

# TRABAJO DE FIN DE GRADO



---

# Universidad de Valladolid

## Facultad de Medicina

### ESTUDIO DE SERIE DE CASOS DE ANEMIAS EN LA INFANCIA

Unidad de Oncohematología Infantil del Hospital Clínico de Valladolid

Autora: Marina Arroyo Olmedo

Tutor: Hermenegildo González García

Valladolid, junio 2020

## ÍNDICE DE CONTENIDOS

RESUMEN.....	1
INTRODUCCIÓN.....	2
OBJETIVOS .....	5
MATERIAL Y MÉTODOS.....	6
RESULTADOS.....	7
DISCUSIÓN.....	15
CONCLUSIONES.....	18
BIBLIOGRAFÍA.....	19
ANEXOS .....	21

## RESUMEN

**Objetivo:** conocer el impacto de las anemias y entidades relacionadas en la infancia, estudiando las frecuencias de las distintas etiologías, características clínicas, diagnóstico, tratamiento y evolución de las diferentes formas de presentación en la Unidad de Oncohematología Infantil del Hospital Clínico de Valladolid durante 15 años.

**Pacientes y métodos:** estudio retrospectivo de pacientes diagnosticados de anemia o entidades relacionadas de 2003 a 2018. Recogida de información a través de las historias clínicas, clasificando según etiología, morfología eritrocitaria y fisiopatología.

**Resultados:** se observó un amplio espectro de etiologías de anemia. Destacaron las alteraciones de la hemoglobina asintomáticas (43,7%) en todos los grupos de edad (donde cobró especial importancia la detección en el cribado neonatal) y las anemias carenciales (20,9%), representada en su totalidad por la anemia ferropénica. De las anemias sintomáticas, por grupos de edad, en el periodo neonatal destacan las anemias hemolíticas y hemorrágicas, y en el periodo post-neonatal la anemia ferropénica. La mediana de edad al diagnóstico de las anemias hemolíticas fue 1,08 años, en la anemia ferropénica 2,25 años y en las alteraciones de la hemoglobina asintomáticas 6,40 años. No se encontraron diferencias significativas entre sexos. Los motivos de estudio más frecuentes fueron el hallazgo analítico, palidez y astenia, pero la forma de presentación cambió según el grupo etiológico y la velocidad de instauración de la anemia. Las concentraciones de hemoglobina más bajas se encontraron en las anemias hemolíticas (Me=7,70 g/dL), seguidas de las anemias ferropénicas (Me=8,60 g/dL); los VCM más bajos en las alteraciones de la hemoglobina (Me=59,3 fl) y anemia ferropénica (Me=61,6 fl); la HCM se correlacionó con los datos de microcitosis; la ADE se encontró aumentada en la anemia ferropénica (Me=17%) y anemias hemolíticas (Me=16,1%). La instauración de las anemias postneonatales fue mayoritariamente crónica. Se clasificaron como regenerativas las anemias hemolíticas y las anemias por hemorragia. La evolución de los casos neonatales fue favorable (a excepción de un caso de aplasia medular persistente) y en los casos post-neonatales los grupos que más gravedad presentaron, de forma general, fueron las anemias hemolíticas y aplasias medulares.

**Conclusiones:** el cribado neonatal de drepanocitosis y variantes de la hemoglobina es eficiente en su detección precoz. La anemia neonatal está representada por la hemólisis por isoimmunización y hemorragia. En el periodo postneonatal predomina la microcitosis, representada por la anemia ferropénica y la talasemia. Aunque menos frecuente en Pediatría, las aplasias medulares deben considerarse de riesgo por su gravedad.

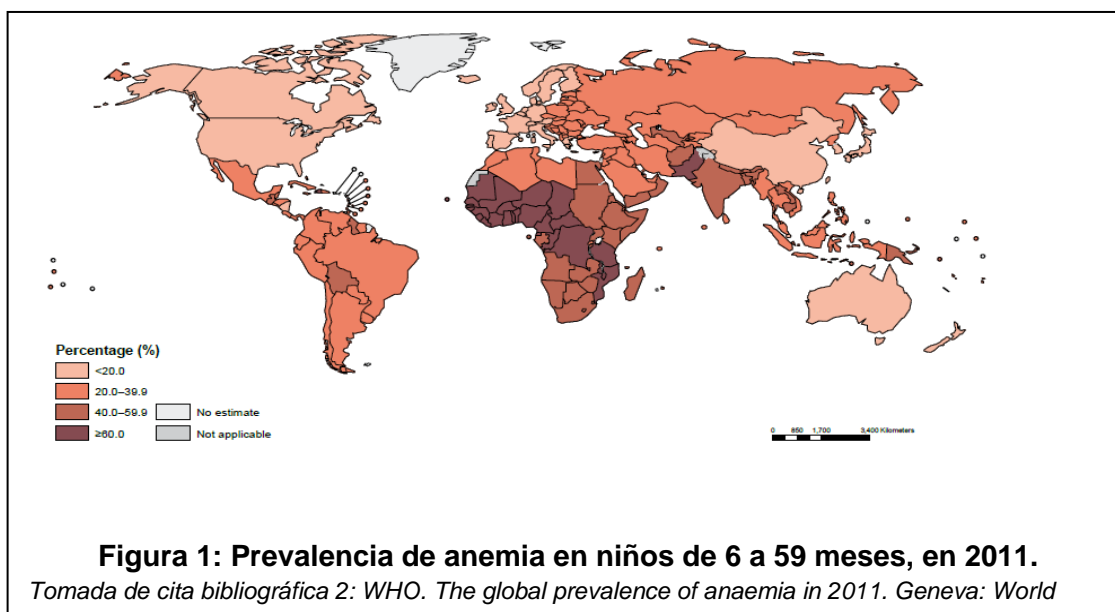
**Palabras clave:** Anemias en Pediatría, detección precoz, tratamiento.

## ESTUDIO DE SERIE DE CASOS DE ANEMIAS EN LA INFANCIA.

**Autor:** Marina Arroyo Olmedo. Alumna de sexto de Medicina de la UVa. **Tutor:** Hermenegildo González García. Unidad de Oncohematología Infantil del Hospital Clínico de Valladolid. Profesor Asociado de Pediatría de la Universidad de Valladolid.

### INTRODUCCIÓN: ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA

La anemia, definida como una baja concentración de hemoglobina en la sangre, ha demostrado ser un problema de salud pública, que afecta de forma diferente a los países de ingresos bajos, medios y altos y tiene importantes consecuencias adversas para la salud <sup>1</sup>. De acuerdo con datos aportados por la OMS <sup>2</sup>, se ha hecho la estimación de que alrededor de 800 millones de niños y mujeres en edad fértil o embarazadas, padecen anemia. De ellos 273,2 son niños entre 6 y 59 meses, 496,3 millones son mujeres en edad fértil y 32,4 millones en mujeres embarazadas. Según el grado de desarrollo de los países, se observa en las mismas franjas de la población una frecuencia entre 2 y 4 veces superior en los países no industrializados, con tasas de prevalencia de anemia en la infancia > 20%, respecto a los países industrializados, con tasas < 20% (**Figura 1**).



Se considera que aproximadamente el 50% de los casos de anemia se debe a la deficiencia de hierro, pero la proporción probablemente varía entre los grupos de población y en diferentes zonas, según las condiciones locales <sup>3</sup>. Otras causas de anemia incluyen otras deficiencias de micronutrientes (como folato, riboflavina, vitaminas A y B12), infecciones agudas y crónicas (malaria, cáncer, tuberculosis y VIH), y trastornos hereditarios o adquiridos que afectan a la síntesis de hemoglobina, a

la producción de glóbulos rojos o supervivencia de los glóbulos rojos (hemoglobinopatías) <sup>4</sup>.

La anemia debida a la carencia de hierro afecta negativamente al desarrollo cognitivo y motor, causa fatiga y baja productividad <sup>4</sup> y, cuando ocurre durante el embarazo, puede estar asociada con bajo peso al nacer y un mayor riesgo de mortalidad materna y perinatal <sup>5</sup>. Además, se ha estimado que 90.000 muertes anuales en ambos sexos se deben únicamente a la anemia ferropénica <sup>6</sup>. No obstante, cualquier estrategia implementada para prevenir o tratar la anemia debe adaptarse a las condiciones locales, teniendo en cuenta la etiología específica y la prevalencia de anemia en un determinado entorno y grupo de población.

La clasificación de las anemias en la infancia puede realizarse según criterios fisiopatológicos o morfológicos y ambas son necesarias en el abordaje diagnóstico de un niño con anemia.

### **Clasificación fisiopatológica<sup>7</sup>**

Las anemias pueden clasificarse según la respuesta reticulocitaria en anemias regenerativas e hiporregenerativas. El recuento de reticulocitos refleja el estado de actividad de la médula ósea. Los valores normales de los reticulocitos en sangre periférica se sitúan en torno al 0,5-1% en los primeros meses de vida y en el 1,5% después y ya de forma estable toda la vida.

- En las **anemias regenerativas**, se observa una respuesta reticulocitaria elevada, lo cual indica incremento de la regeneración medular. Son ejemplos las anemias hemolíticas y las anemias por hemorragia aguda después de una semana.
- Las **anemias no regenerativas** cursan con una respuesta reticulocitaria baja con una médula ósea hipoactiva. Se comportan así la gran mayoría de las anemias crónicas. Este grupo incluyen cuatro categorías: 1) Alteración en la síntesis de hemoglobina. La alteración más frecuente en este grupo es la anemia por deficiencia de hierro. 2) Alteración de la eritropoyesis como las anemias crónicas por deficiencia de folatos observadas en el niño malnutrido, las anemias secundarias a la infiltración neoplásica de la médula ósea, las anemias aplásicas hereditarias y adquiridas, las aplasias selectivas de la serie roja hereditarias y adquiridas, y las enfermedades por depósito (por ejemplo, enfermedad de Gaucher). 3) Anemias de la enfermedad crónica. 4) Estímulo eritropoyético ajustado a un nivel más bajo. En este último grupo, se incluyen las anemias crónicas arregenerativas secundarias, por ejemplo, a hipotiroidismo, a la desnutrición grave y en la hipofunción de la hipófisis anterior.

## Clasificación morfológica<sup>7</sup>

Tiene en cuenta los valores de los índices eritrocitarios como el volumen corpuscular medio (VCM), la hemoglobina corpuscular media (HCM) y la concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM). Se clasifican en tres categorías generales: anemia microcítica, macrocítica y normocítica. Los valores hematocitométricos varían a lo largo de la infancia por lo que *los límites que a continuación se expresan deben tomarse solo como referencia general y, en cada caso, se deben tomar las referencias ajustadas a cada edad.*

- **Anemia microcítica** (VCM < 70 fl). En este grupo se encuentran la anemia por deficiencia de hierro, las talasemias y las que acompañan a las infecciones crónicas.
- **Anemia macrocítica** (VCM > 100 fl). Anemias megaloblásticas, ya sea secundaria a deficiencia de ácido fólico o vitamina B<sub>12</sub>.
- **Anemia normocítica.** En la anemia secundaria a hemorragia aguda y anemias aplásicas adquiridas.

Además de estas clasificaciones, en el abordaje diagnóstico de un niño con anemia ha de considerarse el tiempo de instauración de la misma que influirá en la presentación clínica:

- **Anemia aguda.** De instauración brusca en las hemorragias agudas y por un aumento en la destrucción de los hematíes en la hemólisis aguda.
- **Anemia crónica.** Se instala de forma lenta y progresiva y es la forma de presentación de diversas enfermedades que inducen insuficiencia en la producción de hematíes por la médula ósea o limitación en la síntesis de la hemoglobina de carácter hereditario o adquirido. En este grupo, se incluyen: anemias carenciales (ferropenia), anemias secundarias a enfermedades sistémicas (nefropatías, infecciones crónicas, neoplasias, etc.) y síndromes de insuficiencia medular.

De acuerdo al tiempo de instauración el organismo responde con mecanismos de adaptación que intentan compensar la anemia. La redistribución del flujo sanguíneo para garantizar la oxigenación de órganos vitales y vasoconstricción de zonas menos necesitadas como la piel (origen de la palidez) y el riñón. Cuando la hemoglobina desciende de 7 g/dl se produce un aumento del gasto cardiaco por la taquicardia compensadora y la posibilidad de soplo cardiaco funcional. La hipoxia tisular secundaria a la anemia estimula la síntesis de eritropoyetina, mecanismo que se pone en marcha en caso de que la médula ósea pueda responder (anemias regenerativas). Otro mecanismo compensador de la anemia es el aumento de la capacidad de la hemoglobina para ceder oxígeno a los tejidos por un aumento de la concentración de 2,3-difosfoglicerato en los eritrocitos<sup>7,8</sup>.

Las manifestaciones clínicas de la anemia derivan de los mecanismos de adaptación, de la edad de aparición, la enfermedad responsable y del tiempo de instauración. El signo guía es la palidez de las mucosas, signo más fiable que la palidez de piel por las diferencias étnicas. Se acompaña de síntomas generales debidos a la hipoxia como cefalea, irritabilidad, astenia y anorexia. Los síntomas cardiovasculares que pueden llegar a la insuficiencia cardiaca son compensadores de la disminución de la volemia y serán más manifiestos cuanto mayor sea la intensidad de la anemia y la rapidez de su instauración. Comprenden la taquicardia, palpitaciones, soplo cardiaco funcional, taquipnea y disnea de esfuerzo. Orientan el diagnóstico etiológico los síntomas acompañantes que derivan de las causas y mecanismo patogénico implicado. En las anemias carenciales (hierro, ácido fólico o vitamina B<sub>12</sub>) pueden aparecer los trastornos tróficos de pelo, uñas y glositis o disfagia. En las anemias hemolíticas es característica la aparición de ictericia, coluria, dolor abdominal, litiasis biliar y alteraciones óseas. En las anemias aplásicas pueden aparecer hemorragias por trombopenia e infecciones por neutropenia acompañantes<sup>7,8</sup>.

Además de las pruebas complementarias que confirman la anemia (concentración de hemoglobina) y su fisiopatología (reticulocitos aumentados en las regenerativas y disminuidos en las arregenerativas) así como la morfología eritrocitaria (VCM y frotis sanguíneo), el diagnóstico de anemia en la infancia precisa de una adecuada historia clínica y una exploración física detallada en busca de signos y síntomas orientadores de la etiología de la misma. Tendremos en cuenta así los antecedentes familiares muy relevantes en las anemias hereditarias, los antecedentes personales del embarazo, parto, periodo neonatal, tipos de alimentación y posibles defectos nutricionales y patologías relevantes orientadoras. La edad de aparición de la anemia puede ser orientadora puesto que algunas causas genéticas pueden aparecer ya al nacimiento como las alteraciones de la membrana o los defectos enzimáticos, mientras que otros defectos genéticos aparecen más tarde con el cambio de hemoglobina fetal como la drepanocitosis o la beta talasemia. La exploración física detallada puede obtener la presencia de signos o síntomas acompañantes que orienten a la etiología de la anemia, como la presencia o no de ictericia, adenopatías, esplenomegalia, hiperpigmentación cutánea, alteraciones óseas, malformaciones asociadas, signos hemorrágicos o infecciosos<sup>8</sup>.

## **OBJETIVOS**

El objetivo general del presente trabajo es conocer el impacto de las anemias y entidades relacionadas en la población menor de 15 años en Valladolid, estudiando las

características clínicas de las diferentes formas de presentación en la Unidad de Oncología Infantil del Hospital Clínico de Valladolid durante 15 años.

Objetivos específicos:

1. Determinar la frecuencia relativa de las principales causas de anemia en la infancia dentro de los niños diagnosticados de anemia y entidades relacionadas durante el periodo de estudio.
2. Analizar diferencias de prevalencia de los diferentes grupos y subgrupos de anemia en la infancia por sexo y grupos de edad neonatal y post-neonatal.
3. Analizar los síntomas, signos y alteraciones analíticas más frecuentes que son motivos de consulta y formas de presentación de las anemias y entidades relacionadas en la edad pediátrica.
4. Investigar la evolución pronóstico y tratamiento de los niños con diagnóstico de anemia, analizando factores que condicionan su evolución.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

Estudio retrospectivo descriptivo y analítico sobre una serie de casos clínicos consecutivos. A través de las historias clínicas se obtendrá información de los pacientes menores de 15 años que fueron diagnosticados por primera vez de anemia durante los años 2003 hasta 2018 en la Unidad de Oncología Infantil del Hospital Clínico de Valladolid. Se incluirán también los casos de entidades relacionadas con la anemia pero sin anemia como los estados de portador de defectos genéticos del hematíe por alteraciones de membrana o hemoglobinopatías. Se excluirán los casos asociados a procesos oncológicos. Para cada caso de anemia o alteraciones relacionadas se obtendrán las variables clínicas al diagnóstico que permitirán establecer el tipo y subtipo de acuerdo a las clasificaciones fisiopatológica, morfológica y etiológica. Se incluirán: los antecedentes familiares, personales, sexo, síntomas de presentación, valores hematocitométricos, diagnóstico fisiopatológico, diagnóstico morfológico, diagnóstico etiológico, sintomatología acompañante, fecha de nacimiento, edad al diagnóstico, edad actual, peso al nacer, año del diagnóstico, tiempo de seguimiento, supervivencia, complicaciones y tratamientos realizados. Se consideraron dos periodos de edad muy diferenciados: el periodo neonatal (desde el nacimiento hasta los 30 días de vida) y la etapa postneonatal. Se consideraron **casos asintomáticos** los pacientes que procedieron del programa de detección precoz de enfermedades metabólicas para estudio de hemoglobinopatías con diagnóstico final de formas heterocigotas en el grupo neonatal y en el grupo postneonatal los casos derivados de forma exclusiva para estudio familiar con diagnóstico final de formas heterocigotas no sintomáticas.



De las variables cuantitativas se expresarán la mediana con los cuartiles primero y tercero como medida de dispersión y de las variables cualitativas la frecuencia absoluta (n), que refleja el número de casos en la población establecida durante el periodo de estudio, y la frecuencia relativa (%), que indica el peso que un determinado tipo de anemia tiene dentro del conjunto o en su grupo o subgrupo. La comparación de porcentajes se realiza mediante el test de la Chi cuadrado. La comparación de variables numérica se realizó mediante el test no paramétrico de Mann-Whitney. El programa estadístico utilizado fue el SPSS.V23. El nivel de significación establecido fue de  $p < 0,05$ . El estudio fue autorizado por el Comité de Ética de la Investigación del Área de Valladolid (Expediente: PI 19-1578 TFG) (Anexo 2).

## RESULTADOS

La muestra final fue de 158 casos, de los cuales 82 fueron varones (51,9%) y 76 mujeres (48,1%). Se establecen dos tipos muy diferentes de edad a la hora de valorar los resultados: la edad neonatal (desde el nacimiento hasta el primer mes de vida) y la postnatal. Del total de la muestra fueron Recién Nacidos (RN) 51 casos (32,3%), de los cuales 27 fueron varones (52,9%); y en la Edad Post-neonatal 107 casos (67,7%), de los cuales 55 fueron varones (51,4%), sin diferencias por sexo entre ambos grupos de edad ( $p = 0,496$ ).

En la **Tabla 1** se muestran los grupos diagnósticos y los diagnósticos etiológicos definitivos de los casos totales y en las edades Post-neonatal y en Recién Nacidos. Se obtuvieron 24 diagnósticos etiológicos para los 158 casos de la muestra. Dentro de los 51 casos del grupo neonatal se obtuvieron 11 diagnósticos etiológicos diferenciados. En este grupo destacaron los diagnósticos realizados a través del ***Programa de Detección Precoz de Enfermedades Congénitas en Castilla y León*** que desde la ampliación del año 2018 incluye la detección de anemia falciforme mediante cromatografía líquida de alta resolución de intercambio catiónico (HPLC). Esta técnica permite la separación de las variantes de la hemoglobina: F, A, S, D, C y E, de tal modo que además de la drepanocitosis detecta las hemoglobinopatías más frecuentes. De este modo, desde su instauración, se detectaron 26 casos de rasgos drepanocíticos, 1 paciente enfermo de drepanocitosis y 2 portadores de Hemoglobina D, en total 29 casos, de ellos 28 asintomáticos. (**Tabla 1**).

Todos los casos detectados por el programa de detección neonatal fueron de origen no español (16 latinoamericanos, 55,1%; 11 africanos de raza negra, 38%; y 2 africanos de raza árabe, 6,8%). Fueron mujeres 16 (66,7%).

**Tabla 1: Distribución en Grupos y Diagnósticos etiológicos y grupos de edad.**

Grupos y Diagnósticos etiológicos	TOTAL		POST-NEONATAL		RECIEN NACIDOS	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
<b>Alteraciones de la Hb asintomáticas</b>	<b>69</b>	<b>43,7</b>	<b>41</b>	<b>38,3</b>	<b>28</b>	<b>54,9</b>
1. Rasgo beta talasémico	32	20,3	32	29,9	0	0
2. Rasgo falciforme	28	17,7	2	1,9	26	51,0
3. Rasgo alfa talasémico	6	3,8	6	5,6	0	
4. Hemoglobina C en heterocigosis	1	0,6	1	0,9	0	
5. Hemoglobina D en heterocigosis	2	1,3	0		2	3,9
<b>Anemia carenciales</b>	<b>33</b>	<b>20,9</b>	<b>33</b>	<b>30,8</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
6. Anemia ferropénica	33	20,9	33	30,8	0	0
<b>Anemias hemolíticas</b>	<b>31</b>	<b>19,6</b>	<b>17</b>	<b>15,9</b>	<b>14</b>	<b>27,5</b>
7. Anemia hemolítica autoinmune por Ac calientes	5	3,2	5	4,7	0	
8. Hemoglobinuria paroxística a frigore	1	0,6	1	0,9	0	
9. Anemia hemolítica por incompatibilidad ABO	9	5,7	0		9	17,6
10. Anemia hemolítica por isoimmunización Rh	3	1,9	0		3	5,9
11. Anemia hemolítica isoimmune por anti JR	1	0,6	0		1	2
12. Esferocitosis hereditaria	4	2,5	4	3,7	0	
13. Elipcitosis hereditaria	1	0,6	1	0,9	0	
14. Déficit de Piruvato Kinasa	2	1,3	2	1,9	0	
15. Drepanocitosis	2	1,3	1	0,9	1	2
16. Síndrome hemolítico urémico	2	1,3	2	1,9	0	
17. Anemia hemolítica por plasmodium	1	0,6	1	0,9	0	
<b>Hemorragias</b>	<b>12</b>	<b>7,6</b>	<b>6</b>	<b>5,6</b>	<b>6</b>	<b>11,8</b>
18. Anemia posthemorrágica	7	4,4	6	5,6	1	2
19. Transfusión feto materna	5	3,2	0		5	9,8
<b>Aplasias</b>	<b>6</b>	<b>3,8</b>	<b>4</b>	<b>3,8</b>	<b>2</b>	<b>4</b>
20. Anemias aplásicas persistentes	3	1,9	2	1,9	1	2
21. Aplasia medular neonatal transitoria en contexto infeccioso	1	0,6	0		1	2
22. Eritroblastopenia transitoria de la infancia	2	1,3	2	1,9	0	
<b>Anemia en contexto de infección, transitoria</b>	<b>2</b>	<b>1,3</b>	<b>2</b>	<b>1,9</b>	<b>0</b>	
<b>Anemia sin clasificar</b>	<b>5</b>	<b>3,2</b>	<b>4</b>	<b>3,7</b>	<b>1</b>	<b>2</b>
<b>Total</b>	<b>158</b>	<b>100%</b>	<b>107</b>	<b>67,7%</b>	<b>51</b>	<b>32,3%</b>

Los **casos sintomáticos detectados en el periodo neonatal** fueron 23. De ellos predominó la enfermedad hemolítica neonatal (13 casos, 54,1% de los sintomáticos), 9 casos de isoimmunización ABO, 3 casos por Rh y 1 caso por un antígeno menor: antígeno Jr<sup>a</sup>. El siguiente grupo en frecuencia fueron las hemorragias neonatales (6 casos, 26%): 5 casos de transfusión feto-materna y 1 caso

de hemorragia umbilical. En 2 casos (8,3%) se afectaron las tres series (aplasia), uno de ellos transitorio coincidiendo con sepsis neonatal y otro de evolución crónica con diagnóstico final de osteopetrosis. Un caso (4,1%) fue la drepanocitosis detectada en periodo neonatal que se hizo sintomática a los 5 meses de edad. Un caso fue catalogado de anemia sin clasificar (4,1% de los casos sintomáticos neonatales y el 2% del total de los casos neonatales). De los 23 casos 16 (69,6%) fueron anemias regenerativas.

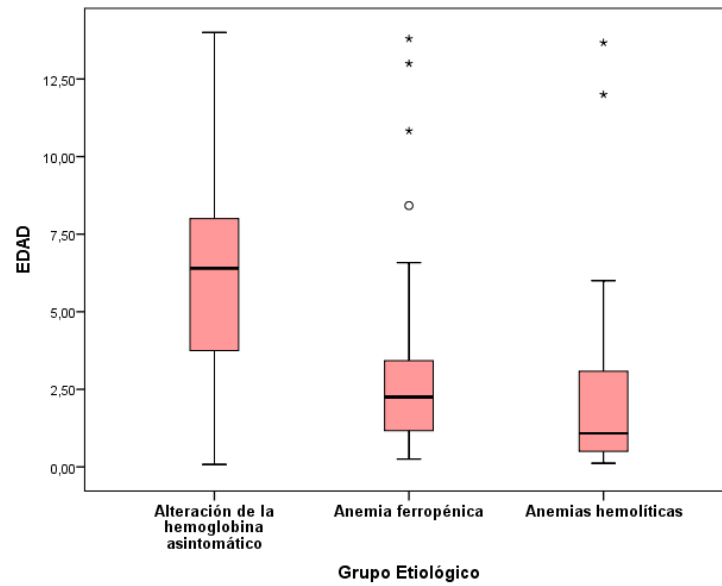
Del grupo neonatal sintomático 15 fueron varones (65,2%) y 8 mujeres (34,8%), sin diferencias significativas con respecto a los casos asintomáticos ( $p = 0,09$ ). En este grupo, salvo el caso de drepanocitosis detectado en periodo neonatal que es de ascendencia africana de raza árabe, el resto fueron de origen español. Los motivos clínicos de estudio en este grupo fueron en 13 casos la ictericia (56,5%), en 6 la palidez (26,1%), en 2 la sospecha de infección (8,7%) y en 2 hallazgo analítico (8,7%). De los 23 casos de anemia neonatal sintomática fueron formas crónicas 2 casos (8,7%): la drepanocitosis y la anemia aplásica persistente diagnosticada finalmente de osteopetrosis. Precisaron algún tratamiento 16 niños (69,6%), los más frecuentes fototerapia (12; 52,1%), transfusión (4; 17,4%) y antibioterapia (4; 17,4%).

Dentro de los 107 casos del grupo postneonatal se obtuvieron 18 diagnósticos etiológicos diferenciados distribuidos en los 7 grupos diagnósticos (Tabla 1). La mediana de edad en el grupo postneonatal fue de 3,67 (cuartiles: 1,17-7) (mínimo: 1 mes, máximo: 14 años). En los grupos etiológicos más representativos la edad mediana al diagnóstico fue significativamente mayor en el grupo de alteraciones de la Hb asintomáticos (6,40, cuartiles: 3,6-8) que en el grupo de anemias ferropénicas (2,25; cuartiles: 1,17-3,75;  $p < 0.001$ ) y que en el grupo de anemias hemolíticas (1,08; cuartiles: 0,45-3,60,  $p < 0.001$ ) y sin diferencias significativas entre anemias ferropénicas y hemolíticas ( $p = 0.124$ ). (**Figura 1**).

Entre los tres grupos etiológicos más representativos no hubo diferencias por sexo. Alteraciones de la Hb asintomáticos:  $n = 41$ , varones: 21 (51,2%); Anemias ferropénicas:  $n = 33$ , varones: 17 (51,5%) y Anemias hemolíticas:  $n = 17$ , varones: 8 (47,1%).

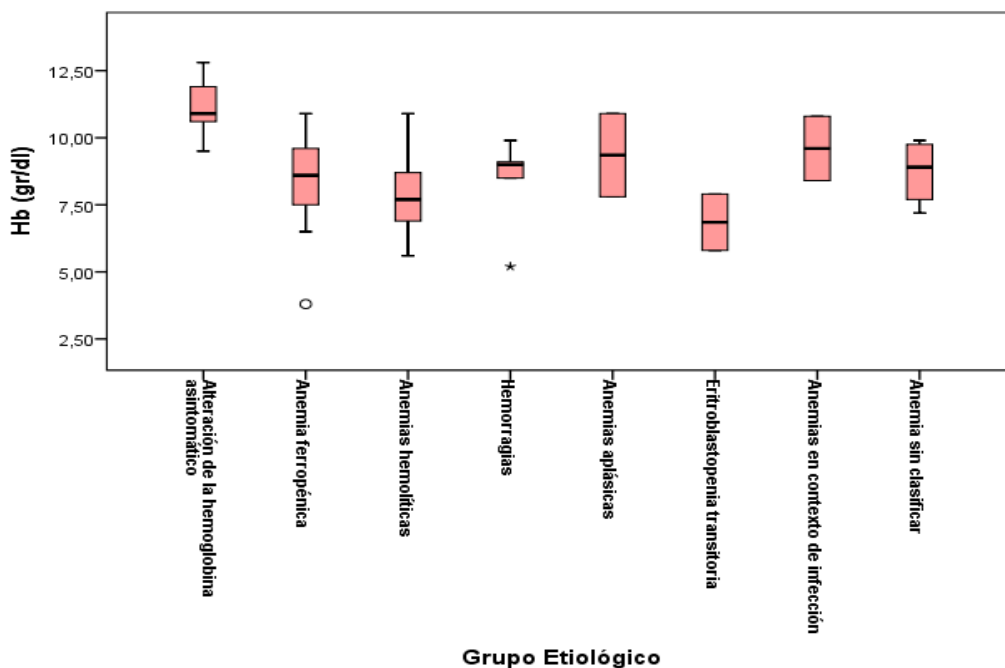
En 10 casos (9,34%) los pacientes fueron remitidos para estudio familiar por antecedente familiar, todos ellos con rasgo beta talasémico asintomáticos. Por tanto, 97 niños ( $n = 97$ , 66%) fueron remitidos para estudio por síntomas asociados o hallazgos analíticos. En la **Tabla 2 (Anexo 1)** se muestra la distribución de los casos por grupos etiológicos y los motivos de estudio que motivaron los diagnósticos. De forma global destacaron el hallazgo analítico, palidez y astenia, pero las formas de presentación variaron de acuerdo a los grupos etiológicos.

**Figura 1: Mediana de edad en los principales grupos etiológicos**



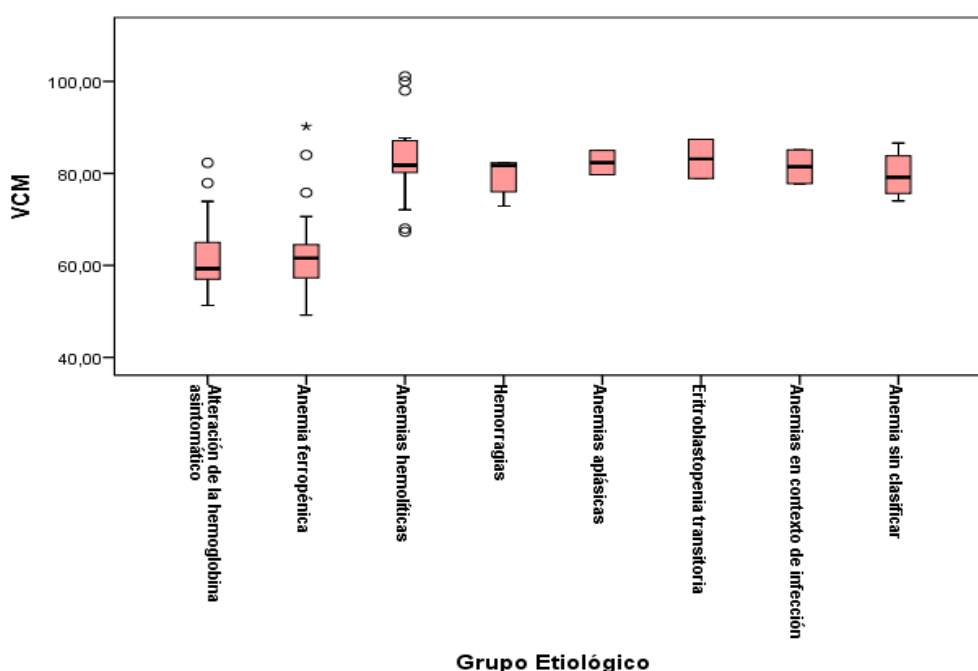
Las concentraciones de hemoglobina (Hb) en los diferentes grupos etiológicos del grupo post-neonatal se muestran en la **Figura 2**. Entre los grupos más representados las concentraciones de Hb fueron significativamente mayores en el grupo de Alteraciones de la Hb asintomáticos (mediana: 10,90; cuartiles: 10,60-11,9) con respecto a las de Anemias Ferropénicas (mediana: 8,60; cuartiles: 7,5-9,65;  $p < 0.001$ ) y también con respecto a las Anemias hemolíticas (mediana: 7,70; cuartiles: 6,85-8,70;  $p < 0.001$ ). Las concentraciones de Hb en Anemias Ferropénicas fueron significativamente mayores que las de las Anemias Hemolíticas ( $p < 0.01$ ).

**Figura 2: Concentraciones de hemoglobina al diagnóstico en los diferentes grupos etiológicos en el grupo post-neonatal.**



El volumen corpuscular medio (VCM) en femtolitros (fl) en los diferentes grupos etiológicos del grupo post-neonatal se muestran en la **Figura 3**. Fueron anemias microcíticas los grupos de Alteraciones de Hb asintomáticas (mediana de VCM: 59,3; cuartiles: 56,5-65) y las Anemias Ferropénicas (mediana de VCM: 61,6; cuartiles: 57,15-64,75), sin diferencias significativas entre ambos grupos. El resto de grupos fueron normocíticas. El VCM fue significativamente mayor en las Anemias Hemolíticas (mediana de VCM: 81,8, cuartiles: 76,9-87,4) en relación tanto al grupo de Alteraciones de la Hb asintomáticos ( $p < 0.001$ ), como al de Anemias ferropénicas ( $p < 0.001$ ).

**Figura 3: volumen corpuscular medio (VCM) al diagnóstico en los diferentes grupos etiológicos en el grupo post-neonatal.**

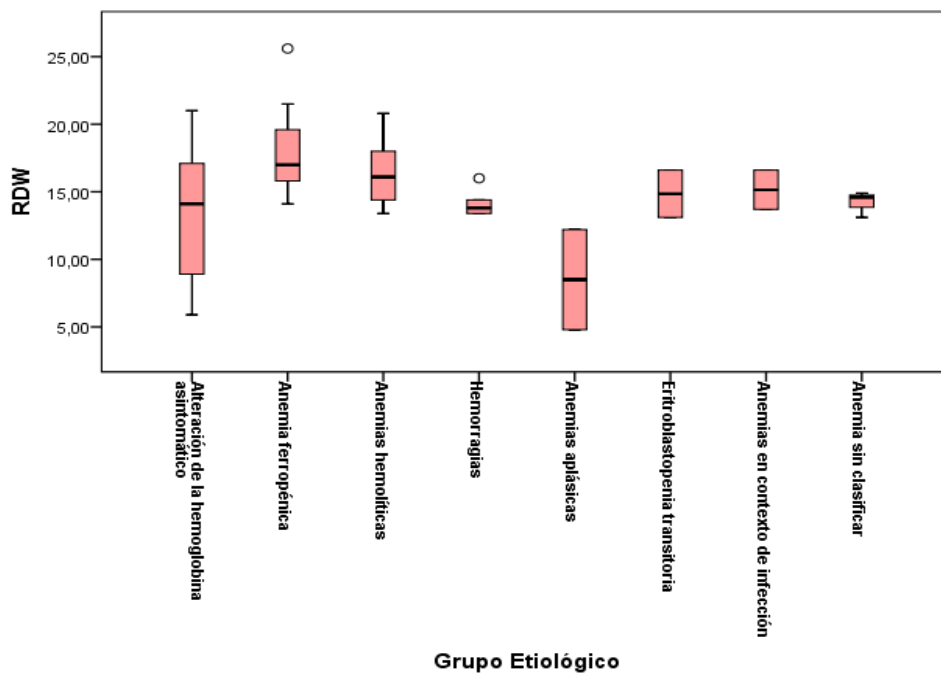
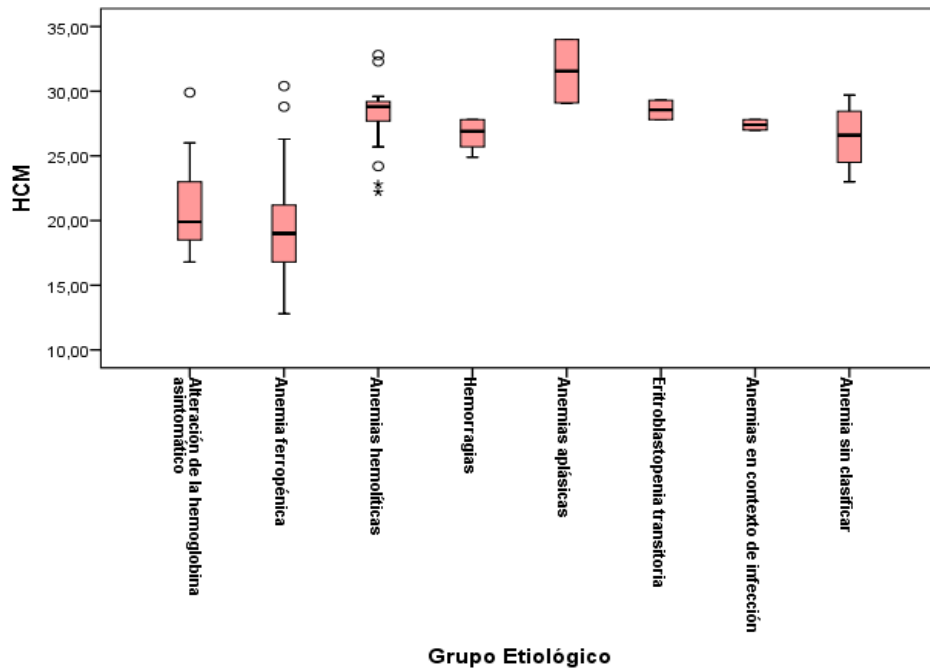


Las tasas de hemoglobina corpuscular media (HCM) en picogramos (pg), se muestran en la **Figura 4**. Fueron anemias hipocrómicas los grupos de Alteraciones de Hb asintomáticas (mediana de HCM: 19,90; cuartiles: 18,25-23) y las Anemias Ferropénicas (mediana de HCM: 19; cuartiles: 16,75-21,25), sin diferencias significativas entre ambos grupos. El resto de grupos fueron normocrómicas. La HCM fue significativamente mayor en las Anemias Hemolíticas (mediana de HCM: 28; cuartiles: 26,7-29,2) en relación tanto al grupo de Alteraciones de la Hb asintomáticos ( $p < 0.001$ ), como al de Anemias ferropénicas ( $p < 0.001$ ).

Las concentraciones de hemoglobina corpuscular media (CHCM) en g/dl fueron significativamente menores en la Anemia Ferropénica (mediana: 29; cuartiles: 27-31,5) en relación a los grupos de Alteraciones de la Hb asintomáticos (mediana: 31,6; cuartiles: 30-32,5;  $p < 0.001$ ) y de Anemias hemolítica (mediana: 33,7; Cuartiles: 32,7-

35,17;  $p < 0.001$ ). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre las CHCM en las Alteraciones asintomática de la Hb y las anemias Hemolíticas ( $p = 0,1$ ).

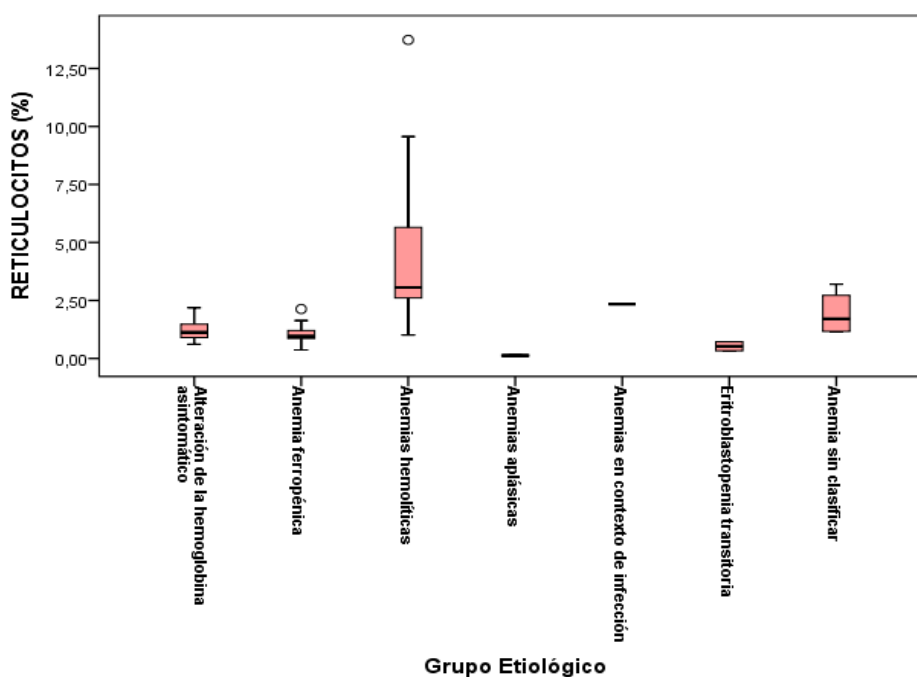
**Figura 4: Hemoglobina corpuscular media (HCM) (arriba) y Amplitud de distribución eritrocitaria (RDW) (abajo) al diagnóstico en los diferentes grupos etiológicos en el grupo post-neonatal.**



La amplitud de distribución eritrocitaria (ADE o RDW) en % (**Figura 4**), se encontró elevado (>15%) en la Anemia ferropénica (mediana: 17; cuartiles: 15,65-19,7) y en menor medida en las Anemias hemolíticas (mediana: 16,1; cuartiles: 14,25-18), sin diferencias significativas entre estos dos grupos ( $p = 0,54$ ). La ADE en ambos grupos fueron estadísticamente superiores en relación con las Alteraciones de la Hb asintomáticas (mediana 14,1; cuartiles: 8,8-17,25) en ambos casos con  $p < 0,01$ .

El porcentaje de reticulocitos (**Figura 5**) fue significativamente mayor en el grupo de anemias hemolíticas (mediana: 3,06; cuartiles: 2,15-7,8) en relación al de Alteraciones de la Hb asintomática (mediana: 1,1; cuartiles: 0,89-1,49) ( $p < 0,001$ ) y en relación a las Anemias ferropénicas (mediana: 0,95; cuartiles: 0,85-1,2) ( $p < 0,001$ ) y sin diferencias significativas entre estos dos últimos grupos ( $p = 0,139$ ).

**Figura 5: Reticulocitos (%) en los diferentes grupos etiológicos en el grupo post-neonatal.**



El tiempo de instauración en los casos post-neonatales predominaron las formas crónicas (n = 91, 85%). Por grupos etiológicos fueron de instauración crónica el 100% de las Alteraciones de la Hemoglobina asintomáticas, el 100% de la Anemias Ferropénicas, el 100% de las Aplasias, el 100% de las asociadas a infecciones, el 52,9% (n = 9) de las Anemias Hemolíticas y el 50% de las Anemias sin clasificar (n= 2). De instauración aguda fueron 16 casos (15%): 8 casos de Anemias hemolíticas (47,1%) y 6 casos de Anemias Hemorrágicas (100%).

La **evolución** de los 51 casos de la serie de niños del grupo neonatal por grupos etiológicos fue la siguiente:

- Permanecieron asintomáticos los 28 casos de alteraciones de la Hb detectados por el screening neonatal. El estudio de progenitores motivó la realización en embarazos posteriores de diagnóstico prenatal en 2 familias con un primer hijo heterocigoto, pero ambos progenitores heterocigotos.
- Los 13 recién nacidos con anemias hemolíticas por isoimmunización precisaron de fototerapia, 3 de ellos exanguinotransfusión, y posteriormente están sanos. La otra anemia hemolítica detectada en el periodo neonatal fue el caso de drepanocitosis detectada por screening que se mantuvo asintomático y en seguimiento con instauración precoz de hidroxurea como base de tratamiento para mantener tasas de Hb F por encima del 20%.
- Los 6 casos de hemorragia neonatales están asintomáticos, 2 precisaron de transfusión de concentrado de hematíes.
- De los casos de aplasia en recién nacidos, uno de ellos transitoria que está asintomático y el otro caso fue diagnosticado de osteopetrosis a los 5 años de edad y está en proceso de trasplante de médula ósea.
- El único caso de anemia sin clasificar de la serie neonatal evolución favorablemente.

La evolución de los 107 casos de la serie post-neonatal fue la siguiente:

- Los 41 casos de alteraciones de la Hb permanecen asintomáticos.
- Los 33 casos de anemias ferropénicas fueron tratados con hierro oral. En 24 casos (72,7%) se asociaron errores dietéticos, el más frecuente la ingesta excesiva de lácteos en 22 casos. Siete casos (21,2%) fueron resistentes al tratamiento que se asociaron en 2 casos a Enfermedad Celiaca, 2 casos con Pica y 3 casos con hemorragia digestiva oculta.
- Las 17 anemias hemolíticas presentaron la evolución siguiente: de las 6 anemias hemolíticas autoinmunes, dos de los casos por anticuerpos calientes evolucionaron de forma crónica asociando posteriormente fenómenos clínicos y analíticos para el



diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico, estando el resto asintomáticos después de un tiempo variable de recaídas. Los defectos de membrana eritrocitaria (4 Esferocitosis y 1 Eliptocitosis) evolucionaron de forma crónica manteniendo la anemia y presentando un número variable de episodios hemolíticos. De los dos pacientes con déficit de piruvato kinasa, uno precisó 5 transfusiones en la época de lactante, comportándose posteriormente como anemia crónica sin precisar nuevas transfusiones; el otro caso se comporta de forma transfusión dependiente con importante sobrecarga férrica en tratamiento. Un caso de drepanocitosis diagnosticado a los dos años debutó con dactilitis y evolucionó de forma crónica con episodios de dolor abdominal y un episodio torácico agudo hasta los 12 años, en que se perdió el seguimiento. Los dos casos de síndrome hemolítico-urémico fueron uno típico, sin nuevas recaídas y otro atípico en seguimiento sin recaídas. El caso asociado a infección por *Plasmodium* importado evolucionó favorablemente con tratamiento antiparasitario.

- De los dos casos de aplasia medular diagnosticados uno de ellos evolucionó como una agranulocitosis grave medicamentosa y falleció y el otro fue diagnosticado de aplasia medular adquirida idiopática que precisó tratamiento con gammaglobulina antitímocito, ciclosporina y análogo de trombopoyetina y en la actualidad en remisión parcial, mantiene el tratamiento. Los dos casos de eritroblastopenia evolucionaron favorablemente después de una única transfusión.
- Los dos casos de anemias en contexto de infección presentaron evolución favorable superada la infección.
- De los 4 casos de anemias sin clasificar, 3 evolucionaron a la curación y en un caso persiste la anemia asociada a un síndrome genético sin diagnosticar.

## **DISCUSIÓN**

Dentro del grupo neonatal, en nuestra serie destacaron los diagnósticos procedentes del programa de detección precoz de enfermedades congénitas de Castilla y León que desde 2018 incluye la detección de variantes de la hemoglobina como la S, D, C y E. La anemia falciforme es una enfermedad hereditaria que, como resultado de las migraciones, constituye una de las alteraciones genéticas más frecuentes en el noroeste de Europa. Las complicaciones secundarias a la enfermedad son frecuentes durante los primeros 3 años de vida, y se viene recomendando un diagnóstico precoz para disminuirlas. Los resultados del cribado para hemoglobinopatías en España <sup>9</sup> encuentran 0,16 casos por cada 1000 habitantes de formas homocigotas que permiten la instauración profiláctica precoz de antibioterapia y tratamiento precoz global. Así en nuestra serie neonatal y desde 2018 para las

provincias de Valladolid, Palencia y Segovia, para las cuales la Unidad de Oncohematología Pediátrica es referencia para este cribado se han detectado 26 casos de rasgos drepanocíticos, 1 paciente enfermo de drepanocitosis y 2 portadores de Hemoglobina D. Además, el estudio de progenitores motivó la realización en embarazos posteriores de diagnóstico prenatal en 2 familias, confirmando la efectividad de este programa de detección precoz.

De los casos sintomáticos neonatales, en nuestra serie predominaron las causas hemolíticas por isoimmunización, seguidas de las causas hemorrágicas. Llama la atención la ausencia de casos de la anemia de la prematuridad, que en las Unidades de Neonatología es la causa más frecuente de anemia en el recién nacido<sup>10</sup>. Esta circunstancia es debida a que nuestra serie neonatal procede de los casos en los que la Unidad Neonatal realiza interconsulta a la Unidad de Hematología Infantil para el diagnóstico y tratamiento. El conocimiento y manejo de forma autónoma de la anemia del prematuro por Neonatología explica por tanto esta circunstancia.

En la época post-neonatal el espectro etiológico de la anemia es muy amplio, pero encontramos algunos grupos predominantes. Después del mes de vida predominan las **anemias microcíticas**<sup>11</sup> (**Figura 3**). La **deficiencia de hierro** es la causa más frecuente de anemia en niños<sup>1</sup>, y representa la carga de enfermedad más importante en niños y adolescentes a nivel mundial en cuanto a años vividos con discapacidad se refiere, ocupando también el séptimo puesto de años de vida ajustados por discapacidad<sup>3</sup>. Sin embargo, en nuestra serie de casos encontramos una mayor prevalencia de **hemoglobinopatías**. Esto puede ser debido al medio en donde se realiza el diagnóstico. La detección de hemoglobinopatías se realiza en el medio hospitalario mediante electroforesis de hemoglobinas o HPLC, mientras que el diagnóstico y tratamiento de la mayoría de casos de anemia ferropénica la realiza el pediatra de Atención Primaria<sup>8</sup>, no quedando recogido en nuestra base de datos. Cabe destacar que el 97% de las hemoglobinopatías de nuestra serie son asintomáticas y no presentan niveles importantes de anemia, al tratarse de pacientes portadores de la mutación genética en heterocigosis. Excepto en las anemias infecciosas, inflamatorias y nutricionales, que se corrigen tratando la causa primaria, en el resto se recomienda la valoración conjunta con el hematólogo pediátrico, en particular cuando son significativas o de causa incierta.

La beta-talasemia *minor*<sup>12</sup> (rasgo beta-talasémico o heterocigoto) cursa con anemia leve microcítica e hipocrómica, microcitosis desproporcionada para el grado de anemia, sin anisocitosis y con pseudopoliglobulia (elevación del número de hematíes asociado a una cifra baja de Hb). Es frecuente el antecedente familiar de talasemia, si bien no todos los padres conocen ser portadores. El diagnóstico se basa en la

elevación de Hb A2 (>3,5%) y discreta de Hb F (1-10%). Es importante llegar al diagnóstico para evitar tratamientos inapropiados, además de realizar un correcto consejo genético y diagnóstico prenatal si existe riesgo en los progenitores. La beta-talasemia *major* se diagnostica durante la lactancia por una anemia grave microcítica hipocrómica hiperregenerativa o bien como hallazgo incidental en los programas de *screening* neonatal<sup>12, 13</sup> y no hubo representación en nuestra serie. En la alfa talasemia silente y alfa talasemia *minor*, que se diagnosticó en 6 casos de nuestra serie, se encuentra una microcitosis y una hipocromía leves, sin anemia en la silente o leve en la *minor*, con ADE normal y pseudopoliglobulia. Las formas más graves (enfermedad de la Hb H y Hb Bart) se diagnostican en periodo neonatal<sup>13</sup>.

La anemia ferropénica es la causa más frecuente de anemia microcítica e hipocrómica y suele acompañarse de anisocitosis (ADE elevado) (**Figuras 3 y 4**). En fases precoces cursa solo con microcitosis sin anemia, pero pueden encontrarse síntomas relacionados con la ferropenia. En estos casos se puede ampliar con un estudio del metabolismo del hierro (sideremia baja, transferrina elevada, índice de saturación de transferrina (IST) bajo, receptor soluble de transferrina elevado y ferritina baja). En general, una ferritina <12 mg/l es indicativa de ferropenia<sup>14, 15, 16</sup>.

La anemia en el transcurso de infecciones y trastornos crónicos estuvo en nuestra serie muy poco representada con respecto a otras<sup>15</sup>, de igual manera que la ferropénica y por los mismos motivos al ser resueltas en su mayoría por Atención Primaria. Es complicación de procesos infecciosos o inflamatorios crónicos que suele aparecer después de un tiempo variable de iniciarse la causa. Se puede presentar como anemia microcítica e hipocrómica, pero más habitualmente normocítica y normocrómica. Los reticulocitos son normales o bajos. Es habitual encontrar elevación de reactantes de fase aguda (VSG, PCR)<sup>14, 15, 16</sup>.

Un grupo relevante en nuestra serie postneonatal fueron las anemias **normocrómicas regenerativas** ligadas a entidades que producen una anemia hemolítica (salvo las talasemias, que son microcíticas). Se observó en ellas un perfil compatible con hemólisis, clínico (palidez, ictericia, coluria, esplenomegalia) (**Tabla 2**) y analítico ( $\uparrow$  bilirrubina indirecta,  $\uparrow$  LDH,  $\downarrow$  haptoglobina)<sup>17</sup>. El diagnóstico etiológico precisa de la realización de otras pruebas complementarias que incluyen inicialmente el test de Coombs directo, para diferenciar las causas inmunes. El frotis de sangre periférica, estudios de resistencia osmótica, la electroforesis de hemoglobinas y el estudio de las enzimas eritrocitarias y estudios genéticos, entre otras pruebas, ayudarán a establecer el origen de los casos no inmunes<sup>17,18,19</sup>. En nuestra serie 9 casos fueron causas adquiridas, dónde predominó la causa autoinmune y en 8 casos

fueron anemias hemolíticas congénitas, donde predominó la esferocitosis hereditaria, en consonancia con otras aportaciones <sup>17, 18,19</sup>.

Puesto que fueron excluidas las ligadas a procesos oncológicos, en nuestra serie las anemias menos frecuentes fueron las **hiporregenerativas o arregenerativas**. De ellas, en ausencia de otras citopenias, debemos pensar en causas infecciosas (en este caso particular, a veces sí que asocian alguna serie disminuida más), inflamatorias (fase inicial) o en una anemia asociada a fármacos (efecto secundario), si existe además una anamnesis y exploración compatible. En caso de no se observe causa, siempre habría que descartar una eritroblastopenia transitoria infantil, en nuestra serie dos casos, o una aplasia pura de células rojas. No obstante, este tipo de anemias deben considerarse como potencialmente de riesgo, en particular en presencia de otras citopenias o de hallazgos patológicos en la exploración física (adenopatías, esplenomegalia), puesto que puede ser la forma de presentación de una aplasia medular (congénita o adquirida) o de un síndrome linfoma o mieloproliferativo y de una infiltración tumoral <sup>7,8,19</sup>. En nuestra serie no se apreciaron anemias **macrocíticas** durante el periodo de estudio, lo que refleja la escasa frecuencia en la infancia de ese tipo de anemias <sup>8,13,19</sup>. La causa patológica más frecuente en la infancia es la anemia megaloblástica secundaria a déficit de vitamina B12 o de ácido fólico (B9), que cursa con macrocitosis, anisocitosis y un patrón normo/hiporregenerativo, según la gravedad de la deficiencia.

El tiempo de instauración agudo de la anemia se ligó en nuestra serie a las anemias hemorrágicas y algunas de las hemolíticas, de tal forma que se instauran en ellas mecanismos compensatorios cardiovasculares que pueden llegar a la insuficiencia cardiaca, precisando a menudo de transfusión sanguínea. La evolución de los niños diagnosticados de anemia y procesos relacionados en la edad pediátrica demuestra la importancia de un diagnóstico etiológico certero además de un seguimiento especializado en Unidades de Hematología Pediátricas.

## **CONCLUSIONES**

1. El programa de detección precoz de enfermedades congénitas de Castilla y León que desde 2018 incluye la detección de variantes de la hemoglobina como la S, D, C y E, se muestra eficiente para el diagnóstico precoz de drepanocitosis y la detección de portadores de hemoglobinopatías.
2. Las formas sintomáticas de anemia en el periodo neonatal son las ligadas a enfermedad hemolítica por isoimmunización y causas hemorrágicas.
3. En el periodo post-neonatal un motivo muy frecuente de consulta en Hematología Pediátrica deriva del hallazgo de microcitosis. En los casos sin síntomas

relacionados con la anemia finalmente son catalogados de rasgos talasémicos y en los casos sintomáticos de anemia ferropénica.

4. En el periodo post-neonatal las anemias hemolíticas suponen un importante grupo etiológico, con clínica orientadora desde su presentación en forma de palidez, ictericia y esplenomegalia, precisando pruebas especiales para su diagnóstico etiológico definitivo.
5. Las causas de anemia ligadas a la aplasia (transitoria o persistente) son menos frecuentes en Pediatría, pero deben considerarse como potencialmente de riesgo y establecer un diagnóstico específico por su potencial gravedad.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Stevens GA, Finucane MM, De-Regil LM, Paciorek CJ, Flaxman SR, Branca F et al. Global, regional, and national trends in haemoglobin concentration and prevalence of total and severe anaemia in children and pregnant and non-pregnant women for 1995–2011: a systematic analysis of population-representative data. *Lancet Glob Health*. 2013; 1:E16-E25.
2. WHO. The global prevalence of anaemia in 2011. Geneva: World Health Organization; 2015.
3. Stoltzfus RJ, Mullany L, Black RE. Iron deficiency anaemia. In: Ezzati M, Lopez Ad, Rodgers A, Murray CJL, editors. Comparative quantification of health risks: global and regional burden of disease attributable to selected major risk factors. Geneva: World Health Organization; 2004:163-210.
4. Balarajan Y, Ramakrishnan U, Ozaltin E, Shankar AH, Subramanian SV. Anaemia in low-income and middle-income countries. *Lancet*. 2011; 378:2123-35.
5. Kozuki N, Lee AC, Katz J, Child Health Epidemiology Reference Group. Moderate to severe, but not mild, maternal anemia is associated with increased risk of small-for-gestational-age outcomes. *J Nutr*. 2012; 142:358-62.
6. Global health estimates 2014 summary tables: deaths by cause, age and sex, by WHO region, 2000–2012. Geneva: World Health Organization; 2014 ([http://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/estimates/en/index1.html](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/index1.html), acceso el 10 de noviembre de 2019).
7. M Prudencio García-Paje. Aproximación diagnóstica al paciente con anemia. En: Hematología y Oncología Pediátricas 3º Ed. L Madero, Á Lassaletta y J Sevilla editores. Ergon 2015. Majadahonda (Madrid). Pags: 81-86.
8. A. Hernández Merino. Anemias en la infancia y adolescencia. Clasificación y diagnóstico. *Pediatr Integral* 2016; XX (5): 287-296.

9. E. Cela de Julián, E. Dulín Íñiguez, M. Guerrero Solera, M. Arranz Leirado, P. Galarón García, et. Al. Evaluación en el tercer año de implantación del cribado neonatal universal de anemia falciforme en la Comunidad de Madrid. *An Pediatr.* 2007; 66(4):382-6.
10. Gallagher PG. The neonatal erythrocyte and its disorders. In: Nathan and Oski's Hematology and Oncology of Infancy and Childhood, 8th ed, Orkin SH, Fisher DE, Look T, Lux SE, Ginsburg D, Nathan DG (Eds), WB Saunders, Philadelphia 2015. p.52.
11. Blesa LC. Anemias microcíticas. Anemia ferropénica. *Pediatr Integral.* 2012; 16:366-77.
12. Ferrara M, Capozzi L, Russo R, Bertocco F, Ferrara D. Reliability of red blood cell indices and formulas to discriminate between  $\beta$  thalassemia trait and iron deficiency in children. *Hematology.* 2010; 15:112-5.
13. Huerta Aragonés J, Cela de Julián E. Hematología práctica: interpretación del hemograma. En: AEPap (ed.). Congreso de Actualización Pediatría 2020. Madrid: Lúa Ediciones 3.0; 2020. p. 591-609.
14. Baker RD, Greer FR. Diagnosis and prevention of iron deficiency and iron-deficiency anemia in infants and young children (0-3 years of age). *Pediatrics.* 2010; 126(5):1040–1050.
15. Slimane Allali, Valentine Brousse, Anne-Sylvia Sacri, Martin Chalumeau, Mariane de Montalembert (2017): Anemia in children: prevalence, causes, diagnostic work-up, and long-term consequences, Expert Review of Hematology, DOI: 10.1080/17474086.2017.
16. L.C. Blesa Baviera. Anemia Ferropénica. *Pediatr Integral* 2016; XX (5): 297–307.
17. H. González García, R. Garrote Molpeceres, E. Urbaneja Rodríguez. Anemias hemolíticas en la infancia. *Pediatr Integral* 2016; XX (5): 308–317.
18. Aladjidi N, Leverger G, Leblanc T, et al. New insights into childhood autoimmune hemolytic anemia: a French national observational study of 265 children. *Haematological.* 2011; 96: 655-63.
19. Brugnara C, Oski FA, Nathan DG. Diagnostic approach to the anemic patient. In: Nathan and Oski's Hematology and Oncology of Infancy and Childhood, 8th ed, Orkin SH, Fisher DE, Look T, Lux SE, Ginsburg D, Nathan DG, et AL (Eds), WB Saunders, Philadelphia 2015. p.293

**ANEXO 1: Tabla 2: Distribución de los casos post-neonatales de acuerdo a los grupos etiológicos y los motivos de estudio.**

GRUPOS ETIOLÓGICOS	MOTIVOS DE ESTUDIO																
	Hallazgo analítico		Astenia		Palidez		Ictericia		Infección		Sangrado		Adenopatías		Estudio familiar		Total
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Alteración de la Hb asintomáticos	31	75,6	-		-		-		-		-		-		10	24,4	41
Anemias hemolíticas	-		-		12	70,6	4	23,5	1	5,9	-		-		-		17
Anemia ferropénica	-		17	51,5	13	39,4	-		1	3	-		2	6,1	-		33
Hemorragias	-		-		3	50	-		-		3	50	-		-		6
Aplasias																	
Persistentes	-		-		-		-		1	50	1	50	-		-		2
Eritroblastopenia transitoria	-		-		2	100	-		-		-		-		-		2
Anemias en contexto de infección	-		-		1	50	-		1	50	-		-		-		2
Anemia sin clasificar	2	50	-		-		-		2	50	-		-		-		4
<b>Total</b>	<b>33</b>		<b>17</b>		<b>31</b>		<b>4</b>		<b>6</b>		<b>4</b>		<b>2</b>		<b>10</b>		<b>107</b>

## ANEXO 2: APROBACIÓN DEL COMITÉ ÉTICO Y CONFORMIDAD DE LA DIRECCIÓN DEL CENTRO



Avda. Ramón y Cajal, 3 - 47003 Valladolid  
Tel.: 983 42 00 00 - Fax 983 25 75 11  
gerente.hcuv@saludcastillayleon.es



### COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS ÁREA DE SALUD VALLADOLID

Valladolid a 19 de diciembre de 2019

En la reunión del CEIm ÁREA DE SALUD VALLADOLID ESTE del 19 de diciembre de 2019, se procedió a la evaluación de los aspectos éticos del siguiente proyecto de investigación.

PI 19-1576 TFG	ESTUDIO DE SERIE DE CASOS DE ANEMIA EN LA INFANCIA	I.P.: HERMENEGILDO GONZÁLEZ GARCÍA EQUIPO: MARINA ARROYO OLMEDO PEDIATRÍA RECIBIDO: 17-12-2019
-------------------	--	---

A continuación, les señalo los acuerdos tomados por el CEIm ÁREA DE SALUD VALLADOLID ESTE en relación a dicho Proyecto de Investigación:

Considerando que el Proyecto contempla los Convenios y Normas establecidos en la legislación española en el ámbito de la investigación biomédica, la protección de datos de carácter personal y la bioética, se hace constar el **informe favorable** y la **aceptación** del Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos Área de Salud Valladolid Este para que sea llevado a efecto dicho Proyecto de Investigación.

Un cordial saludo.

F. Javier Álvarez  
Dr. F. Javier Álvarez.  
CEIm Área de Salud Valladolid Este  
Hospital Clínico Universitario de Valladolid  
Farmacología, Facultad de Medicina,  
Universidad de Valladolid,  
c/ Ramón y Cajal 7,47005 Valladolid  
alvarez@med.uva.es,  
jalvarezgo@saludcastillayleon.es  
tel.: 983 423077



**CONFORMIDAD DE LA DIRECCIÓN DEL CENTRO**

**Don José Manuel Vicente Lozano,**  
Director Gerente del  
Hospital Clínico Universitario de Valladolid,

CODIGO HOSPITAL	TITULO	INVESTIGADOR PRINCIPAL SERVICIO PROMOTOR
PI 19-1576 TFG	ESTUDIO DE SERIE DE CASOS DE ANEMIA EN LA INFANCIA	I.P.: HERMENEGILDO GONZÁLEZ GARCÍA EQUIPO: MARINA ARROYO OLMEDO PEDIATRÍA RECIBIDO: 17-12-2019

En relación con el citado Proyecto de Investigación, de acuerdo a la evaluación favorable a su realización en este Hospital por parte del CEIm Área de Salud Valladolid Este en su sesión del 19-12-2019.

Se Informa favorablemente la realización del dicho estudio en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid,

Lo que firma en Valladolid, a 19 de diciembre de 2019

EL DIRECTOR GERENTE



D. José Manuel Vicente Lozano

## INTRODUCCIÓN

La anemia, definida como una baja concentración de hemoglobina en sangre, es un problema de salud pública que afecta de forma distinta según el nivel socioeconómico de cada país. Alrededor del 50% de los casos se deben a deficiencia de hierro, proporción que varía según condiciones locales. Las consecuencias en la población pediátrica se pueden iniciar desde el periodo prenatal así como tras el nacimiento. Para el abordaje diagnóstico son necesarias la clasificación fisiopatológica según la respuesta reticulocitaria (regenerativas o no arregenerativas) y la clasificación morfológica según los valores de los índices eritrocitarios. También su forma de instauración (aguda o crónica), que determinarán los mecanismos de adaptación, y con ello, la clínica. Una correcta historia clínica y exploración física, valorando la edad del paciente o los antecedentes familiares, nos orientarán a la etiología de la misma.



## OBJETIVO

El objetivo general es conocer el impacto de las anemias y entidades relacionadas en la población menor de 15 años en Valladolid, estudiando las características clínicas de las diferentes formas de presentación en la Unidad de Oncohematología Infantil del Hospital Clínico de Valladolid durante 15 años (2003-2018).



## MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo descriptivo y analítico sobre una serie de casos clínicos consecutivos. Recogida de información a través de las historias clínicas, clasificando cada caso según su etiología, morfología eritrocitaria y fisiopatología. Comparación de porcentajes con el test de la Chi cuadrado ( $p < 0,05$ ). De las variables cuantitativas se expresó la mediana con Q1 y Q3 como medidas de dispersión. La comparación de variables numéricas se realizó mediante el test no paramétrico de Mann-Whitney.



## RESULTADOS

- Las anemias en Pediatría presentan un amplio espectro etiológico. Destacaron por su prevalencia las alteraciones de la hemoglobina asintomáticas y las anemias carenciales, representadas en su totalidad por la anemia ferropénica.
- De las anemias sintomáticas, en el periodo neonatal destacan las anemias hemolíticas y hemorrágicas; y en el periodo post-neonatal la anemia ferropénica.
- La mediana de edad al diagnóstico de las anemias hemolíticas fue 1,08 años, en la anemia ferropénica 2,25 años y en las alteraciones de la hemoglobina asintomáticas 6,40 años.
- No se encontraron diferencias significativas entre sexos.
- Los motivos de estudio más frecuentes fueron el hallazgo analítico (30,8%), palidez (29%) y astenia (16%). La forma de presentación cambió según el grupo etiológico.
- En el periodo post-neonatal destaca el hallazgo de microcitosis (anemia ferropénica y rasgo talasémico).

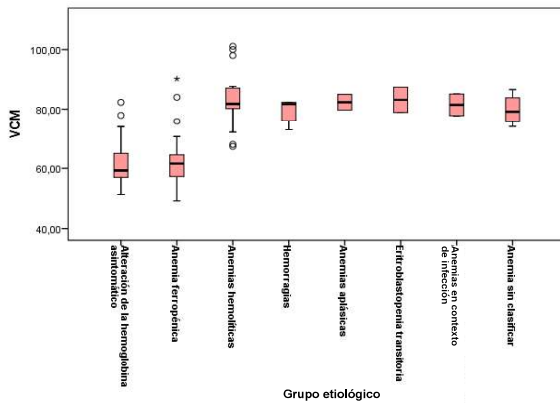
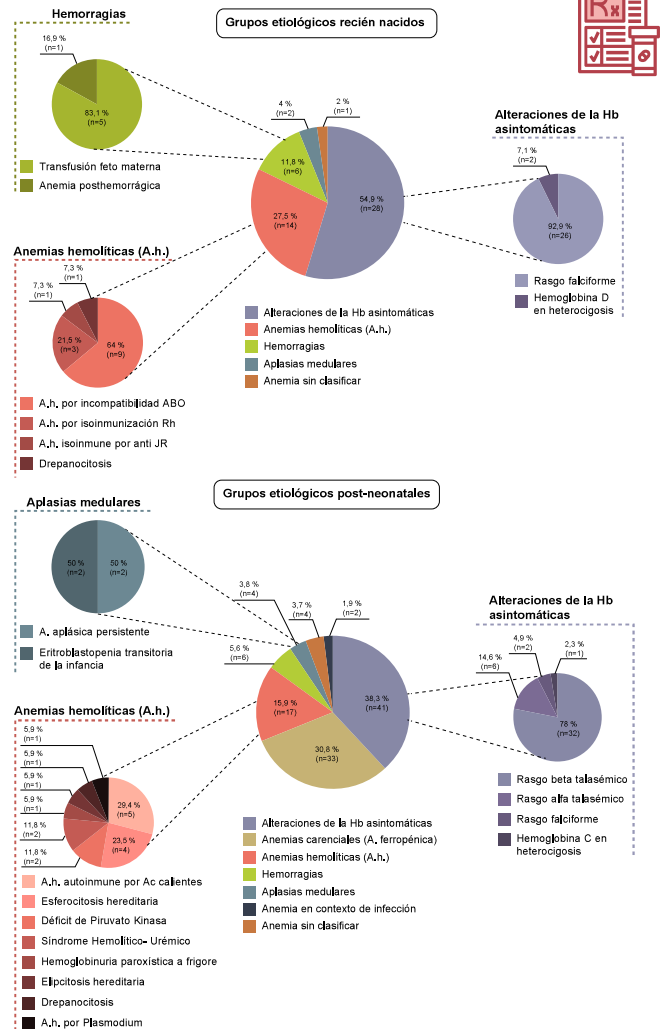


Figura 2: Volumen corpuscular medio (VCM) al diagnóstico en los diferentes grupos etiológicos en el grupo post-neonatal.

- La instauración de las anemias post-neonatales fue mayoritariamente crónica (85%).
- La evolución de los casos neonatales fue favorable (a excepción de un caso de aplasia medular persistente) y en los casos post-neonatales los grupos que más gravedad presentaron, de forma general, fueron aplasias medulares y anemias hemolíticas.



## CONCLUSIONES

El cribado neonatal de drepanocitosis y variantes de la hemoglobina es eficiente en su detección precoz. La anemia neonatal sintomática está representada por la hemólisis por isoimmunización y hemorragia. En el periodo post-neonatal predomina la microcitosis, representada por la anemia ferropénica y la talasemia. Aunque menos frecuente en Pediatría, las aplasias medulares deben considerarse de riesgo por su gravedad.



## BIBLIOGRAFÍA

- Stevens GA, Finucane MM, De-Régil LM, Paciorek CJ, Flaxman SR, Branca F et al. Global, regional, and national trends in haemoglobin concentration and prevalence of total and severe anaemia in children and pregnant and non-pregnant women for 1995–2011: a systematic analysis of population-representative data. *Lancet Glob Health*. 2013.
- M Prudencio García-Paje. Aproximación diagnóstica al paciente con anemia. En: *Hematología y Oncología Pediátricas* 3º Ed. L Madero, Á Lassaletta y J Sevilla editores. Ergon 2015. Majadahonda (Madrid).