Rev. Chil. Pediatr. 66 (1); 19-23, 1995

Anemia en infecciones agudas febriles leves

Manuel Olivares G.¹; Tomás Walker K.¹; Sandra Llaguno A.²

Anemia in mild acute febrile illnesses

This study was designed to further characterize anemia associated to mild infections in children. Thirteen infants and children aged 4 months to 10 years and with an acute febrile illness, all from an outpatient clinic, were included in this study. A blood sample was obtained at diagnosis and 30 days later, for complete blood count, serum iron, total iron binding capacity, transferrin saturation, free erythrocyte protoporphyrin, serum ferritin, erythrocyte sedimentation rate and C reactive protein. During the acute infection there was a significant reduction of blood hemoglobin (11.5 ± 1.2 vs. 12.0 ± 1.6 g/l; $p < 0.02$), reticulocyte count index (0.3 ± 0.2 vs. 0.7 ± 0.4 ; $p < 0.02$), serum iron (36.6 ± 20.6 vs. 73.8 ± 34.8 μ g/d; $p < 0.001$), transferrin saturation ($11.1 \pm 7.1\%$ vs. $20.8 \pm 12.0\%$; $p < 0.001$) and a significant rise in mean red blood cell volume (80 ± 5 vs. 77 ± 5 fl; $p < 0.01$) and serum ferritin (mean 26, range 8 to 86 vs. 10, range 4 a 21 μ g/l; $p < 0.004$). Three children had a fall in hemoglobin greater than 1 g/dl. This anemia was likely caused by reduced red cell output due to blockage of iron release and in some cases associated to hemolysis. Free erythrocyte protoporphyrin was useful to distinguish iron deficiency anemia from anemia due to the acute infection. C reactive protein activity was also useful because all patients had more than 6 mg/l during the acute phase of infection.

(Key words: infection, anemia, iron metabolism.)

Los procesos inflamatorios crónicos o las infecciones bacterianas moderadas a severas se asocian a una anemia con cambios en algunos exámenes de laboratorio similares a los observados en la deficiencia de hierro^{1, 2}. Las alteraciones producidas por infecciones agudas leves son, sin embargo, menos conocidas. Los niños sufren con frecuencia episodios febriles, requiriéndose, en ocasiones, un hemograma para su evaluación. El hallazgo a veces inesperado de anemia plantea al médico el dilema de realizar una investigación de laboratorio destinada a determinar su etiología, o bien, asumiendo que ésta se deba a deficiencia de hierro, iniciar tratamiento con hierro medicinal. El propósito de este trabajo fue determinar las características de la anemia que acompaña a las infecciones agudas leves del niño, con la finalidad de contribuir a definir las conductas de diagnóstico y terapéutica más adecuadas.

Pacientes y Métodos

Previo consentimiento de sus padres, se seleccionaron 13 niños de 4 meses a 10 años de edad que consultaron por una enfermedad febril. A cada uno se le realizó, el día de la consulta, examen físico completo, se indicó el tratamiento pertinente y se le extrajo una muestra de sangre para concentración de hemoglobina (Hb), volumen corpuscular medio (VCM), recuento de leucocitos (Coulter modelo ZBI, Hialeah, FL, USA), fórmula diferencial, recuento de reticulocitos y velocidad de sedimentación eritrocitaria (VHS), hierro sérico (Fe), capacidad total de combinación de hierro (TIBC) y saturación de la transferrina (Sat)³, protoporfirina libre eritrocitaria (PLE) (hematofluorímetro Aviv, Lakewood, NY, USA), ferritina sérica (FS) (Ferrizyme, Abbott Laboratories, IL, USA) y proteína C reactiva (PCR) (Turbox, Orion Diagnostica, Espoo, Finlandia). Treinta días después de la evaluación inicial se obtuvo otra muestra de sangre repitiéndose en ella los exámenes de laboratorio mencionados. Durante los 30 días que abarcó el protocolo los sujetos fueron controlados periódicamente por un médico, con una frecuencia que varió según el tipo de afección. Además las madres llevaron un registro diario de los síntomas, signos y la temperatura de sus niños. Los pacientes que en la muestra de los 30 días presentaron signos de deficiencia de hierro fueron tratados con sulfato ferroso. Todos estos estudios fueron aprobados por la Comisión de Ética del Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos de la Universidad de Chile. Para el análisis estadístico se utilizó la prueba t de Student.

1. Unidad de Hematología, Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos, Universidad de Chile.
 2. Tecnólogo Médico, Unidad de Hematología, Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos, Universidad de Chile.
- Trabajo financiado por Nestlé Nutrition Research Grant Programme y DTI, Universidad de Chile.

Resultados

La edad de los 13 niños, su diagnóstico y la temperatura rectal el día de la consulta se presentan en la tabla 1. En todos los sujetos analizados existió el antecedente de fiebre entre 1 a 4 días previos a la consulta, comprobándose en 11 de los 13 temperatura rectal superior a 38° C el día de la atención médica. Los dos niños que estaban afebriles tenían el antecedente de haber presentado una alza térmica superior a 38° C durante las 48 horas previas a la consulta. En todos los pacientes la duración total de la fiebre no excedió de 5 días, así como ninguno presentó un nuevo episodio infeccioso en el período de observación.

Para el análisis de los cambios en los exámenes de laboratorio se estimó que los valores obtenidos el día de la consulta médica eran los existentes en el momento de la infección y que los correspondientes a los 30 días posteriores equivalían a los basales (sin infección). Los resultados del hemograma, VHS y proteína C-reactiva se muestran en la tabla 2. Se puede apreciar que durante la infección se registró en la serie roja una reducción significativa del número de eritrocitos, hematocrito, hemoglobina e índice reticulocitario y aumento significativo del volumen corpuscular medio. En tres de los niños el descenso de la concentración de hemoglobina fue igual o mayor de 1 g/dl (casos 2,

Tabla 1

Edad, diagnóstico y temperatura rectal el día de consulta en 13 niños con infecciones agudas

Sujetos	Edad (meses)	Diagnóstico	Temperatura (°C) rectal
1	17	Bronquitis obstructiva	37,0
2	35	Estomatitis herpética	38,5
3	48	Estomatitis herpética	37,0
4	44	Bronquitis aguda	38,5
5	130	Faringoamigdalitis	36,5
6	8	Bronquitis obstructiva	38,7
7	29	Faringobronquitis	39,3
8	24	Amigdalitis aguda	39,0
9	40	Amigdalitis aguda	38,0
10	14	Bronquitis aguda	38,5
11	4	Rinofaringitis	38,0
12	10	Laringobronquitis	39,3
13	16	Bronquitis obstructiva	40,0

3 y 4). En la serie blanca aumentó significativamente el número absoluto de baciliformes y disminuyó, también significativamente, el número absoluto de eosinófilos. La velocidad de eritrosedimentación y la proteína C reactiva estaban significativamente aumentadas al momento del diagnóstico. El día de la consulta, en uno de los pacientes el recuento leucocitario era mayor de 17 500 por mm³, ocho tenían más de 500 baciliformes, en dos el número absoluto de neutrófilos era mayor que 6 500, en tres había aumen-

Tabla 2

Valores del hemograma, velocidad de eritrosedimentación y proteína-C reactiva en 13 niños con infecciones el día del diagnóstico (día 0) y 30 días después (valor basal)

Parámetro*	Día 0 (infección)	p**	Día 30 (basal)
Eritrocitos (x 10 ⁶ /μl)	4,45 ± 0,28	< 0,02	4,68 ± 0,25
Hematocrito (%)	34,90 ± 3,20	< 0,02	36,40 ± 2,50
Hemoglobina (g/dl)	11,50 ± 1,20	< 0,02	12,00 ± 1,60
VCM (fl)	80,00 ± 5,00	< 0,01	77,00 ± 5,00
Índice reticulocitario	0,30 ± 0,20	< 0,02	0,70 ± 0,40
Leucocitos (x 10 ³ /μl)	10,98 ± 3,91	ns	10,43 ± 1,25
Basófilos (x 10 ³ /μl)	0,03 ± 0,04	ns	0,03 ± 0,04
Eosinófilos (x 10 ³ /μl)	0,09 ± 0,12	< 0,001	0,53 ± 0,31
Baciliformes (x 10 ³ /μl)	0,70 ± 0,52	< 0,005	0,12 ± 0,12
Segmentados (x 10 ³ /μl)	3,37 ± 1,43	ns	2,94 ± 1,11
Linfocitos (x 10 ³ /μl)	5,18 ± 2,11	ns	5,06 ± 1,68
Monocitos (x 10 ³ /μl)	0,61 ± 0,26	ns	0,61 ± 0,26
VHS (mm/h)	18,00 ± 14,00	< 0,04	8,00 ± 4,00
Proteína C reactiva (mg/l)	41,00 ± 58,00	< 0,0	5,20 ± 1,00

*: promedio y desviación estándar. **: t Student pareado
VCM: volumen corpuscular medio. VHS: velocidad de eritrosedimentación

to de la VHS sobre 20 mm/h, en trece la proteína C reactiva superaba 6 mg/l (en seis era mayor que 12 mg/l).

En la tabla 3 se puede observar que durante el período febril se registró una reducción significativa del Fe sérico, la saturación de transferrina y aumento significativo de la ferritina sérica.

De los tres niños con anemia el día del diagnóstico (tabla 4), uno se recuperó espontáneamente, por lo que se puede asumir que la anemia era secundaria al proceso infeccioso (caso 2). En los otros dos se pudo establecer que la anemia era ferropriva (sujetos 12 y 13). También se puede apreciar que —en el período infeccioso— no ayudaron a la clasificación etiológica de la anemia el volumen corpuscular medio, la saturación de transferrina y la ferritina sérica. Por el contrario, la protoporfirina libre eritrocitaria permitió identificar correctamente a los pacientes que sufrían anemia ferropriva y fue normal en el que tenía anemia secundaria a infección.

Comentario

Los procesos inflamatorios crónicos se asocian frecuentemente a anemia leve o moderada, que se acompaña de hipoferrremia y aumento de las concentraciones de protoporfirina libre eritrocitaria y ferritina sérica¹. Más recientemente se ha descrito que en las infecciones severas puede haber anemia e hipoferrremia^{2, 4}, pero existe escasa información relativa a lo que ocurre en infecciones agudas leves y moderadas, afecciones muy frecuentes en la infancia⁵,

Tabla 3
Valores de hierro sérico, capacidad total de combinación de hierro, saturación de la transferrina, protoporfirina libre eritrocitaria y ferritina sérica en 13 niños con infecciones el día del diagnóstico (día 0) y 30 días después (valor basal)

Parámetro*	Día 0 (infección)	p**	Día 30 (basal)
Hierro sérico (µg/dl)	36,6 ± 20,6	< 0,001	73,8 ± 34,8
TIBC (µg/dl)	342,0 ± 50,0	ns	379,0 ± 50,0
Sat (%)	11,1 ± 7,1	< 0,001	20,8 ± 12,0
PLE (µg/dl GR)	106,0 ± 49,0	ns	100,0 ± 48,0
Ferritina sérica (µg/l)***	26,0 (8-86)	< 0,004	10 (4-21)

*: promedio y desviación estándar

** : t de Student pareado

***: promedio geométrico y rango de 1 desviación estándar

TIBC: capacidad total de captación de hierro

Sat: saturación de transferrina

PLE: protoporfirina libre eritrocitaria

cuya mayoría es de etiología viral. En dos estudios retrospectivos precedentes, los niños con antecedentes o que habían consultado entre uno y tres meses antes por una infección leve tenían elevada frecuencia de anemia, en especial si eran menores de 12 meses de edad o si su VHS estaba aumentada^{6, 7}. Recientemente demostramos que la inmunización con virus vivos atenuados de sarampión o de una combinación de sarampión, rubéola y parotiditis son capaces de producir disminución de la concentración de hemoglobina, hierro sérico, saturación de transferrina y aumento del volumen corpuscular

Tabla 4

Descripción de laboratorio de los sujetos anémicos

Día		Hb (g/dl)		VCM (fl)		Índice reticul.		Sat (%)		PLE (µg/dl GR)		FS (µg/l)	
		0	30	0	30	0	30	0	30	0	30	0	30
Caso	Edad (meses)												
2	(35)	10,6	12,7	84	80	0,1	1,1	8,0	19,5	80	60	95	10
12	(10)	9,4	7,6	72	65	0,2	0,5	5,2	7,7	197	206	3	5
13	(16)	10,3	10,9	73	67	0,5	0,5	3,6	8,1	183	180	35	2

Hb: hemoglobina. VCM: volumen corpuscular medio

Sat: saturación de transferrina

PLE: protoporfirina libre eritrocitaria FS: ferritina sérica

medio, la protoporfirina libre eritrocitaria y la ferritina sérica^{8,9}. En 8,2% de los casos el descenso de la hemoglobina fue mayor de 1 g/dl y en 19,6% mayor o igual a 0,6 g/dl⁹. Cabía sin embargo preguntarse que ocurría en las infecciones agudas leves espontáneas. En esta situación pudimos demostrar cambios similares a los descritos con la inmunización con virus vivos, con excepción de la protoporfirina libre. Esto último puede explicarse, ya que este examen de laboratorio tarda más de 30 días en recuperarse a sus valores previos, por lo que en nuestros casos no habría alcanzado a volver a las cifras anteriores a la infección⁹.

La anemia de los procesos inflamatorios es probablemente de origen multifactorial¹⁰. Uno de sus componentes etiológicos es el bloqueo del hierro en el sistema reticuloendotelial, hecho compatible con las alteraciones de laboratorio anteriormente mencionadas y que, junto a la disminución de la absorción de hierro observada en sujetos febriles¹¹, determinarían menor disponibilidad de hierro para la eritropoyesis, con la consiguiente disminución de la producción eritrocitaria. En la inflamación aumentaría la síntesis de apoferritina¹² o liberación de lactoferrina por los granulocitos¹³. Estas proteínas tienen alta afinidad por el hierro, explicando dicho bloqueo. Por otra parte en animales de experimentación, la inyección de interleukina-1, interferón o de factor de necrosis tumoral son capaces de reducir la concentración de hierro sérico¹⁴⁻¹⁶. Para producir este efecto, la interleukina-1 requiere la presencia de granulocitos¹⁴. En cultivos de bazo la interleukina-1 bloquea el efecto estimulante de la eritropoyetina sobre la producción eritrocitaria¹⁷. En algunos procesos inflamatorios crónicos se ha descrito una menor producción de eritropoyetina¹, hecho que no ha sido comprobado en la inflamación aguda⁸. La constatación en nuestros pacientes de índice reticulocitario subnormal durante la infección aguda es concordante con la hipótesis de la frenación de la eritropoyesis como determinante de la anemia; sin embargo, el hallazgo, en un período tan breve, de tres niños con disminución de la concentración de hemoglobina de 1/dl o más sólo es explicable por hemólisis. Aun más, en los procesos inflamatorios crónicos ha sido demostrada una reducción de la sobrevida eritrocitaria¹, como también en infecciones por *Haemophilus influenzae* tipo b¹⁸.

El aumento significativo del volumen corpuscular medio observado durante la infección aguda pudiera explicarse como secundario a entrega anticipada de eritrocitos por parte de la médula ósea, a pesar de no haberse encontrado aumento del índice reticulocitario, por ser este último poco sensible a las variaciones leves en el tiempo de permanencia de los reticulocitos en la médula. Una explicación alternativa, aunque no estudiada en nuestros niños, es que este cambio sea consecuencia de variaciones en la osmolaridad plasmática.

En base a los resultados de este estudio, podemos concluir que una conducta expectante es la más apropiada ante una anemia detectada en relación a un cuadro infeccioso febril, siendo conveniente repetir el hemograma después de tres o cuatro semanas para tomar una conducta terapéutica definitiva. Sin embargo, pese a que la protoporfirina libre eritrocitaria varía con los procesos inflamatorios, este examen parece ser de utilidad para encauzar hacia la posible etiología de la anemia que acompaña a las infecciones leves a moderadas, ya que —si está aumentada— orientaría hacia la participación, en la génesis de la anemia, de deficiencia de hierro, además de la inflamación. Por otra parte, la proteína C reactiva parece ser útil para complementar el hemograma, ya que un valor superior a 6 mg/l debiera hacer sospechar un proceso inflamatorio y, por lo tanto, evaluar los resultados del hemograma y los análisis de laboratorio indicadores de la nutrición de hierro, tomando en cuenta esta posibilidad.

Resumen

Para caracterizar la anemia que acompaña a las infecciones agudas leves del niño y definir las conductas diagnósticas y terapéuticas, se estudiaron 13 sujetos de 4 meses a 10 años de edad que consultaron por una infección aguda febril leve. El día de la consulta y 30 días después se realizó un hemograma, hierro sérico, capacidad total de combinación de hierro, saturación de la transferrina, protoporfirina libre eritrocitaria, ferritina sérica, velocidad de sedimentación eritrocitaria, y proteína C-reativa. Durante la infección se apreció una reducción significativa de la hemoglobina ($11,5 \pm 1,2$ vs.

12,0 ± 1,6 g/l; $p < 0,02$), el índice reticulocitario ($0,3 \pm 0,2$ vs. $0,7 \pm 0,4$; $p < 0,02$), Fe sérico ($36,6 \pm 20,6$ vs. $73,8 \pm 34,8$ µg/dl; $p < 0,001$), saturación de transferrina ($11,1 \pm 7,1$ % vs. $20,8 \pm 12,0$ %; $p < 0,001$) con aumento significativo del volumen corpuscular medio (80 ± 5 vs. 77 ± 5 fl; $p < 0,01$) y la ferritina sérica (media 26, márgenes 8 a 86 vs. 10, márgenes 4 a 21 µg/l; $p < 0,004$). Tres de los niños presentaron un descenso de la hemoglobina mayor a 1 g/dl. La anemia se debió probablemente a hipoproducción, debida a bloqueo en el metabolismo del hierro, agregándose en algunos casos un fenómeno hemolítico. La protoporfirina libre eritrocitaria fue útil para distinguir las anemias ferroprivas de las secundarias a la infección aguda y la proteína C reactiva fue mayor a 6 mg/l durante la infección en todos los sujetos.

(Palabras clave: infección, anemia, metabolismo de hierro.)

Referencias

1. Lee GR: The anemia of chronic disease. *Semin Hematol* 1983; 20: 61-80.
2. O'Brien RT, Santos JJ, Glasgow L, Landaw SA: Pathophysiologic basis for anemia associated with *Haemophilus influenzae* meningitis: preliminary observation. *J Pediatr* 1981; 98: 923-931.
3. Fischer DS, Price DC: A simple serum iron method using the new sensitive chromogen tryptidyl-s-triazine. *Clin Chem* 1964; 10: 21-30.
4. Pekarek RS, Bostian KA, Bartelloni PJ, Calia FM, Beisel WR: The effects of *Francisella tularensis* infection on iron metabolism in man. *Am J Med Sci* 1969; 258: 14-25.
5. Cayazzo M, Pizarro F, Olivares M, Hettrampf E, et al: Comparación entre la morbilidad registrada en consultorio y en terreno. Estudio prospectivo en lactantes. *Rev Chil Pediatr* 1987; 58: 485-489.
6. Reeves JD, Yip R, Dallman PR: Iron deficiency in infants: the influence of mild antecedent infection. *J Pediatr* 1984; 105: 874-879.
7. Jansson LT, Kling S, Dallman PR: Anemia in children with acute infections seen in a primary care pediatric outpatient clinic. *Pediatr Infect Dis* 1984; 5: 424-427.
8. Olivares M, Walter T, Osorio M, Chadud P, Schlesinger L: Anemia of a mild viral infection: the measles vaccine as a model. *Pediatrics* 1989; 84: 851-855.
9. Olivares M, Walter T, Laguno S, Osorio M, Chadud P, Velez L: Modificaciones del hemograma y de los parámetros de laboratorio indicadores del metabolismo de hierro en infecciones virales leves. *Sangre* 1993; 38: 211-216.
10. Means RT Jr, Krantz SB: Progress in understanding the pathogenesis of the anemia of chronic disease. *Blood* 1992; 80: 1639-647.
11. Beresford CH, Neale RJ, Brooks OG: Iron absorption and pyrexia. *Lancet* 1971; 1: 568-575.
12. Konijn AM, Herskko C: Ferritin synthesis in inflammation. I. Pathogenesis of impaired iron release. *Brit J Haematol* 1977; 37: 7-16.
13. Van Snick JL, Masson PL, Heremans JF: The involvement of lactoferrin in the hypsideremia of acute inflammation. *J Exp Med* 1974; 140: 1068-1084.
14. Goldblum SE, Cohen DA, Jay M, McClain CJ: Interleukin-1 induced depression of iron and zinc: role of granulocytes and lactoferrin. *Am J Physiol* 1987; 252: E27-E32.
15. Van Miert ASJPAM, Van Duin CTM, Wensing Th: Fever and changes in plasma zinc and iron concentrations in the goat. The effects of interferon inducers and recombinant IFN-α2a. *J Comp Path* 1990; 103: 289-300.
16. Tanaka T, Araki E, Nitta K, Tateno M: Recombinant human tumor necrosis factor depresses serum iron in mice. *J Biol Response Mod* 1987; 6: 484-488.
17. Schooley JC, Kullgren B, Allison AC: Inhibition by interleukin-1 of the action of erythropoietin on erythroid precursors and its possible role in the pathogenesis of hypoplastic anaemias. *Br J Haematol* 1987; 67: 11-17.
18. Shurin SB, Anderson P, Zollinger J, Rathburn RK: Pathophysiology of hemolysis in infections with *Haemophilus influenzae* type b. *J Clin Invest* 1986; 77: 1340-1348.