

11237

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**



**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**PETRÓLEOS MEXICANOS**

**HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD**

**"EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL Y DEL METABOLISMO DE  
LOS LÍPIDOS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS DIAGNOSTICADOS  
CON TALASEMIA MENOR EN EL HOSPITAL CENTRAL SUR DE  
ALTA ESPECIALIDAD DE PETRÓLEOS MEXICANOS"**

**T E S I S**

**Q U E P R E S E N T A**

**DRA. NANCY CAROLINA REYES ZEPEDA**

***PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD EN***

**PEDIATRÍA**

***TUTOR DE TESIS:***

**DRA. JANETTE ESTEFAN GARFIAS  
DRA. AKEMI ISHIKAWA ICHIKAWA**

***ASESOR DE TESIS:***

**DR. GUILLERMO WAKIDA KUSUNOKI**

0351816

**MÉXICO D.F.**

**AGOSTO 2005**





Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DR. CARLOS FERNANDO DÍAZ ARANDA  
DIRECTOR  
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD  
PETRÓLEOS MEXICANOS

DRA. JUDITH LÓPEZ ZEPEDA  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN  
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD  
PETRÓLEOS MEXICANOS

DRA. ANA ELENA LIMÓN ROJAS  
JEFE DEL SERVICIO DE PEDIATRÍA  
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD  
PETRÓLEOS MEXICANOS

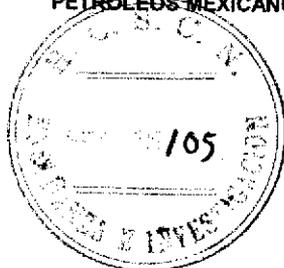


DRA. JANETTE ESTEFAN GARFIAS  
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE NEFROLOGIA  
Y TUTOR DE TESIS  
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD  
PETRÓLEOS MEXICANOS

HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD  
DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN  
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD  
PETRÓLEOS MEXICANOS

DRA. AKEMI ISHIKAWA ICHIKAWA  
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE HEMATOLOGIA  
Y TUTOR DE TESIS  
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD  
PETRÓLEOS MEXICANOS

DR. GUILLERMO WAKIDA KUSUNOKI  
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE PEDIATRÍA Y ASESOR DE TESIS  
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD  
PETRÓLEOS MEXICANOS



## *AGRADECIMIENTOS*

*A Dios, por todas las bendiciones en mi vida*

*A mis padres y hermano, por su ayuda, apoyo incondicional, en fin, por todo ¡ Mil Gracias !*

*A la Dra. Akemi Ishikawa y Dra. Janette Estefan, por su ayuda y enseñanzas en este proyecto*

*Al Hospital Central Sur de Alta Especialidad de Petróleos Mexicanos*

*A la Universidad Panamericana*

*A mis profesores*

*A mis amigos*

*A los niños, de quienes he aprendido tanto y lo seguiré haciendo*

*GRACIAS*

## ÍNDICE

INTRODUCCIÓN .....	5
OBJETIVOS .....	22
HIPÓTESIS .....	23
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	24
JUSTIFICACIÓN .....	25
METODOLOGÍA .....	26
RESULTADOS .....	28
DISCUSIÓN .....	38
CONCLUSIONES .....	43
BIBLIOGRAFÍA .....	44

## INTRODUCCIÓN

La anemia puede ser definida como una reducción en la concentración de hemoglobina, en el hematocrito o en el número de células rojas <sup>(12, 27)</sup>, las causas son numerosas y la anemia debe considerarse como un síntoma de etiología diversa y no como una enfermedad. Entre la población pediátrica la causa más frecuente de la anemia es la deficiencia de hierro <sup>(12)</sup>, sin embargo dentro del diagnóstico diferencial se encuentra la talasemia menor <sup>(14)</sup>, anemia que se produce por una deficiente producción de globinas, de la cual se tiene la referencia de ser poco frecuente en México, cabe aclarar que algunos reportes muestran que no se trata de una enfermedad rara ni exclusiva de descendientes europeos.

La hemoglobina es un tetrámero que consiste en dos pares de cadenas de globina designadas por letras griegas. En los eritroblastos, ocho genes están involucrados en la síntesis de seis cadenas de globinas estructuralmente diferentes, designadas como  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$  y  $\zeta$  <sup>(27)</sup>. El gen  $\alpha$  se encuentra duplicado en los seres humanos y se localiza en el cromosoma 16, adyacente al gen  $\zeta$ . Los genes  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$  y  $\epsilon$  se encuentran en orden secuencial en el cromosoma 11.

En niños mayores de 6 meses y adultos la hemoglobina A (HbA), formada por dos cadenas  $\alpha$  y dos cadenas  $\beta$  ( $\alpha_2\beta_2$ ), constituye el 90% del total de la hemoglobina, sin embargo otros genes de globina se expresan de forma preferencial durante el desarrollo embrionario y fetal. Las hemoglobinas embrionarias, denominadas como hemoglobina Gower 1 compuesta por dos cadenas  $\zeta$  y dos cadenas  $\epsilon$  ( $\zeta_2\epsilon_2$ ) y la hemoglobina Gowers 2, por dos cadenas  $\alpha$  y dos cadenas  $\epsilon$  ( $\alpha_2\epsilon_2$ ), por último la hemoglobina Portland, constituida por dos cadenas  $\zeta$  y dos cadenas  $\gamma$  ( $\zeta_2\gamma_2$ ) se producen en el saco vitelino durante el periodo comprendido entre la tercera y la octava semana de gestación <sup>(27, 8)</sup>.

A partir de la octava semana de gestación y hasta la semana 28, el hígado se convierte en el principal sitio de eritropoyesis; es durante la segunda mitad de la gestación que la producción de células rojas gradualmente pasa del hígado y el bazo hacia la médula ósea.

A partir de la semana 8, la hemoglobina fetal llega a ser la hemoglobina predominante, compuesta por dos cadenas alfa y dos cadenas gamma ( $\alpha_2\gamma_2$ )<sup>(27)</sup>.

Los eritrocitos del recién nacido contienen aproximadamente 80% de hemoglobina fetal, 20% de hemoglobina A y menos del 0.5% de hemoglobina A<sub>2</sub> ( $\alpha_2\delta_2$ ), ocasionalmente pueden detectarse trazas de hemoglobina de Bart ( $\gamma_4$ ). Los niveles de hemoglobina fetal disminuyen en forma progresiva, alcanzando su nadir a los 6 meses, constituyendo menos del 1% en los eritrocitos del adulto. Los niveles de hemoglobina F se elevan en varios desórdenes hereditarios, incluyendo la  $\beta$  talasemia, la persistencia hereditaria de hemoglobina fetal y la anemia de células falciformes<sup>(27, 8)</sup>.

La hemoglobina A<sub>2</sub> constituye el 2.5% de la hemoglobina total en el adulto, se constituye por dos cadenas  $\alpha$  y dos cadenas  $\delta$  ( $\alpha_2\delta_2$ ). Las condiciones patológicas en las que se observa un incremento en el porcentaje de la Hb A<sub>2</sub> incluyen el rasgo talasémico, la persistencia hereditaria de hemoglobina fetal, la anemia megaloblástica y la deficiencia de hierro. El incremento de la Hb A<sub>2</sub> en la talasemia es una herramienta útil en el diagnóstico<sup>(27, 8)</sup>.

Una gran diversidad de mecanismos genéticos y moleculares participan en las aproximadamente 500 variantes de hemoglobinas que se han encontrado en el ser humano. La mayoría constituyen el reemplazo de un aminoácido en una de las cadenas de globina, algunas variantes de hemoglobina contienen deleciones, o sustituciones de una base en el codon de terminación<sup>(27)</sup>.

Las talasemias son un grupo heterogéneo de anemias hereditarias causadas por una mutación que afecta la síntesis de hemoglobina<sup>(27, 5)</sup>. En 1925 Thomas Cooler y Peral Lee describieron una forma de anemia severa en niños italianos asociada con esplenomegalia y cambios óseos característicos, posteriormente se describió una forma menos severa; debido a que los casos iniciales fueron reportados en niños de origen mediterráneo, la enfermedad fue denominada talasemia, del vocablo griego *talasa*, (mar)<sup>(28)</sup>.

En los siguientes 20 años se describieron las dos formas más importantes: la  $\alpha$  y  $\beta$  talasemia, resultado de la síntesis inefectiva de cadenas  $\alpha$  y  $\beta$  de globina respectivamente, las cuales han llegado a ser la enfermedad monogénica más frecuente en el mundo <sup>(28)</sup>. Las talasemias se encuentran ampliamente distribuidas a través de la región del Mediterráneo, África y el Sureste de Asia, se estima una frecuencia entre el 3 al 10% de la población mundial <sup>(28)</sup>.

En México la identificación de sujetos portadores de hemoglobinas anormales o defectos en la síntesis de la misma inició en 1950 <sup>(32)</sup>. La prevalencia del estado de portador de  $\beta$  talasemia en México no se conoce, anteriormente se pensaba que en nuestro país, la talasemia era una anomalía propia de las personas de origen Mediterráneo, lo que la hacía poco frecuente en nuestro medio <sup>(31)</sup>. Encuestas realizadas en población indígena, en población con ascendencia europea y en poblaciones hospitalarias han mostrado que la talasemia es el diagnóstico más frecuente dentro de las anemias hemolíticas, aclarando que no es exclusiva de personas de origen mediterráneo, además, con frecuencia el diagnóstico pasa inadvertido ya que es difícil realizar el diagnóstico diferencial con la anemia por deficiencia de hierro <sup>(32, 33)</sup>.

En un estudio realizado en la Ciudad de Puebla <sup>(31)</sup>, Ruiz y cols. encontraron en una población seleccionada por sospecha de hemoglobinopatía, una prevalencia de talasemia del 18%, por lo que se hace hincapié en no considerar la talasemia como una excepción y estudiar con detalle a los pacientes que presenten microcitosis e hipocromia <sup>(12, 17, 33)</sup>.

Las talasemias se clasifican de acuerdo al tipo de cadena que se produce de forma inefectiva, la  $\alpha$  y  $\beta$  talasemia son las más frecuentes, tipos menos frecuentes incluyen la talasemia  $\delta\beta$  y  $\gamma\delta\beta$ . Otras hemoglobinopatías frecuentemente encontradas en la misma población incluyen la hemoglobina S, C y E. En lo referente a las  $\beta$  talasemias pueden ser clasificadas como una ausencia completa de la producción de cadenas  $\beta$  de globina (talasemia 0 o  $\beta 0$ ), o en una reducción en su síntesis ( $\beta+$ ).

Se han identificado más de 200 mutaciones y son varios los mecanismos que intervienen para reducir el exceso de cadenas  $\alpha$  que se produce al no tener suficientes cadenas  $\beta$  para formar tetrámeros ya que las cadenas  $\alpha$  no pueden mantener dicho tetrámero y se disocian en monómeros, por lo tanto, el organismo inicia la síntesis de un mayor número de cadenas  $\gamma$ , las cuales se combinan con las cadenas  $\alpha$  formando hemoglobina fetal, por lo que niveles elevados de Hb F resultan en la disminución de la sintomatología. La coexistencia del rasgo  $\alpha$  talasémico genera un mejor balance entre las cadenas  $\alpha$  y  $\beta$ , al disminuir el número de cadenas  $\alpha$  (17, 34).

Para clasificar la  $\alpha$  talasemia se debe recordar que una persona normal hereda cuatro genes para sintetizar cadenas de globina  $\alpha$ , resultando en un genotipo  $\alpha\alpha/\alpha\alpha$ , la mayoría de las mutaciones implican deleciones de genes, por lo que la expresión fenotípica dependerá del número de genes afectados. Se pueden encontrar cuatro síndromes clínicos: estado homocigoto, donde existe deleción de los cuatro genes ( $-/-$ ), lo que resulta en anemia severa, *hidrops fetalis*, y el exceso de cadenas  $\gamma$  forma tetrámeros denominados hemoglobina de Bart. La deleción de tres genes  $\alpha$  ( $\alpha-/-$ ), denominada como hemoglobina H, resulta en una anemia moderada a severa. El rasgo talasémico, lo que significa deleción de dos genes ( $\alpha\alpha/-$  o  $\alpha-/\alpha-$ ), causa una anemia leve, hipocrómica; por último el portador asintomático, determinado por la deleción de un solo gen ( $\alpha\alpha/\alpha-$ ) (17, 34).

**Tabla 1. Características generales de los síndromes de  $\alpha$  talasemia**

Definición	Genotipo	Electroforesis de Hb	Expresión hematológica	Expresión clínica
Portador asintomático	$-\alpha/\alpha\alpha$	Normal RN: 1-2% Hb de Bart	Normal	Normal
Rasgo talasémico	$\alpha\alpha/-$ $\alpha/-\alpha$	RN 3-10% Hb de Bart	Microcitosis, hipocromia	Anemia leve o Hb normal
Hemoglobina H	$\alpha-/--$	RN: 20 a 30% Hb de Bart Niños: 10-15% Hb H Hb F 10%	Microcitosis marcada Hipocromia	Anemia moderada, esplenomegalia
Hidrops fetalís. Hemoglobina de Bart	$--/--$	RN: 100% Hb de Bart	Morfología anormal, hipocromia, anisopoiquilocitosis	Anemia severa, edema, hepatomegalia, esplenomegalia

Hb: Hemoglobina

Hb H: Hemoglobina H ( $\alpha_1\beta_2$ )

RN: Recién nacido

Hb de Bart:  $\gamma_4$

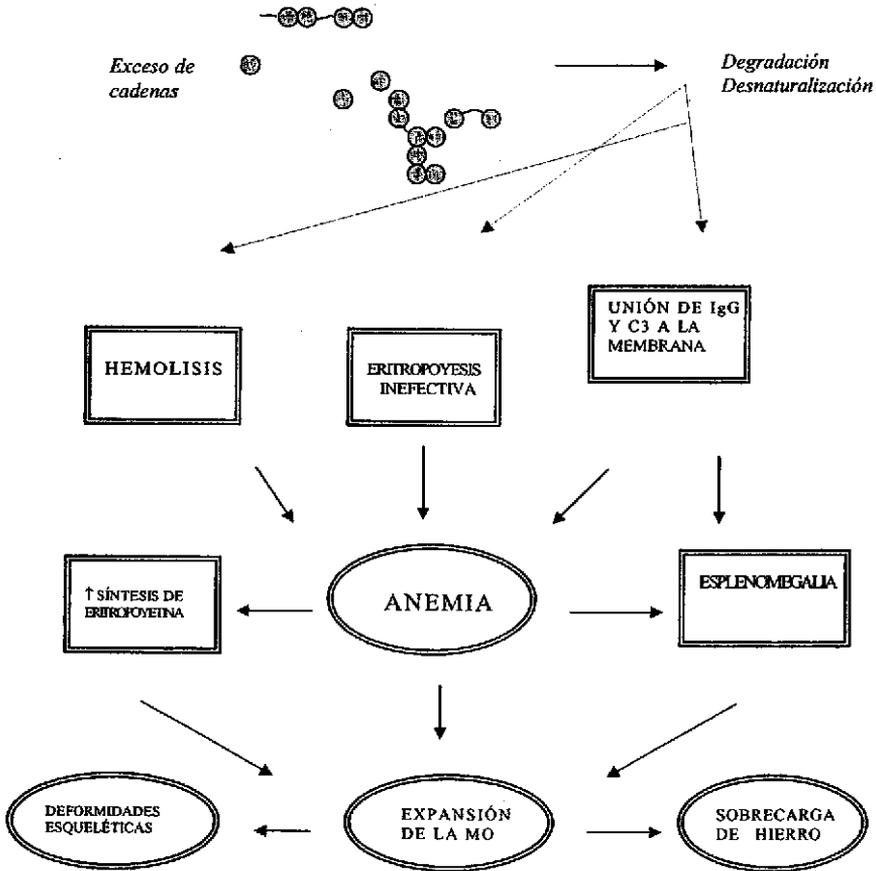
Hb F: Hemoglobina Fetal ( $\alpha_2\gamma_2$ )

**Tabla II. Características generales de los síndromes de  $\beta$  talasemia**

<b>Definición</b>	<b>Genotipo</b>	<b>Electroforesis de Hb</b>	<b>Expresión Hematológica</b>	<b>Expresión clínica</b>
Rasgo talasémico	$\beta/\beta^0$	Elevación de Hb A2 3.5 a 7% Elevación variable de Hb F: < 5%	Microcitosis, hipocromia	Anemia leve o normal
Talasemia mayor	$\beta^0/\beta^0$	Hb F: 30 a 98% Hb A2: 2%.	Microcitosis marcada, Hipocromia, eritrocitos nucleados	Anemia severa, esplenomegalia, transfusiones
Talasemia Intermedia	$\beta^0/\beta^+$	Hb F 70 a 95% Hb A2 2%	Microcitosis, hipocromia	Anemia moderada, hepatomegalia, esplenomegalia, transfusiones.

Lo L. *Thalassemia: current approach to an old disease. Pediatric Clin North Am* 2002; 49(6): 1165-9.

**Esquema I. Efectos de la producción de cadenas  $\alpha$  o  $\beta$**



Olivieri NF. The  $\beta$  -Thalassemias. NEJM 2004; 341 (2): 99-109.

## Manifestaciones clínicas.

En la  $\alpha$  talasemia la forma clínica más importante es la enfermedad por Hemoglobina H, donde, como se menciona previamente, existe delección de tres de los cuatro genes  $\alpha$ , ocasionando una anemia hemolítica moderada a severa, los pacientes pueden desarrollar esplenomegalia, colelitiasis y pueden requerir de apoyo con transfusiones durante episodios de estrés por infecciones, fiebre o medicamentos tales como sulfas, antimaláricos o aspirina, cuando se hereda en forma concomitante este tipo de talasemia y el rasgo  $\beta$  talasémico, se reduce la severidad del cuadro al mejorar el balance entre cadenas  $\alpha$  y  $\beta$  <sup>(17)</sup>.

En la  $\beta$  talasemia, la forma clínica más severa denominada talasemia mayor, los pacientes desarrollan anemia en los primeros 6 meses de vida, debido a que la disminución en los niveles de hemoglobina fetal no pueden ser reemplazados por la hemoglobina del adulto, si no se da un tratamiento a base de transfusiones regulares se desarrolla un cuadro caracterizado por anemia severa, esplenomegalia y cambios progresivos óseos causados por la expansión de la médula ósea, la eritropoyesis inefectiva resulta en la expansión de la médula ósea hasta 30 veces lo normal, los cambios típicos se caracterizan por huesos maxilares prominentes, puente nasal deprimido, prominencia del hueso frontal, adelgazamiento de la cortical de los huesos largos y deformidades en las articulaciones, así como osteopenia y defectos focales en la mineralización. El incremento en la síntesis de eritropoyetina estimula la producción de tejido eritropoyético incluso extramedular, ocasionalmente pueden observarse masas extramedulares paravertebrales, pudiendo ocasionar compresión de las raíces nerviosas. Los pacientes pediátricos se presentan con retraso en el crecimiento, pobre ganancia de peso, infecciones recurrentes, irritabilidad, vómito y diarrea persistente <sup>(28, 34)</sup>.

Los pacientes catalogados con talasemia intermedia se presentan en forma más tardía, generalmente en el segundo año de vida, presentan anemia compensada, con desarrollo y crecimiento normales, sin embargo durante la segunda década de la vida pueden presentar anemia progresiva, insuficiencia cardíaca, hipertensión pulmonar e hiperesplenismo.

Los pacientes con rasgo talasémico cursan asintomáticos, sin embargo en la práctica clínica se debe realizar el diagnóstico diferencial con la anemia por deficiencia de hierro <sup>(17)</sup>.

### **Complicaciones.**

La decisión de cuándo iniciar un régimen de transfusiones regulares debe basarse en parámetros clínicos, ya que las transfusiones a largo plazo pueden asociarse con alteraciones inmunológicas como la aloinmunización. Las complicaciones de los síndromes talasémicos se deben a las transfusiones regulares lo que produce sobrecarga de hierro, así como el incremento de infecciones <sup>(34)</sup>. Asimismo el inicio de las transfusiones se basa por lo general en el nivel de hemoglobina, el monitoreo de los signos y síntomas de anemia, de falla cardíaca y el retraso en el crecimiento.

Las transfusiones crónicas disminuyen las complicaciones primarias de la talasemia, corrigen la anemia y por tanto suprimen la eritropoyesis, sin embargo sobrevienen las complicaciones asociadas a un régimen de transfusiones crónicas <sup>(12, 17)</sup>.

Los pacientes con talasemia sometidos a un régimen de transfusiones regulares están en riesgo de adquirir hepatitis C, por lo que los pacientes deben ser sometidos a determinación de anticuerpos anti-hepatitis C anualmente. La prevalencia de hepatitis C en pacientes con talasemia varía de acuerdo a las diferentes zonas geográficas <sup>(6, 39)</sup>.

La prevalencia del virus de inmunodeficiencia humana en pacientes con talasemia varía del 1% a más del 10%, se reporta en diferentes estudios una velocidad de progresión mayor en pacientes con sobrecarga de hierro, al contrario de los pacientes con un adecuado control de hierro con deferoxamina. Se ha observado una tasa de progresión del 20% a los 6 años de seropositividad. En estos pacientes la esplenectomía debe evitarse debido al riesgo de una septicemia fulminante <sup>(39)</sup>.

La infección por *Yersinia spp* se presenta con relativa frecuencia tanto en pacientes que muestran sobrecarga de hierro como en aquellos en régimen con deferoxamina. *Yersinia* presenta patogenicidad baja, pero presenta un requerimiento inusualmente alto de hierro, por lo que incrementa su patogenicidad en estados de sobrecarga de hierro, por lo que ante un paciente con dolor abdominal, diarrea y vómito así como fiebre y faringitis se debe estar atento a esta posibilidad infecciosa <sup>(39)</sup>.

La esplenectomía se ha recomendado cuando la tasa de transfusión calculada sobrepasa los 200 a 250 ml kg por año, un régimen inadecuado de transfusiones invariablemente ocasiona hiperesplenismo con esplenomegalia secundaria a la eritropoyesis extramedular, la esplenomegalia se asocia con empeoramiento de la anemia, inadecuada elevación de la hemoglobina postransfusión, neutropenia y plaquetopenia. El tratamiento óptimo previene el desarrollo de esplenomegalia, se ha observado que el incremento en el consumo de eritrocitos en pacientes no esplenectomizados vs. los pacientes esplenectomizados es significativo, sin embargo no presenta impacto en la sobrecarga de hierro a largo plazo. La esplenectomía no se recomienda en pacientes menores de 5 años debido al riesgo de septicemia <sup>(39)</sup>.

La incidencia de colelitiasis ha disminuido considerablemente en forma secundaria al tratamiento, en pacientes con tratamiento subóptimo se observa una prevalencia del 23%, se ha recomendado la colecistectomía profiláctica durante la esplenectomía <sup>(6, 39)</sup>.

Las úlceras a nivel del tobillo ocurren principalmente en pacientes con talasemia intermedia y en pacientes con talasemia mayor sin tratamiento adecuado, los factores que contribuyen a su desarrollo son: estasis venosa, fenómenos vaso-oclusivos, anemia y trauma local <sup>(39)</sup>.

La sobrecarga de hierro en los tejidos es la complicación más importante, en pacientes que reciben transfusiones de manera regular, la absorción irregular de hierro resulta en un incremento en el hierro corporal total a razón de 2 a 5 gramos por año, dependiendo de la expansión de la médula ósea.

Aunque la mayoría de las manifestaciones clínicas dadas por la sobrecarga de hierro no se presentan hasta la segunda década de la vida, estudios en biopsias hepáticas en pacientes jóvenes indican que los efectos inician a edades más tempranas. Después de aproximadamente un año de transfusiones regulares, el hierro comienza su depósito en el parénquima de los tejidos <sup>(28)</sup>.

No existe un único método para evaluar y determinar la carga de hierro corporal. Los niveles de ferritina, los estudios de hierro, la excreción urinaria inducida por deferoxamina de 24 horas y los estudios de imagen del corazón e hígado pueden usarse como determinaciones indirectas. Las evaluaciones periódicas de los niveles de ferritina se utilizan en forma frecuente, sin embargo se ha demostrado que son un indicador poco confiable del hierro corporal, ya que los niveles pueden cambiar por diversas condiciones tales como infección, inflamación, enfermedad hepática, deficiencia de vitamina C y hemólisis. La medición directa de la concentración hepática de hierro por medio de la biopsia hepática, se considera el método de mayor sensibilidad <sup>(17)</sup>.

Conforme la sobrecarga de hierro progresa, la capacidad de la transferrina, la principal proteína transportadora del hierro, se rebasa y la fracción del hierro no unido a la transferrina puede promover la generación de radicales libres <sup>(28)</sup>. En ausencia de un tratamiento quelante adecuado, la acumulación de hierro resulta en una disfunción progresiva del corazón, hígado y glándulas endocrinas <sup>(6)</sup>.

El hipotiroidismo ocurre en el 17% de los pacientes con sobrecarga de hierro, los síntomas clásicos en el hipotiroidismo leve son raros, mientras que en la disfunción grave se presentan como retraso en el crecimiento, piel seca, hipoactividad y falla cardíaca. La glándula tiroidea no se encuentra aumentada de tamaño ni están presentes anticuerpos antitiroideos <sup>(39)</sup>.

La hipocalcemia debido al hipoparatiroidismo es una complicación tardía de la sobrecarga de hierro, la mayoría de los pacientes se presentan con una sintomatología leve, generalmente con parestesias, mientras que en las formas graves se encuentra tetania, convulsiones y falla cardíaca. Las fracturas espontáneas como resultado de la osteoporosis, xeno valgo y estatura corta son complicaciones frecuentes <sup>(17, 39)</sup>.

La incidencia de intolerancia a la glucosa y diabetes mellitus se incrementa con la edad, como consecuencia del depósito intersticial de hierro en el páncreas. La diabetes insulino dependiente que se desarrolla en los pacientes con talasemia presenta características únicas, es poco frecuente la cetoacidosis diabética, los anticuerpos anticélulas de los islotes son negativos y no hay asociación con el HLA. La afección renal y de la retina es rara, sin embargo el control de la glucemia es difícil de lograr debido a los altos requerimientos de insulina de los pacientes <sup>(17, 39)</sup>.

Debido a que la sobrevida de los pacientes con talasemia ha mejorado, las endocrinopatías han surgido como una complicación importante. Los pacientes generalmente cursan con estatura corta, retraso en la pubertad así como hipogonadismo, éste último se presenta aún en pacientes con adecuado control con deferoxamina. Las causas son multifactoriales, tales como el depósito de hierro a nivel de la hipófisis, en testículos y ovarios; la anemia crónica y la expansión de la médula ósea resultan en retraso del crecimiento. Cuando los pacientes reciben transfusiones múltiples, la toxicidad del hierro en la hipófisis anterior y en el hipotálamo, las alteraciones en la liberación de la hormona de crecimiento, la resistencia a la hormona de crecimiento y la disminución de la síntesis de factor de crecimiento insulinoide tipo I por el hígado, son factores implicados en las alteraciones metabólicas de estos pacientes. <sup>(6, 17, 39)</sup>

La osteopenia y la osteoporosis son una causa importante de morbilidad en los pacientes con talasemia, algunos estudios sugieren una mayor prevalencia en el sexo masculino. Se trata de un proceso gradual que inicia en la infancia y se acelera durante la adolescencia hasta que se alcanza la madurez sexual. Los problemas clínicos más frecuentes son dolor en espalda, fracturas vertebrales, en tibia, fibula y en forma rara de la cabeza del fémur con necrosis de la misma <sup>(35, 40)</sup>.

La mineralización en los pacientes con talasemia se ve afectada por la anemia, la que a su vez afecta la actividad eritroide y produce la expansión de la médula ósea así como el depósito de hierro que son dos factores contribuyentes a la osteoporosis, asimismo, la falla endocrina contribuye de forma sustancial al desarrollo de la osteoporosis <sup>(17)</sup>.

La falla cardíaca y las arritmias ventriculares son la principal causa de muerte en los pacientes con talasemia <sup>(22)</sup>, los síntomas principales incluyen taquicardia, arritmias, disnea y síntomas de falla cardíaca derecha. Los niveles séricos de ferritina y las estimaciones periódicas del hierro hepático se han usado de forma frecuente para determinar la sobrecarga tisular de hierro, sin embargo éstas son técnicas indirectas, las cuales asumen una relación lineal entre el hierro hepático, la ferritina y el hierro en el miocardio, lo cual no está probado *in vivo*. A pesar de un tratamiento adecuado con deferoxamina hasta un 60% de los pacientes presentan sobrecarga de hierro, con disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo <sup>(39)</sup>.

La fibrosis hepática es notable en las biopsias hepáticas pocos años después de iniciadas las transfusiones, un nivel de hierro hepático por encima de 7 mg por gramo de hígado se asocia con fibrosis hepática <sup>(17)</sup>.

### **Pronóstico.**

En un inicio, a mediados de los 50's, los pacientes no recibían un régimen de transfusiones adecuado principalmente por temor a la sobrecarga de hierro, posteriormente en los años 60's se incrementó el nivel de hemoglobina que se debía mantener con las transfusiones, lo cual mejoró la calidad de vida, sin embargo incrementó el número y frecuencia de las complicaciones secundarias a la sobrecarga de hierro, los pacientes sin un tratamiento adecuado fallecían en promedio a los 20 años por complicaciones cardíacas.

El fallecimiento antes de los 12 años de edad, era frecuente en los años 60's debido a anemia, infección e hiperesplenismo, posteriormente se inició el tratamiento quelante con deferoxamina con lo que se mejoró la sobrevida hasta los 40 años de acuerdo a la adherencia del paciente al tratamiento.

Al inicio de los años 70's el tratamiento quelante con deferoxamina se encontraba al alcance de la mayoría de la población, haciendo hincapié que esto hasta la fecha no ha incrementado la sobrevida en forma significativa.

En países desarrollados se estima que sólo 50% de los pacientes es capaz de una adherencia completa al tratamiento quelante, por lo que se han intentado nuevas técnicas, como son: infusión intravenosa intensiva de deferoxamina por medio de Porth A Cath, infusión semanal en el hogar por medio de bombas de infusión y nuevos agentes quelantes orales como la defepirona, lo que ha mejorado la sobrevida de los pacientes <sup>(25)</sup>.

### **Estudios en pacientes con talasemia menor.**

Se ha evaluado la función pulmonar en pacientes con talasemia, sin embargo los estudios realizados son contradictorios, demostrando un patrón restrictivo, obstructivo o ambos. En un estudio realizado en 30 pacientes de 9 a 17 años con talasemia mayor, en régimen de transfusiones y un tratamiento quelante irregular debido a cuestiones económicas, se encontró una disminución significativa de los volúmenes pulmonares, en 80% de los casos se determinó un patrón restrictivo y no se observaron patrones obstructivos o mixtos, los autores no pudieron encontrar una correlación con la edad del paciente, el nivel de hemoglobina ni con el número de transfusiones recibidas. Keens reporta en su estudio un patrón obstructivo en la mayoría de sus pacientes con talasemia <sup>(13)</sup>. Este efecto sobre la función pulmonar no se ha explicado totalmente, a pesar de que se ha identificado histopatológicamente la presencia de hierro en el parénquima pulmonar, no se ha podido establecer una relación de causa-efecto <sup>(2, 13)</sup>. No se han realizado estudios en lo referente a la función pulmonar de los pacientes con talasemia menor.

La función renal de los pacientes con talasemia ha sido estudiada por Sumboonnanonda, aunque previamente no se habían realizado estudios sistemáticos de la prevalencia y el tipo de daño renal, se han reportado en forma esporádica diversos tipos de glomerulopatías.

En este estudio 104 pacientes entre 3 y 15 años de edad con talasemia mayor, reportaron niveles normales de urea y creatinina, así como de los electrolitos séricos, se reportó una disminución en la osmolaridad urinaria, hematuria microscópica en 8 pacientes y aminoaciduria en 32 pacientes, encontrándose una correlación entre el grado de anemia y el incremento en el índice proteína urinaria / creatinina urinaria. La causa no se ha explicado de manera satisfactoria, contribuyendo la malnutrición que presentan algunos de los pacientes y el efecto de hiperfiltración que produce la anemia <sup>(36)</sup>.

Se encontró un único estudio en lo referente a la función renal en pacientes con talasemia menor. Se estudiaron 41 pacientes, edades entre 19 a 40 años, 14% de los pacientes presentaron alteraciones a nivel renal: incremento de la excreción urinaria de calcio (66%), disminución de la reabsorción de fósforo (33%) e incremento de la excreción de magnesio (50%). Hipofosfatemia e hipouricemia se reportó en un paciente. Se llevó a cabo en los pacientes con alteración renal, una densitometría ósea a nivel de columna lumbar, reportando disminución de la masa ósea en 66.7% de los casos <sup>(4)</sup>.

Las alteraciones renales en pacientes con talasemia menor no son infrecuentes, la causa se piensa se relaciona con la anemia y la alteración de la función celular causada por la reducción del oxígeno a las células tubulares renales lo que puede ser el factor clave, estudios experimentales han establecido que la anemia aún en condiciones de flujo normales puede llevar a la hipoxia renal.

No se han realizado estudios similares en población pediátrica, por lo que no se ha determinado si estas alteraciones renales se presentan desde el inicio de la enfermedad o si son progresivas.

La sobrecarga de hierro es la causa más frecuente de mortalidad entre los pacientes con talasemia, el tratamiento quelante de hierro ha disminuido dicha complicación. En estudios realizados previamente se ha encontrado incremento de la masa del ventrículo izquierdo así como hipertensión pulmonar, sin embargo los estudios en niños con talasemia mayor son limitados y no se han efectuado en niños con talasemia menor <sup>(11)</sup>.

Los estudios sobre el metabolismo mineral realizados en niños con talasemia mayor han mostrado disminución de la talla así como de la densidad ósea determinada por densitometría. Se piensa que tanto las alteraciones a nivel renal así como a nivel de la hipófisis y la anemia con la subsecuente expansión de la médula ósea, son todos factores contribuyentes a la osteopenia que se observa en estos pacientes <sup>(19)</sup>. Se han realizado dos estudios en pacientes con talasemia menor, donde no se encontró alteración en la mineralización <sup>(10, 18)</sup>.

La enfermedad cardiovascular continúa siendo causa principal de morbi y mortalidad en el mundo. Se han determinado factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad cardiovascular, sin embargo la mayoría de los estudios se han realizado en adultos jóvenes y adultos mayores, a pesar de que es conocido el hecho de que estos factores empiezan a actuar desde la niñez. El tabaquismo, la hipertensión, los niveles de colesterol y los niveles de colesterol HDL se sabe juegan un papel importante en el desarrollo de enfermedad cardiovascular. <sup>(24,7)</sup>

La hipercolesterolemia se define por valores en sangre mayores de 200 mg/dl, aunque los niveles recomendados deben situarse por debajo de 170 mg/dl. El factor de riesgo más importante para el desarrollo de hipercolesterolemia en niño es una dieta rica en grasas saturadas.

La aterosclerosis inicia en la infancia pero en algunas personas existen factores clínicos y bioquímicos que constituyen un perfil de riesgo para el desarrollo de una enfermedad acelerada, entre ellos se encuentran la resistencia a la insulina, la obesidad y las dislipidemias. Se han estudiado nuevos factores de riesgo como un estado procoagulante, hiperhomocistinemia y bajo peso al nacimiento. Algunas medidas preventivas simples incluyen evitar sobrepeso y/o obesidad, ejercicio regular, evitar el tabaquismo, una dieta balanceada, monitoreo periódico de la tensión arterial y de los niveles de colesterol. <sup>(24)</sup>

Las lesiones tempranas de la aterosclerosis se relacionan fuertemente con los niveles de colesterol LDL, colesterol y triglicéridos. Los niveles de lipoproteínas de alta densidad (HDL), apoproteína B y apoproteína A1 son anormales en niños de padres con enfermedad coronaria.

Los niños con antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular prematura, dislipidemia o hipertensión tienen dos veces mayor riesgo de presentar alteraciones en su perfil de lípidos. <sup>(7)</sup>

En un estudio para evaluar los factores determinantes en el perfil de lípidos, se encontró que los principales factores que influyen son: historia familiar de hipercolesterolemia y un índice de masa corporal elevado. <sup>(1)</sup>

Se han determinado alteraciones en el metabolismo de los lípidos en pacientes con talasemia mayor e intermedia, en ambos se ha encontrado disminución de los niveles de colesterol total, de LDL y HDL, sin diferencias en los niveles de triglicéridos, por lo que se ha considerado a la talasemia como un factor protector contra la aterosclerosis <sup>(16, 20)</sup>. Sin embargo estos estudios se han realizado únicamente en adultos. Existe un estudio en pacientes con talasemia menor en adolescentes y adultos, donde también se encontró disminución de los niveles de colesterol <sup>(21, 26)</sup>.

### **Prevención.**

Debido a que la talasemia es la enfermedad monogénica más frecuente, se recomienda el screening neonatal, el cual se realiza por medio de la electroforesis de hemoglobina, sobre todo en las zonas geográficas con alta prevalencia. En el caso de adolescentes y adultos jóvenes también se recomienda el screening para detectar a los portadores asintomáticos con la finalidad de ofrecer consejo genético. La Academia Americana de Pediatría recomienda el screening para hemoglobinopatías de acuerdo a las necesidades de cada lugar <sup>(37)</sup>.

## **OBJETIVOS GENERALES**

- Determinar si existe alteración en la función renal de los pacientes pediátricos diagnosticados con talasemia menor en el Hospital Central Sur
- Determinar si existe alteración en el metabolismo de los lípidos en pacientes pediátricos diagnosticados con talasemia menor en el Hospital Central Sur.

## **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Establecer la función renal en pacientes pediátricos diagnosticados con talasemia menor por medio de la determinación de la depuración de creatinina corregida, la excreción urinaria de calcio, ácido úrico, sodio, potasio y cloro, relación calcio urinario/creatinina urinaria y proteinuria, así como el cálculo de los índices urinarios, fracción de excreción de sodio (FeNa), potasio (FeKa), cloro (FeClor), calcio (FeCa), magnesio (FeMg), fósforo (FeP) y ácido úrico (FeUrico).
- Establecer el metabolismo de los lípidos en pacientes pediátricos diagnosticados con talasemia menor por medio de la medición de los niveles de colesterol y triglicéridos.
- Establecer las características hematológicas de los pacientes pediátricos diagnosticados con talasemia menor por medio de la medición de los niveles de hemoglobina y los índices eritrocitarios (VCM y HbCM),
- Establecer el grado de hemólisis de los pacientes pediátricos diagnosticados con talasemia por medio de la medición de los niveles de DHL, bilirrubina indirecta y reticulocitos.
- Establecer el grado de sobrecarga de hierro de los pacientes pediátricos diagnosticados con talasemia menor por medio de la medición de los niveles de hierro sérico, transferrina y ferritina.

## HIPÓTESIS

- Los pacientes pediátricos diagnosticados con talasemia menor presentarán alteraciones en la función renal, entre ellas incremento en los niveles de calcio urinario y de ácido úrico, así como proteinuria y disminución en el filtrado glomerular.
- Los pacientes pediátricos con talasemia menor presentarán alteraciones en los lípidos séricos, con hipocolesterolemia y disminución en los niveles de triglicéridos.
- Los pacientes pediátricos con talasemia menor presentarán las características hematológicas esperadas, disminución del nivel de hemoglobina, del hematocrito y del volumen corpuscular medio.
- Los pacientes pediátricos con talasemia menor presentarán alteraciones leves en el metabolismo del hierro, presentando incremento en los niveles de hierro sérico y de transferrina, incremento en los niveles de lactato deshidrogenasa, bilirrubina indirecta y reticulocitos, éstos últimos como indicadores de hemólisis.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La talasemia es una enfermedad caracterizada por anemia crónica debida a hemólisis, la cual se produce en forma secundaria a una deficiente síntesis de hemoglobina. El espectro de la enfermedad es muy variable, desde formas asintomáticas leves hasta muy severas que requieren de transfusiones crónicas, lo que conlleva a las complicaciones debidas a la sobrecarga de hierro como: disfunción miocárdica, alteraciones en la función hepática, disfunción hormonal, principalmente en tiroides y paratiroides, osteopenia, osteoporosis, y alteraciones en la función renal.

Se han realizado estudios en pacientes con talasemia mayor, con requerimientos altos de transfusiones, en quienes se han visto las alteraciones previamente mencionadas, sin embargo en los pacientes con talasemia menor, la cual es prácticamente asintomática, los estudios son limitados, asimismo, en el Hospital Central Sur, no existe un registro adecuado de los pacientes con este diagnóstico, ni se han llevado a cabo estudios para evaluar las funciones que se ven afectadas.

Por lo anterior este trabajo expondrá:

- ¿Cuál es la prevalencia de la talasemia menor en pacientes pediátricos del HCSAE?
- ¿Existe alteración en la función renal en los pacientes pediátricos diagnosticados con talasemia menor?
- ¿Existe alteración en los niveles de colesterol y triglicéridos en los pacientes pediátricos diagnosticados con talasemia menor?

## JUSTIFICACIÓN

La talasemia es una enfermedad frecuente en determinadas zonas geográficas, en México no se conoce la prevalencia aunque existen estudios que han determinado que no es una enfermedad infrecuente y debe ser considerada en el diagnóstico diferencial de toda anemia microcítica e hipocrómica. Se han realizado numerosos estudios sobre la fisiopatología, biología molecular y tratamiento en lo referente a la talasemia mayor, ya que ésta es la que produce mayor sintomatología y por lo tanto complicaciones en los pacientes. En el caso de la talasemia menor, son pacientes que cursan de manera asintomática, por lo que se piensa en un consenso general, que no presentan complicaciones clínicas, el número de estudios en este tipo de pacientes es limitado y por tanto se desconoce si la talasemia menor tiene repercusiones a nivel clínico. Este estudio se realizará en pacientes diagnosticados con talasemia menor en lo referente a la función renal, ya que en estudios previos en adultos se han observado alteraciones en la misma. También se definirá el patrón de lípidos ya que se ha observado que la talasemia menor es un factor protector de la aterosclerosis debido a que los pacientes presentan hipocolesterolemia, sin embargo no se han realizado estudios en pacientes pediátricos a nivel mundial.

## METODOLOGÍA

### DISEÑO DEL ESTUDIO.

Por el número de grupos	:	Comparativo
Por el número de mediciones de las variables	:	Transversal
Por el tiempo de obtención de datos	:	Prospectivo
Por la ausencia de manipulación de las variables	:	Observacional

El estudio se llevó a cabo de enero a junio 2005, en pacientes pediátricos (edades entre 4 a 19 años), diagnosticados con talasemia menor en el Hospital Central Sur de Alta Especialidad de Petróleos Mexicanos, los cuales se identificaron por medio de los registros de electroforesis de hemoglobina; se consideró positivo si se obtenía un valor superior al 2% de Hb Fetal <sup>(27)</sup>.

### CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

- Pacientes pediátricos (4 - 19 años de edad).
- Derechohabientes del servicio médico de Pemex.
- Presencia de anemia microcítica, hipocrómica, con un VCM menor a 80.
- Diagnosticados con talasemia menor por medio de electroforesis de Hb Fetal con valor >2%.
- Acepten participar en el estudio.

### CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

- Pacientes menores de cuatro años de edad y mayores de 18 años.
- Que no acepten participar en el estudio.
- Sin diagnóstico específico de talasemia menor.

### CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.

- Pacientes cuyos registros no se logren completar.
- Solicitud de retirarse del estudio.

Se realizó un cuestionario a los pacientes y en su caso a sus tutores donde se recabaron datos generales (edad al diagnóstico, edad actual, peso, talla, tratamientos previos, transfusiones), se revisaron los expedientes de los pacientes y se consignaron los siguientes datos: nivel de hemoglobina al diagnóstico, hematocrito, volumen corpuscular medio, hemoglobina corpuscular media, ancho de distribución eritrocitaria, en caso de contar con laboratorios como niveles de colesterol y triglicéridos, pruebas de funcionamiento hepático y de función renal. Se solicitó a los pacientes realizaran una recolección de orina de 24 horas, posteriormente se tomaron muestras sanguíneas en ayuno para determinar biometría hemática, química sanguínea, pruebas de funcionamiento hepático, electrolitos séricos, colesterol, triglicéridos, perfil de hierro, depuración de creatinina de 24 horas, albuminuria en orina de 24 horas, electrolitos urinarios (sodio, potasio, cloro, magnesio, calcio, fósforo y ácido úrico) y proteinuria en orina de 24 horas; por medio de fórmulas estandarizadas se determinó la depuración de creatinina, la fracción de excreción de sodio, potasio, cloro, calcio, magnesio, fósforo y ácido úrico, así como el gradiente transtubular de potasio.

Los valores generados se compararon con resultados obtenidos en pacientes sanos, sin patología renal previa, de la misma edad y sexo.

#### **ANÁLISIS ESTADÍSTICO.**

Todos los análisis estadísticos se realizaron por medio del software SPSS versión 13. Las estadísticas descriptivas se muestran como un promedio aritmético y la desviación estándar ( $\pm$ SD); se compararon los promedios de ambos grupos por medio de la prueba de t student. Se determinó el valor de  $p < 0.05$  para considerar significativa la diferencia entre ambos grupos.

## RESULTADOS.

Se incluyeron 18 pacientes diagnosticados con talasemia menor, 13 hombres (69%) y 5 mujeres (31%), el promedio de hemoglobina fetal fue de  $4.79 \pm 2.5$  g/dl, se estudiaron 18 pacientes sanos, pareados por edad y sexo. En la tabla I se muestran las características de los pacientes al momento del diagnóstico de la talasemia menor.

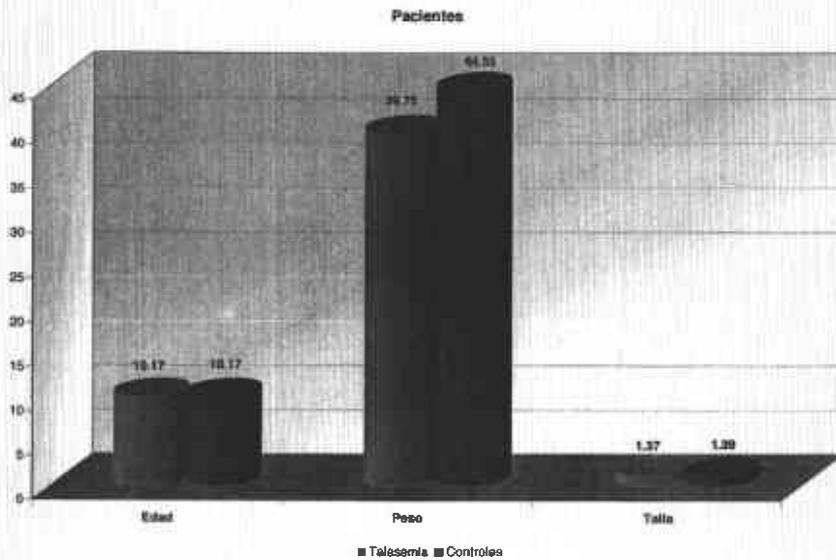
**TABLA I.** Características de los pacientes al momento del diagnóstico

Edad	$6.77 \pm 5.18$ años
Hemoglobina	$11.12 \pm 2.3$ gr/dl
Hematocrito	$33.8 \pm 6.8$ %
VCM	$66.08 \pm 14.9$ fL
HbCM	$24.08 \pm 5.4$ pg
ADE	$17 \pm 3$ %
Plaquetas	$319 \pm 116$ $10^3/\mu$ l
Creatinina	$0.7 \pm 0.32$ mg/dl
Hierro	$61.8 \pm 57.2$ $\mu$ /dl
Colesterol	$150.6 \pm 28.9$ mg/dl
Triglicéridos	$145.7 \pm 82.6$ mg/dl

VCM: Volumen corpuscular medio, HbCM: Hemoglobina corpuscular media, ADE: Ancho de distribución eritrocitaria.

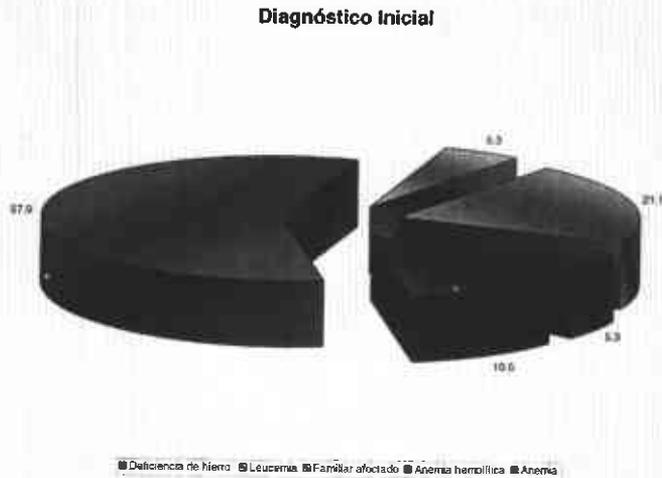
No hubo diferencias en cuanto a la edad entre ambos grupos, (pacientes  $10.16 \pm 5.6$  vs controles  $10.17 \pm 5.4$  años  $p=1.000$ ). Se observaron diferencias aunque no significativamente estadísticas en cuanto al peso (pacientes  $39.75 \pm 22.08$  vs controles  $44.5 \pm 23.4$  Kg  $p=0.490$ ), no se observaron casos de sobrepeso de acuerdo a las tablas estandarizadas de peso de acuerdo a la edad y no se encontraron diferencias en la talla, (pacientes  $1.36 \pm 0.3$  vs controles  $1.39 \pm 0.29$  mts  $p=0.802$ ). Ninguno de los pacientes contaba con estudios previos de función renal. Durante el estudio no se perdieron pacientes, ya que todos completaron los estudios.

**Gráfica I.** Comparación de edad, peso y talla entre pacientes y controles



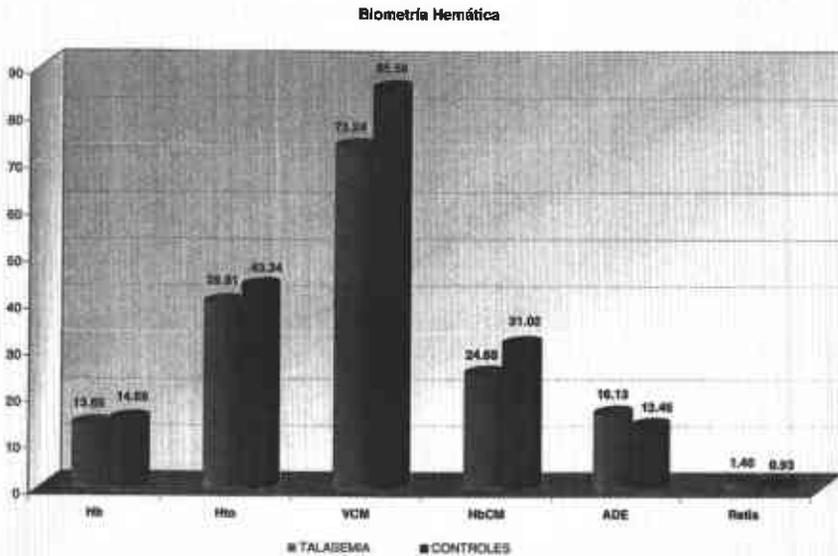
El promedio de la edad al diagnóstico de los pacientes fue de  $6.7 \pm 5.1$  años, se dio el diagnóstico inicial de deficiencia de hierro en 10 pacientes (57.9%), leucemia en 1 (5.3%), anemia hemolítica en 1 (5.3%), anemia no especificada en 2 (10.5%) y el diagnóstico sospechado por un familiar afectado en 4 pacientes (21%).

**GRAFICA II.** Diagnóstico inicial de los pacientes con talasemia



En la gráfica III se muestran los resultados de la biometría hemática. No hubo diferencias entre los niveles de hemoglobina, (pacientes  $13.65 \pm 2.3$  vs controles  $14.68 \pm 2.44$  gr/dl  $p=0.173$ ), ni en el hematocrito (pacientes  $39.8 \pm 5.4$  vs controles  $43.34 \pm 7.92$  %  $p=0.083$ ), como era esperado por la patología de base se encontró disminución importante en el volumen corpuscular medio y en la hemoglobina corpuscular media, (VCM  $73.23 \pm 8.56$  vs controles  $85.58 \pm 2.23$  f/L  $p=0.000$ ) así como un aumento en el ancho de distribución eritrocitaria (pacientes  $16.13 \pm 3.48$  vs controles  $13.46 \pm 1.64$  %  $p=0.003$ ). No hubo diferencia en la cuenta de reticulocitos.

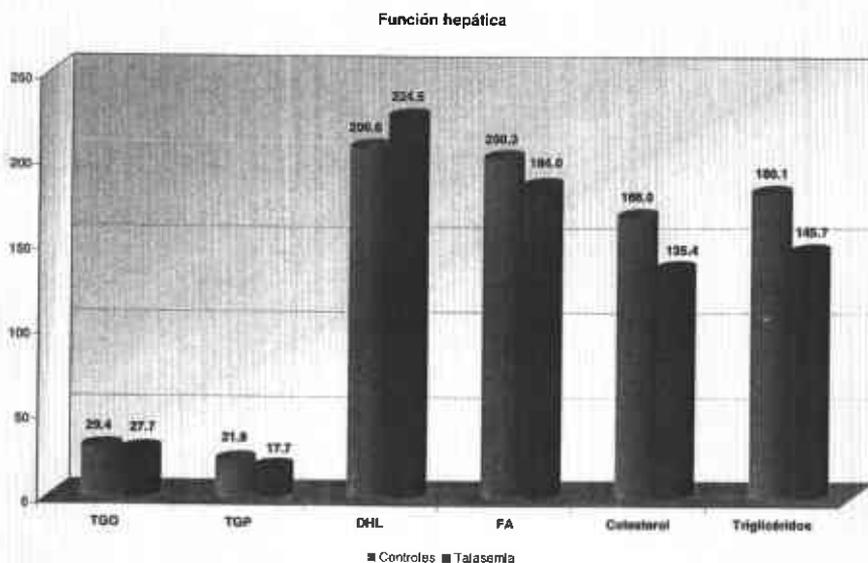
**GRAFICA III.** Comparación de los valores de la biometría hemática



No se encontraron diferencias significativas entre las pruebas de funcionamiento hepático (transaminasas, proteínas, albúmina, bilirrubinas), únicamente un incremento no significativo en las cifras de deshidrogenasa láctica ( $224.5 \pm 62.4$  vs controles  $206.56 \pm 30.02$  U/l  $p=0.307$ ), lo que refleja la hemólisis crónica de los pacientes con talasemia.

Como se ha reportado en estudios previos, los pacientes con talasemia cursan con disminución en los niveles de colesterol, considerándose la talasemia un factor protector para la aterosclerosis, lo cual se corroboró en este estudio, en la gráfica IV se muestra una disminución de los niveles de colesterol (pacientes  $135.44 \pm 27.98$  vs controles  $166.1 \pm 28$  mg/dl  $p=0.004$ ), en estudios previos no se habían reportado alteraciones en los niveles de triglicéridos, nuestros pacientes también presentaron disminución en los niveles de triglicéridos aunque no fue una diferencia estadísticamente significativa (pacientes  $145.66 \pm 57.89$  vs controles  $180.06 \pm 37.05$  mg/dl  $p=0.067$ ).

**GRAFICA IV.** Comparación de las pruebas de función hepática y de los niveles de colesterol y triglicéridos



No hubo diferencias entre los electrolitos séricos, excepto en la concentración sérica de calcio, siendo mayor en el grupo de pacientes ( $p=0.006$ ), en el resto de los valores como la osmolaridad sérica calculada, los niveles de creatinina, urea, nitrógeno ureico y glucosa no se observaron diferencias. En la Tabla II se comparan los valores entre los pacientes y el grupo control.

**Tabla II.** Comparación de los niveles de electrolitos séricos y la química sanguínea

Parámetro	Pacientes	Controles	p*
Creatinina (mg/dl)	0.73±0.25	0.66±0.34	0.500
Urea (mg/dl)	24.51±6.48	23.81±9.15	0.801
BUN (mg/dl)	13.05±4.7	15.94±10.30	0.301
Glucosa (mg/dl)	84.33±15.65	87.56±22.03	0.591
Sodio (mmol/L)	138.22±1.86	139.28±3.66	0.366
Potasio (mmol/L)	4.26±0.49	4.4±0.54	0.445
Cloro (mmol/L)	104.88±2.52	104.72±3.32	0.876
Calcio (mg/dl)	10.16±0.74	9.29±0.88	0.006
Magnesio (mg/dl)	2.08±0.28	2.13±0.22	0.674
Fósforo (mg/dl)	4.16±0.69	4.09±0.67	0.697
Acido úrico (mg/dl)	4.97±1.46	4.69±1.76	0.541

\* Prueba t de student

Se observó una ligera disminución en la depuración de creatinina (pacientes 125.07±25.13 vs controles 119.12±27.87 ml/min p=0.000), siendo más acentuada en la depuración calculada por medio de la fórmula de Cockcroft (pacientes 96.07±33.2 vs controles 121.69±19.45 ml/min p=0.000). En la gráfica VI se comparan los valores de la química sanguínea y la depuración de creatinina entre los pacientes y los controles.

---

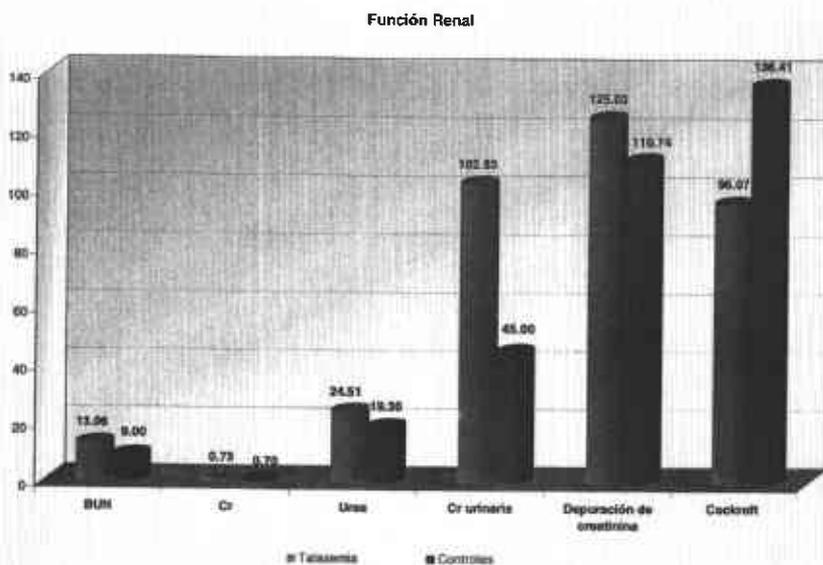
Fórmula para el cálculo de la depuración de creatinina por medio de la fórmula de Cockcroft

$$\frac{140 - \text{edad (años)} \times \text{Peso (Kg)}}{\text{Creatinina plasmática} \times 72 \text{ (85 en mujeres)}}$$

Fórmula para el cálculo de la depuración de creatinina corregida

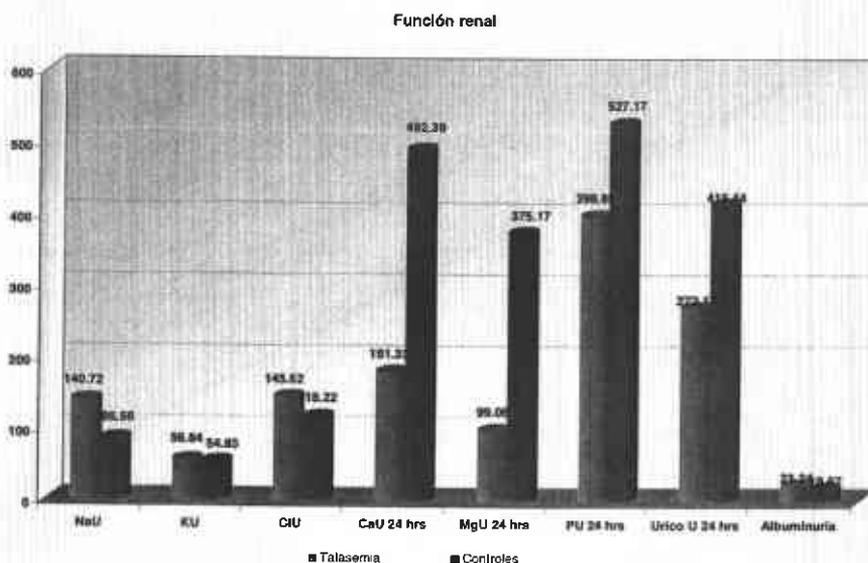
$$\frac{\text{Creatinina urinaria}}{\text{Creatinina plasmática}} \times \frac{\text{Volumen urinario}}{1440} \times \frac{1.73}{\text{Superficie corporal}}$$

**GRAFICA V.** Comparación de la función renal



Se observó un incremento significativo en la excreción urinaria de sodio (pacientes  $140.72 \pm 64.98$  vs controles  $86.56 \pm 40.63$   $p=0.001$ ), no así en la excreción de potasio. También se encontró una disminución significativa en la excreción urinaria de calcio (pacientes  $181.33 \pm 203.48$  vs controles  $492.39 \pm 191.69$   $p=0.000$ ), sin embargo al reajustar la excreción por kilo por hora no se encontraron diferencias (pacientes  $0.29 \pm 0.55$  vs controles  $0.56 \pm 0.29$  mg/Kg/hr  $p=0.662$ ), también se observó disminución en la excreción de fósforo aunque no significativa (pacientes  $398.88 \pm 319.73$  vs controles  $527.17 \pm 180.37$   $p=0.128$ ), en la excreción de magnesio (pacientes  $99.05 \pm 76.04$  vs controles  $375.17 \pm 197.77$   $p=0.000$ ) y en la excreción de ácido úrico (pacientes  $272.16 \pm 174.27$  vs controles  $415.44 \pm 156.16$   $p=0.010$ ). No hubo diferencias en los niveles de albuminuria.

**GRAFICA VI.** Comparación en la excreción de los diferentes electrolitos en orina de 24 horas



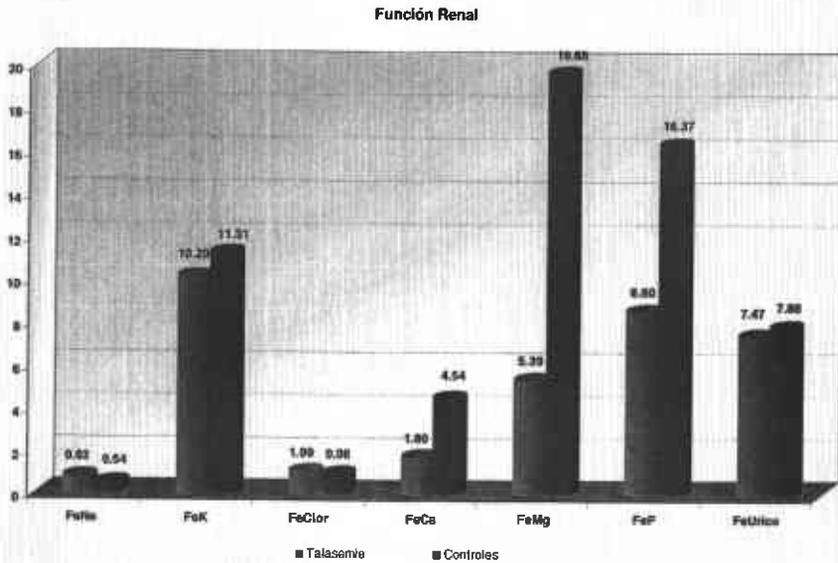
Al realizar los cálculos para ajustar la excreción urinaria de electrolitos por medio de fórmulas estandarizadas no se encontraron diferencias en la excreción fraccionada de potasio, cloro y ácido úrico, al contrario de lo observado en la excreción fraccionada de sodio (pacientes  $0.82 \pm 0.54$  vs controles  $0.54 \pm 0.28$  %  $p=0.380$ ) y una disminución en la excreción de calcio (pacientes  $1.79 \pm 1.74$  vs controles  $4.54 \pm 4.61$  %  $p=0.380$ ), en la excreción de magnesio (pacientes  $5.38 \pm 4.55$  vs controles  $19.68 \pm 16.33$  %  $p=0.003$ ) y en la de fósforo (pacientes  $8.6 \pm 5.5$  vs controles  $16.37 \pm 13.06$  %  $p=0.440$ ).

---

Fórmula para el cálculo de la excreción fraccionada de los electrolitos

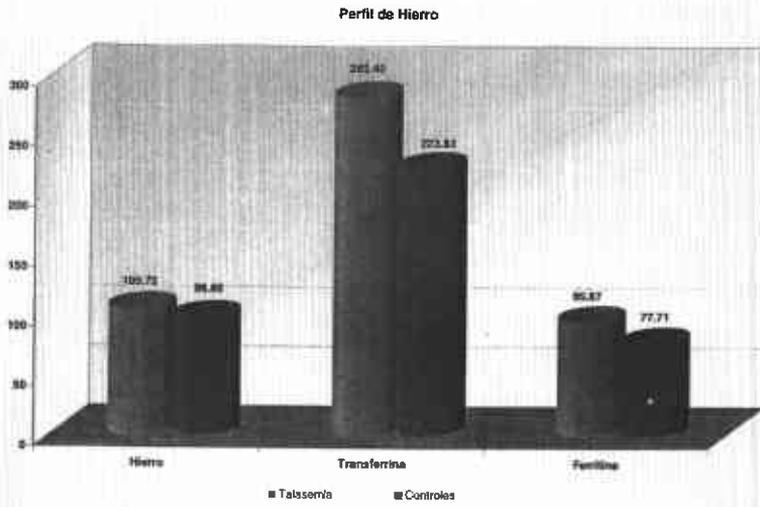
$$\frac{\text{Electrolito}_{\text{urinario}}}{\text{Electrolito}_{\text{plasmático}}} \times \frac{\text{Creatinina}_{\text{sérica}}}{\text{Creatinina}_{\text{urinaria}}}$$

**GRAFICA VII.** Comparación de la excreción fraccionada de los electrolitos séricos



En cuanto a los niveles de hierro, no se observaron diferencias, (pacientes  $105.7 \pm 50.19$  vs controles  $98.89 \pm 52.99$   $\mu\text{g/dl}$   $p=0.664$ ), aunque si se determinó un aumento en los niveles de transferrina (pacientes  $282.4 \pm 37.52$  vs controles  $223.83 \pm 45.92$   $\text{mg/ml}$   $p=0.000$ ) y ferritina (pacientes  $95.87 \pm 39.2$  vs controles  $77.71 \pm 34.8$   $\text{ng/dl}$   $p=0.190$ ).

**GRAFICA VIII. Comparación del perfil de hierro**



## DISCUSIÓN.

Las talasemias son el resultado de una deficiente producción de una o más cadenas polipeptídicas de globina, considerándose el desorden genético más frecuente a nivel mundial. La prevalencia de la talasemia en México no se conoce pero los estudios realizados anteriormente demuestran que no es una enfermedad infrecuente. En el caso del HCSAE se desconoce la prevalencia, ya que la determinación de la electroforesis de hemoglobina no es un estudio que se solicite de rutina en los pacientes que se presentan con anemia microcítica hipocrómica, como demuestra el hecho que a la mitad de nuestros pacientes se les dio el diagnóstico inicial de deficiencia de hierro, por lo que es necesario en todo paciente con este tipo de anemia, que no responde a un tratamiento adecuado con hierro, investigar la causa de la anemia y entre los diagnósticos diferenciales incluir la talasemia.

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad son muy variables, desde formas severas con requerimientos altos de transfusiones hasta asintomáticos, diagnosticados en forma incidental por estudios de laboratorio de rutina. Se han realizado numerosos estudios en pacientes con talasemia mayor para determinar complicaciones tanto a nivel neurológico, cardíaco, pulmonar, renal, del metabolismo mineral y de los lípidos, reportando alteraciones en todos estos niveles; en contraste, se ha considerado que los pacientes con talasemia menor son asintomáticos y sin repercusión clínica a largo plazo, por lo que los estudios en este tipo de pacientes son escasos. En la década de los 50's iniciaron los estudios en pacientes con talasemia menor, publicados como reportes de casos, describiéndose en forma ocasional algunas complicaciones asociadas a nivel ocular y esquelético, sin embargo es hasta los 90's que se inician estudios con grupos de pacientes con talasemia menor, buscando alteraciones en otras áreas. En los reportes registrados en cuanto al metabolismo mineral no se encontraron diferencias en la densidad ósea en los niños con talasemia menor comparados con niños sanos <sup>(10)</sup>, en nuestros pacientes no realizamos estudios a este nivel. Los niveles de calcio se reportaron discretamente más elevados y se observó una disminución de la excreción urinaria de calcio, contrario a lo reportado en un estudio previo donde se encontró un aumento significativo en la excreción de calcio y asociado a esto disminución en la densidad ósea.

En cuanto a las alteraciones en el crecimiento de los niños con esta enfermedad se ha realizado un único estudio, reportando una mayor prevalencia de talla baja en los pacientes con talasemia menor; comparando con nuestros resultados no hallamos pacientes con talla baja ni diferencias en la talla comparada con el grupo control, pero sí observamos una disminución del peso aunque no significativa en comparación con pacientes de la misma edad y sexo; no existe una teoría en cuanto a la fisiopatología de la talla baja en los pacientes con talasemia menor <sup>(23)</sup>.

Se publicó un estudio en lo referente a la mayor prevalencia observada de talasemia menor en pacientes diagnosticados previamente con asma, concluyendo la necesidad de investigar la presencia de talasemia en aquellos pacientes con cuadros alérgicos y anemia microcítica hipocrómica, sugiriendo que las alteraciones a nivel hemorreológico y la mayor rigidez de los eritrocitos de los pacientes talasémicos pueden causar alteraciones en la circulación bronquial y en la hiperreactividad bronquial e influir en la mayor prevalencia de desórdenes alérgicos que se observó en esta población; en nuestro estudio la muestra de pacientes fue pequeña, por lo que no fue posible determinar la prevalencia de desórdenes alérgicos, además, existe el sesgo en el grupo control con el que se comparó a nuestra población ya que fueron niños sanos sin ningún padecimiento de base, pero sí observamos que algunos de los pacientes presentaban como antecedentes infecciones de vías aéreas de repetición, dermatitis atópica severa, rinitis alérgica, otitis de repetición y sinusitis, lo que se relaciona con los hallazgos referidos en este estudio <sup>(29)</sup>.

Se ha iniciado el estudio de grupos de pacientes con talasemia menor, sin embargo aún falta por definir la fisiopatología de las alteraciones a diferentes niveles que se han observado, en el caso de la talasemia mayor se sabe que los altos requerimientos de transfusiones conllevan a una sobrecarga de hierro y depósito del mismo en diferentes órganos y tejidos, con disfunción orgánica a diferentes niveles, existe un pequeño grupo de pacientes que a pesar de un tratamiento quelante de hierro adecuado presentan algunas de las complicaciones de los pacientes no tratados, lo mismo se observa en los pacientes con talasemia menor quienes al no requerir transfusiones, no cursan con sobrecarga de hierro, lo que ha derivado en la suposición de otros mecanismos involucrados en la fisiopatología de las complicaciones que presentan los pacientes.

Se han involucrado el grado de anemia y la hemólisis así como las alteraciones a nivel hemorreológico, tanto a nivel de la deformabilidad de los eritrocitos y de la viscosidad de la superficie de membrana con la que cursan los pacientes con talasemia menor, lo que se ha supuesto contribuye a algunas de las alteraciones que presentan los pacientes <sup>(30, 38)</sup>.

Se ha determinado en estudios previos la talasemia como un factor protector de la enfermedad coronaria, ya que cursan con hipocolesterolemia, se sugiere que la eritropoyesis elevada y el incremento de la captación del colesterol LDL por macrófagos del sistema reticuloendotelial son los principales determinantes de la disminución de los niveles de colesterol <sup>(21)</sup>, en nuestros pacientes se observa una disminución significativa en los niveles de colesterol, lo que confirma los hallazgos de estudios previos, debido al tamaño de la muestra no fue posible determinar si existe una correlación con los niveles de hemoglobina. A diferencia de los hallazgos publicados en otros estudios también observamos una disminución en los niveles séricos de triglicéridos, sin embargo no se recabaron datos en cuanto a los hábitos dietéticos de los pacientes, lo que pudo influir en los niveles del perfil de lípidos.

En cuanto a la función renal se han observado alteraciones importantes, tanto a nivel glomerular como tubular, se ha reportado en el caso de la talasemia mayor, eritrocituria, aminoaciduria y disminución de la osmolaridad urinaria, encontrando una correlación entre el grado de anemia y la severidad del daño renal. Sólo se ha realizado un estudio en pacientes adolescentes con talasemia menor donde se reportó un incremento en la excreción de sodio, calcio y ácido úrico, y en casos aislados hipofosfatemia e hipomagnesemia con pérdidas renales de magnesio y fósforo <sup>(4)</sup>. No hay estudios en la población pediátrica, por lo que no se ha determinado si las alteraciones en la función renal están presentes desde el inicio de la enfermedad o si son progresivas.

En nuestro estudio encontramos 18 pacientes pediátricos con talasemia menor diagnosticados por medio de electroforesis de hemoglobina, con un nivel de hemoglobina fetal igual o mayor al 2%, no se cuenta con estudios a nivel molecular para determinar el tipo de talasemia, por lo que se excluyeron pacientes con diagnóstico dudoso, con volúmenes normales en la biometría hemática o con electroforesis de hemoglobina normal y alteraciones en la biometría hemática, el diagnóstico se basó en características clínicas y de laboratorio compatibles con talasemia.

Observamos al contrario del estudio mencionado una disminución en la excreción de calcio en comparación con el grupo control, no detectamos casos de hipercalcemia, por lo que se no se indicaron estudios adicionales, también se halló un incremento en la excreción de sodio y cloro, lo que se relaciona con una disfunción tubular, sin embargo, al realizar los cálculos para la excreción fraccionada de sodio y cloro no se encontraron diferencias con el grupo control, se observó también una disminución en la excreción de magnesio, ácido úrico y fósforo, al contrario de lo que se había especificado en estudios previos, por lo que será importante seguir a los pacientes con talasemia menor por la posibilidad que posteriormente desarrollen hipercalcemia y alteraciones en el metabolismo del calcio. No se observaron diferencias en cuanto al pH urinario, sin encontrar datos sugerentes de acidosis tubular, ni en cuanto a la densidad urinaria, aunque esta es variable debido a factores que no se controlaron en el estudio como la ingesta de agua.

Como se mencionó, la fisiopatología no ha sido estudiada, tanto los cambios a nivel de la membrana del eritrocito como el grado de anemia pueden estar involucrados. Las alteraciones en la función celular pueden ser debidas a una disminución en la entrega de oxígeno, los estudios experimentales han establecido que la anemia, aún en condiciones de flujo normal pueden producir hipoxia renal <sup>(4)</sup>, más aún estudios en animales han demostrado que en condiciones de anemia el daño renal se produce en el túbulo proximal; finalmente se han demostrado alteraciones renales similares en pacientes con anemia por deficiencia de hierro <sup>(4)</sup>.

Otro factor a considerar es la liberación de toxinas por la hemólisis, las cuales pueden causar disfunción tubular, en este estudio no pudimos correlacionar el grado de anemia con el grado de disfunción, a pesar de que los hallazgos no corroboran los resultados de estudios previos, sin embargo al tratarse de pacientes pediátricos debemos considerar el tiempo de exposición de las células renales tanto a la hipoxia como a las toxinas secundarias a la hemólisis, por lo que se debe dar seguimiento a largo plazo por la posibilidad de que la disfunción tubular se acentúe posteriormente.

En cuanto al nivel de hierro, se observó en nuestros pacientes que los niveles de hierro no fueron diferentes en comparación al grupo control, tampoco se detectaron casos de déficit de hierro ya que en ocasiones se asocia la talasemia con la deficiencia de hierro; se encontró un aumento en los niveles de transferrina y ferritina, los cuales son datos compatibles con un incremento del hierro corporal.

No hubo diferencias en otros parámetros de la biometría hemática, de los niveles de electrolitos séricos ni de ácido úrico. No encontramos diferencias significativas en los niveles de pruebas de funcionamiento hepático, las transaminasas fueron normales en todos los pacientes, excepto un incremento en la lactato deshidrogenasa en el grupo de pacientes, sin ser significativo, lo que correlaciona con la hemólisis crónica que presentan estos pacientes.

El diagnóstico de talasemia debe ser considerado en cualquier anemia de tipo microcítica hipocrómica, aunque en nuestro país la principal causa de este tipo de anemia es la deficiencia de hierro, lo que se corrobora en nuestros pacientes, a quienes en más de la mitad de los casos se les dio inicialmente el diagnóstico de deficiencia de hierro y se inició tratamiento con hierro oral, sin una adecuada respuesta. La muestra de nuestro estudio es pequeña, sin embargo es el primero realizado en población pediátrica con talasemia menor, se observan alteraciones renales, sin repercusión clínica ni metabólica, por lo que son necesarios más estudios con este tipo de pacientes y seguimiento a largo plazo.

## **CONCLUSIONES.**

La talasemia es una anemia microcítica hipocrómica, la cual debe ser considerada en el diagnóstico diferencial de los pacientes con este tipo de anemia, sobre todo si no se observa una respuesta al tratamiento inicial con hierro. La talasemia menor aunque asintomática no se ha estudiado en forma completa por lo que aún no se sabe el tipo de complicaciones que a largo plazo pueda presentar, se ha informado de alteraciones inespecíficas a nivel renal, incremento en la prevalencia de enfermedades alérgicas, alteraciones oculares y esqueléticas, por lo que es importante continuar con los estudios en este tipo de pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA.

1. American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition. *Pediatrics* 1998; 101(1): 141-147.
2. Arora M, Chandra J, Suri JC, Narayan S Dutta AK. Pulmonary Function Tests In Beta Thalassemia. *Indian J Pediatr* 2001; 68(3): 239-242.
3. Behrman R, Kliegman R. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 2000, 16 edición. Saunders company.
4. Cetil T, Oktenli C, Ozgurtas T, Yenicesu M. Renal tubular dysfunction in  $\beta$ -thalassemia minor. *Am J Kidney Dis* 2003 ; 42(6) : 1164-8.
5. Clarke GM, Higgins TN. Laboratory Investigation of Hemoglobinopathies and Thalassemias: Review and Update. *Clin Chem* 2000; 46 (8): 1284- 1290.
6. Cunningham M, Macklin E. Complications of  $\beta$ -thalassemia mayor in North America. *Blood* 2004; 104: 34 - 39.
7. DeStefano F, Berg RL. Determinants of serum lipid and lipoprotein concentrations in children. *Epidemiology* 1995; 6(4): 446.9
8. Garner Ch, Dew TK, Sherwood R, Rees D, Thein SL. Heterocellular hereditary persistence of fetal haemoglobin affects the haematological parameters of  $\beta$ -thalassaemia trait. *Br J Haem* 2003; 123: 353-358.
9. Gordillo G, Exeni R. *Nefrología Pediátrica*. 2003, segunda edición. Elsevier Science.
10. Greep N, Anderson AL. Thalassemia minor: a risk factor for osteoporosis? *Bone Miner* 1992; 16 (1): 63-72.
11. Hahalis G, Manolis A. Right ventricular diastolic function in beta-thalassemia major: Echocardiographic and clinical correlates. *Am Heart J* 2001; 141(3): 428-34
12. Hermiston ML, Mentzer W. A Practical Approach to the Evaluation of the Anemic Child. *Pediatr Clin N Am* 2002; 49(5): 877-892.
13. Keens TG, Oneal MH. Pulmonary function abnormalities in thalassemia patients on a hypertransfusion programme. *Pediatr* 1980; 65: 1013-1017

14. Kiss T, Mahmoud A. An Algorithm to Aid in the Investigation of Thalassemia Trait in Multicultural Populations. *Arch Pathol Lab Med* 2002; 124: 1320-1323.
15. Lanzkowsky P. *Manual of Pediatric Hematology and Oncology*. 2000, 3era edición. Academia Press.
16. Livrea M, Tesoriere A. Oxidative Modification of Low – Density Lipoprotein and Atherogenetic Risk in  $\beta$  Thalassemia. *Blood* 1998; 92(10): 3936 – 3942.
17. Lo L. Thalassemia: current approach to an old disease. *Pediatric Clin North Am* 2002; 49(6): 1165-9.
18. Mahachoklertwattana P, Chuansumrit A, Choubtum L. Bone mineral density in children and young adults with beta-thalassemia trait. *Pediatr Endocrinol Metab* 2002; 15(9): 1531-1535.
19. Mahachoklertwattana P, Sirikulchayanonta V. Bone Histomorphometry in Children and Adolescents with  $\beta$ -Thalassemia Disease: Iron-Associated Focal Osteomalacia. *J Clin Endocrinology Metabolism* 2003; 88(8): 3966-72.
20. Maioli M, Cuccuru GB. Plasma lipids and lipoprotein pattern in beta-thalassemia major. *Acta Haematol* 1984; 71: 106-109.
21. Maioli M, Pettinato S. Plasma lipids in beta-thalassemia minor. *Atherosclerosis* 1989; 75: 245-251.
22. Manno CS, Jessup M. Hemoglobinopathies: an opportunity to study cardiac disease. *Am J Med* 2001; 111(5): 407-8
23. Mehran K, Hamd-Allah K. Short stature in beta-thalassemia minor subjects. *Med Sci Monit*. 2004; 10(11):CR603-605.
24. Misra A. Risk factors for atherosclerosis in young individuals. *J Cardiovasc Risk*. 2000; 7(3): 215-229.
25. Modell B, Khan M, Darlison M. Survival in  $\beta$ -thalassaemia major in the UK: data from the UK Thalassaemia Register. *Lancet* 2000; 355: 2051-2052
26. Namazi MR. Minor thalassemia as a protective factor against cerebrovascular accidents. *Med Hypotheses* 2002; 59(3): 361-362.
27. Nathan DG, Orkin SH. *Oski's Hematology of Infancy and Childhood*. 1998, 5ª edición. Saunders company.
28. Olivieri NF. The  $\beta$  - Thalassemias. *NEJM* 2004; 341 (2): 99-109.
29. Palma-Carlos AG, Palma-Carlos ML. "Minor" hemoglobinopathies: a risk factor for asthma. *Allerg Immunol*. 2005; 37(5):177-182.

30. Pérez S, Milani A. New evidence of red blood cell rheological disorders in beta-thalassaemia minor. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2004; 31(2):89-96.
31. Ruiz GJ, López B, Ruiz-Reyes G. Heterozygous  $\beta$ -Thalassemia: Not Infrequent in Mexico. *Arch Med Res* 2001; 32: 293-295.
32. Ruiz-Reyes G. Hemoglobinas anormales y talasemia en México. *Sangre* 1973; 18: 333-340
33. Ruiz-Reyes G. Hemoglobinas anormales y talasemias en la república mexicana. *Rev Invest Clin* 1998; 50: 163-170
34. Rund D, Rachmilewitz E. Pathophysiology of  $\alpha$  and  $\beta$  Thalassemia: Therapeutic Implications. *Semin Hematol* 2001; 38(4): 343-349
35. States LJ. Imaging of Metabolic Bone Disease and Marrow Disorders in Children. *Radiol Clin North Am* 2001; 39(4): 749-72
36. Sumboonnanonda A, Malasit P, Tanphaichitr VS, Sunthornchart S. Renal tubular function in  $\beta$ -thalassemia. *Pediatr Nephrol* 1998; 12: 280-283
37. U.S. Preventive Services Task Force, *Guidelines from Guide to clinical Preventive Services* (2nd edition) 1996. Screening for Hemoglobinopathies. 1996
38. Vaya A, Iborra J, Falco C. Rheological behaviour of red blood cells in beta and deltabeta thalassemia trait. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2003; 28(2):71-78.
39. Wonke B. Clinical Management of  $\beta$ -Thalassemia Major. *Semin Hematol* 2001; 38(4): 350-359
40. Zafeiriou DI, Athanasiou M. Hypoparathyroidism and intracranial calcifications in beta-thalassemia major. *J Pediatrics* 2001; 138(3): 411