otros tejidos. Por lo tanto, el déficit de hierro puede afectar a multitud de órganos de nuestra economía. El hierro de la dieta es absorbido en el duodeno, pero no todas las formas de hierro son absorbidas de igual manera. El hierro de los grupos hemo de la carne y marisco se absorbe mejor que el hierro de legumbres, judías o cereales. Aunque la concentración de hierro de la leche materna y las fórmulas adaptadas es similar; parece que la absorción del hierro de estas últimas es más deficiente.

El déficit de hierro en niños puede producirse por distintos motivos, siendo más frecuentes unos u otros de acuerdo a la edad. El defecto de su ingesta es la causa más frecuente en general. Las hemorragias en niñas con hipermenorrea, o las ingestas excesivas de leche de vaca en niños pequeños demuestran distintas frecuencias de acuerdo a la edad y los grupos de población.

## Hallazgos de laboratorio

Además de la microcitosis, el defecto de hierro produce aumento del índice de distribución de los hematíes (RDW), descenso de producción de reticulocitos, y disminución de la hemoglobina corpuscular media.

La mejor manera de confirmar el defecto de hierro es demostrar aumento de hemoglobina, volumen corpuscular medio y recuento de reticulocitos después del tratamiento. Esta respuesta se produce entre una y cuatro semanas después de iniciado el tratamiento. Otras pruebas para confirmar el defecto de hierro son la determinación de ferritina, capacidad total de fijación de hierro o la saturación de transferrina (tabla III). El receptor soluble de la transferrina es uno de los nuevos parámetros de mayor utilidad, ya que se altera muy poco en presencia de inflamación, y se relaciona de manera lineal con la cantidad de receptor de la transferrina en la membrana celular. Si los niveles son elevados, se puede concluir que existe defecto de hierro; sin embargo, si los niveles son normales o bajos, es poco probable que el origen de la anemia sea la ferropenia. Otros parámetros evaluables serían la concentración de hemoglobina reticulocitaria, concentración de protoporfirina libre eritrocitaria, porcentaje de hematíes hipocrómicos, o cuantificación de hepcidina<sup>4,6</sup>. Sí puede resultar de utilidad el índice de Mentzer (VCM/recuento de hematíes). Valores superiores a 13 serían sugerentes de anemia ferropénica, mientras que valores de menos de 13 apoyarían el diagnóstico de talasemia.

## Tratamiento

El suplemento de hierro que debe darse al niño es de 3-6 mg/kg/día, en forma de sulfato ferroso preferiblemente; lo ideal es dividir esta dosis en dos o tres tomas. Las formas de administración parenteral de hierro son inadecuadas para el tratamiento del defecto de hierro de origen nutricional. Un aumento de la hemoglobina de un gramo por decilitro en cuatro semanas es diagnóstico de anemia ferropénica, y supone que se continúe la terapia durante al menos dos o tres meses más. Durante este tiempo es importante realizar recomendaciones alimentarias para mejorar la dieta en caso de defecto de ingesta. Sólo en caso de que la anemia reapareciese al finalizar el tratamiento es aconsejable ampliar los estudios tratando de identificar otras causas como origen de la ferropenia.

Al calcular el tratamiento a realizar debe tenerse en cuenta que en muchas ocasiones la cantidad de hierro que expresan los preparados comerciales no son de hierro elemento. El cálculo de dosis se realiza sobre hierro elemento, siendo esta cantidad menor que la expresada en la ficha de los preparados. Por tanto debe investigarse la cantidad de hierro elemento para los distintos preparados comerciales, antes de indicar la posología.

Las causas más frecuentes de fracaso de la terapia son el no cumplimiento del tratamiento o el error diagnóstico, que provocaría la ausencia de tratamiento de la causa subyacente. Los defectos de absorción, por ejemplo la enfermedad celiaca, son raramente la causa de falta de respuesta.

**Tabla III.** Diferencias entre los valores séricos en la anemia ferropénica, de trastornos crónicos o multifactorial

	Defecto de hierro	Anemia de trastornos crónicos	Anemia multifactorial
Hierro sérico	Bajo	Bajo	Bajo
Transferrina	Aumentada	Baja o normal	Baja
Índice saturación de la transferrina	Bajo	Bajo	Bajo
Ferritina	Baja	Aumentada	Normal
Receptor soluble de la transferrina	Aumentado	Normal	Aumentado o normal
Proteína C reactiva	Normal	Aumentada	Aumentada
Eritropoyetina	Aumentada	Normal o discretamente aumentada para el grado de anemia	Aumentada o normal

## TALASEMIAS

Las talasemias son el conjunto de enfermedades consistentes en el defecto de producción de alguna de las cadenas de globina. Tanto las cadenas  $\beta$  como las cadenas, pueden tener su síntesis disminuida, dando lugar a las alfa-talasemias, o las beta-talasemias respectivamente<sup>7</sup>. En este caso las alteraciones de las globinas son de carácter cuantitativo, al contrario de lo que ocurre en otras hemoglobinopatías en que los defectos son cualitativos o funcionales (por ejemplo la anemia drepanocítica).

### Beta-talasemia

Dos genes de cada uno de los cromosomas 11 son los que controlan la síntesis de la cadena, de la globina. La alteración de uno solo de ellos provoca el llamado rasgo talasémico  $\beta$  ( $\beta$ -talasemia menor). Estos niños no presentan hallazgos clínicos y su defecto cursa como asintomático. Si la alteración afecta a los dos genes provocando un defecto absoluto de cadenas  $\beta$ , se producirá una  $\beta$ -talasemia homocigota o  $\beta$ -talasemia mayor (anemia de Cooley).

Este defecto se haría evidente en la transición de la hemoglobina fetal del recién nacido hacia la hemoglobina A ( $\alpha_2, \beta_2$ ) del adulto. Por este motivo el momento más frecuente del diagnóstico es la segunda mitad del primer año de vida. Los pacientes presentan hepatoesplenomegalia, retraso de crecimiento, y en casos avanzados prominencia frontal e hiperplasia maxilar.

La beta-talasemia intermedia es un cuadro clínico en que los pacientes conservan una actividad mínima de sus genes afectados, siendo capaces de una síntesis residual de cadenas beta. De acuerdo al grado de actividad de esos genes encontramos pacientes con curso clínico idéntico al de una talasemia mayor, o algunos con una actividad suficiente para no precisar soporte transfusional.

**Hallazgos de laboratorio.** Además de microcitosis, en estos pacientes el estudio del metabolismo del hierro es normal. La determinación del receptor soluble de la transferrina no es útil para diferenciar la talasemia de la ferropenia, ya que aunque en la ferropenia estos valores sue-

len ser más altos, existe un solapamiento en los rangos que impide su utilidad clínica. El índice de Mentzer puede orientar el diagnóstico, pero es necesario para su confirmación una electroforesis de hemoglobinas. En este estudio lo que se demuestra es una concentración elevada de hemoglobina A2 ( $\alpha_2, \lambda_2$ ), y en ocasiones un aumento también de la cantidad de hemoglobina F.

En los casos homocigotos (talasemia mayor) la microcitosis es mayor, y la electroforesis de hemoglobinas demuestra la ausencia de hemoglobina A ( $\alpha_2, \beta_2$ ) y el aumento de A2 y F.

**Tratamiento.** La beta-talasemia menor no requiere tratamiento. En su seguimiento es preciso hacer el estudio familiar; para realizar consejo genético. La amniocentesis o el estudio en vellosidades coriónicas permiten el diagnóstico prenatal.

Los pacientes con beta-talasemia homocigota requieren transfusiones crónicas y terapia quelante. El único tratamiento curativo es el trasplante hematopoyético.

Los pacientes con beta talasemia intermedia presentan distintos grados de gravedad de su enfermedad, requiriendo un tratamiento adaptado a cada caso.

### Alfa-talasemia

La síntesis de cadenas alfa está regulada por cuatro genes idénticos situados en el cromosoma 16. Las mutaciones de estos genes provocan casi de manera exclusiva defectos completos de la actividad de cada uno de los genes. Los defectos en uno de estos genes provocará el estado de portador de alfa-talasemia, con un curso clínico en el que sólo puede observarse microcitosis. En el caso de que se afecten dos genes, el cuadro clínico será el del rasgo alfa-talasémico (homocigoto si se afectan los dos genes del mismo haplotipo, o heterocigoto si se afecta un gen alfa en cada haplotipo). El único hallazgo clínico será microcitosis y discreta anemia. El defecto en tres genes provocará formación de hemoglobina H (HbH), compuesta por un grupo hemo unido a cuatro cadenas beta. El cuadro clínico será de anemia hemolítica crónica, mi-

crocitosis y esplenomegalia. Por último, los defectos de los cuatro genes provocan anemia grave, hydrops fetalis y su desenlace es casi siempre fatal.

**Laboratorio.** El estado de portador de alfa-talasemia no se asocia con alteraciones en los recuentos de sangre periférica. El rasgo talasémico suele presentar microcitosis como único hallazgo y en general se demuestra en pacientes en que se ha descartado ferropenia o beta-talasemia como causas más frecuentes de microcitosis. La electroforesis de hemoglobinas en estos pacientes es normal. Los pacientes con HbH sí se diagnostican en la electroforesis, ya que este tipo de Hb se demuestra en ella. El diagnóstico de portadores o del rasgo talasémico precisa de estudios moleculares.

**Tratamiento.** Los portadores y el rasgo talasémico no precisan tratamiento. Los pacientes con tres genes afectados pueden precisar desde soporte con ácido fólico, a soporte transfusional crónico o esplenectomía. Los pacientes con cuatro genes afectados sólo pueden sobrevivir con soporte transfusional crónico, ya que el único tratamiento curativo es el trasplante hematopoyético.

## INTOXICACIÓN POR PLOMO

La intoxicación por plomo provoca microcitosis por dos mecanismos. Al ser el plomo un catión divalente, interfiere la absorción de hierro y su metabolismo hasta la formación del grupo hemo (éste es el mecanismo fundamental, ya que de modo generalizado la intoxicación provoca ferropenia). El segundo mecanismo es la inhibición de los enzimas necesarios en estas vías metabólicas, producida por el plomo.

Para el diagnóstico deben medirse los niveles sanguíneos de plomo.

## ANEMIA DE TRASTORNOS CRÓNICOS

Cualquier enfermedad, aguda o crónica, puede producir anemia normo o microcítica. La base etiopatogénica del proceso se encuentra en la afectación del metabolismo

del hierro producido por las diversas citocinas secretadas en el curso evolutivo de estas enfermedades (IL-1, IL-6, interferón-alfa, interferón-beta, etc.). Además de la alteración del metabolismo del hierro, con almacenamiento del mismo en el sistema reticulomacrofágico, se produce inhibición de la proliferación y maduración de la serie roja.

Los hallazgos de laboratorio son los típicos de cualquier proceso inflamatorio con hiperferritinemia, aumento de la velocidad de sedimentación y elevación de la proteína C.

## ANEMIA SIDEROBLÁSTICA

Se trata de un grupo de alteraciones heterogéneo, de causa congénita o adquirida, cuya base radica en la alteración del metabolismo mitocondrial<sup>8</sup>. Todas ellas conducen a una síntesis anormal del grupo hemo y a eritropoyesis ineficaz. El hierro no utilizado se deposita en los eritroblastos, dando la imagen citológica característica de la enfermedad, de depósito de hierro alrededor del núcleo (sideroblastos en anillo). El diagnóstico por tanto se alcanza tras estudio de médula ósea.

## OTRAS ANEMIAS MICROCÍTICAS MUY POCO FRECUENTES

En los últimos años se han descrito otras anemias microcíticas extremadamente raras cuyo origen se sitúa en vías metabólicas del hierro. Su característica común es la anemia microcítica, sin hemoglobinopatía, no respondedora al tratamiento con hierro y de carácter congénito. Dentro de este grupo se encuentran la hipotransferrinemia congénita, aceruloplasminemia, enfermedad por alteración del transportador I de metales divalentes (DMT1), defecto de ferroproteína o el déficit de TMPRSS6 (serinoproteasa 6 transmembrana)<sup>9,10</sup>.

## CONCLUSIONES

1. La anemia microcítica es el tipo de anemia más frecuentemente diagnosticada en pediatría. Sus causas

- principales son la ferropenia (en la mayor parte de los casos por defecto nutricional) y las talasemias.
2. La respuesta al tratamiento con hierro es muchas veces el mejor método diagnóstico del defecto de hierro.
  3. El estudio de hemoglobinopatías en muchas ocasiones no aporta resultados clarificadores hasta alcanzar el año de edad.
  4. Los pacientes con trastornos congénitos deben recibir consejo genético para posteriores gestaciones, ya que puede realizarse en muchas ocasiones diagnóstico prenatal.

## BIBLIOGRAFÍA

---

1. Muñoz Villa A, Carrillo Herranz A. Anemias carenciales: anemias ferropénicas, anemias diseritropoyéticas, anemias sideroblásticas. En: Madero López L, Muñoz Villa A, (eds.). *Hematología y Oncología Pediátricas*. Madrid: Ergon; 2005. p. 51-8.
2. Andrews NC, Bridges KR. Disorders of iron metabolism and sideroblastic anemia. In: Nathan DG, Orkin SH (eds.). *Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood*. 5th ed. Philadelphia: Saunders; 1998. p. 423-61.
3. Irwin JJ, Kirchner JT. Anemia in children. *Am Fam Physician*. 2001;64:1379-86.
4. Mast AE, Blinder MA, Lu Q, Flax S, Dietzen DJ. Clinical utility of the reticulocyte haemoglobin content in the diagnosis of iron deficiency. *Blood*. 2002; 99:1489-91.
5. Ganz T. Hcpidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood*. 2003; 102:783-8.
6. Skikne BS. Serum Transferrin receptor. *Am J Hematol*. 2008;83:872-5.
7. Orkin SH, Nathan DG. The thalassemias. In: Nathan DG, Orkin SH (eds.). *Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood*. 5th ed. Philadelphia: Saunders; 1998. p.811-86.
8. Camaschella C. Hereditary sideroblastic anemias: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Semin Hematol*. 2009;46:371-7.
9. Finberg KE. Iron-Refractory Iron deficiency Anemia. *Semin Hematol*. 2009;46:378-86.
10. Iolascon A, De Falco L. Mutations in the gene encoding DMT1: Clinical Presentation and Treatment. *Semin Hematol*. 2009;46:358-70.