

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA**

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

Unidad Médica de Alta Especialidad

Hospital de Pediatría

Centro Médico Nacional de Occidente



**Prevalencia y correlación clínico- diagnóstica de
anemias hemolíticas congénitas en la UMAE
Hospital de Pediatría CMNO**

**Protocolo de tesis para obtener el título de la Especialidad en
HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA
PRESENTA**

Dra. Karen Hildelisa Díaz Carrillo

DIRECTOR DE TESIS

Dr. José Luis Toro Castro

CO-DIRECTOR DE TESIS

Dr. Francisco Javier Perea Díaz

Guadalajara, Jalisco. Febrero 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

IDENTIFICACIÓN DE AUTORES

ALUMNO (A)

Dra. Karen Hildelisa Díaz Carrillo

Residente de Hematología Pediátrica
UMAE, Hospital de Pediatría, CMNO
Av. Belisario Domínguez No. 735 Col. Independencia.
CP 44340, Guadalajara, Jalisco.

Matricula: 98118698

Teléfono: 322-1520729

Correo electrónico: dra.karendiaz@gmail.com

DIRECTOR DE TESIS

Dr. José Luis Toro Castro

MNF Hematología Pediátrica
UMAE, Hospital de Pediatría, CMNO
Av. Belisario Domínguez No. 735 Col. Independencia.
CP 44340, Guadalajara, Jalisco.

Matricula: 99145247

Teléfono: 33 1485 5074

Correo: jlc@hotmail.com

CO-DIRECTOR DE TESIS

Dr. Francisco Javier Perea Díaz

Investigador asociado D
Centro de Investigación Biomédica de Occidente
Sierra Mojada No. 800 Col. Independencia
CP 44340, Guadalajara, Jalisco.

Matricula: 9825193

Teléfono: 3338222187

Correo: javier_perea_diaz@yahoo.com.mx, fjpgd1960@gmail.com

DEDICATORIAS

A mi hija Victoria Sofía, porque desde el momento en que llegó a mi vida, ha sido mi impulsor para seguir adelante, ser mejor persona y superarme en cada aspecto de mi vida. Por estar siempre conmigo incluso en la distancia y brindarme todo su amor y paciencia en cada sonrisa, abrazo y logro alcanzado.

A mi madre, María Elena Carrillo Escobedo, gracias por estar ahí en cada paso nuevo que doy, por apoyarme en cada una de las decisiones que he tomado para seguir adelante. Por demostrarme que aunque los días se pongan difíciles, siempre hay un motivo para seguir adelante y dar todo de mi.

A toda mi familia, por inculcarme valores, estar presente en cada proyecto nuevo. Gracias por impulsarme a superarme y ser cada día una mejor persona.

A mis amigos, porque a pesar de las distancias hemos estado juntos en esta travesía, creciendo juntos, compartiendo momentos especiales y siendo parte incluso de los más difíciles. Gracias por esta hermosa hermandad.

A mi amiga Nayely, quien ha estado presente desde el primer día que inició esta aventura, que comprende cada sonrisa, cada lágrima y cada logro. Quien me levantó cuando creí ya no poder más y quien está ahora junto a mi orgullosa de haberlo logrado juntas.

A mis profesores, los médicos que han participado activamente en mi formación como Hematóloga Pediatra. Que cada uno de ellos transmitió en mí sus conocimientos y ahora forman parte de la profesionalista que soy. Gracias por la paciencia, y por la dedicación en la enseñanza. De igual manera gracias porque además de mi formación, se preocuparon por mi bienestar como persona. Gracias por ser un impulso para seguir preparándome y llegar a ser una excelente Hematóloga Pediatra.

ÍNDICE

I.	Abreviaturas.....	5
II.	Resumen.....	6
III.	Marco teórico y antecedentes.....	8
IV.	Planteamiento del problema.....	19
V.	Justificación.....	20
VI.	Objetivos.....	21
VII.	Material y métodos.....	23
	a) Tipo de diseño	23
	b) Universo y lugar de trabajo	23
	c) Cálculo muestral	23
	d) Criterios de selección	23
	e) Variables de estudio	24
	f) Definición de variables	24
	g) Operacionalización de variables	25
	h) Desarrollo de estudio o procedimientos	31
	i) Procesamiento de datos y aspectos estadísticos	33
VIII.	Aspectos éticos.....	34
IX.	Recursos, financiamiento y factibilidad.....	37
X.	Resultados.....	39
XI.	Discusión.....	52
XII.	Conclusiones.....	57
XIII.	Referencias bibliográficas.....	58
XIV.	Anexos	
	1. Hoja de recolección de datos.....	61
	2. Carta de dispensa de consentimiento informado.....	62
	3. Carta de confidencialidad.....	63
	4. Dictamen de aprobado.....	64

ABREVIATURAS

CHCM: Concentración de hemoglobina corpuscular media

EH: Esferocitosis hereditaria

G6PD: Glucosa 6 fosfato deshidrogenasa

Hb: Hemoglobina

HbA₂: Hemoglobina A₂

HCM: Hemoglobina corpuscular media

HbF: Hemoglobina fetal

HbS: Hemoglobina S

Hto: Hematocrito

H₂O₂: Peróxido de hidrogeno

NADPH: Nicotinamida adenin dinucleótido fosfato reducido

OMS: Organización Mundial de la Salud

O²⁺: Iones de superóxido

VCM: Volumen corpuscular medio

I. RESUMEN

TITULO: PREVALENCIA Y CORRELACIÓN CLÍNICO- DIAGNÓSTICA DE ANEMIAS HEMOLÍTICAS CONGÉNITAS EN LA UMAE HOSPITAL DE PEDIATRÍA CMNO.

ANTECEDENTES: La anemia es la existencia de niveles de hemoglobina y/o hematocrito por debajo de dos desviaciones estándar de los valores de referencia correspondientes para la edad, sexo y medio ambiente. Las anemias hemolíticas se producen por una reducción de la vida media de los eritrocitos debida a destrucción eritrocitaria anormalmente elevada. Las causas congénitas derivan de alteraciones en estructuras o funciones propias del eritrocito y se clasifican de acuerdo al mecanismo causante de hemólisis en: trastornos de la membrana eritrocitaria, trastornos enzimáticos y trastornos en la hemoglobina. Los estudios bioquímicos y moleculares confirman el diagnóstico de los diferentes tipos de anemia hemolítica congénita.

OBJETIVO GENERAL: Estimar la prevalencia y correlación clínico- diagnóstica de anemias hemolíticas congénitas en la UMAE Hospital de Pediatría CMNO.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo en el que se incluyeron expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de anemia hemolítica congénita enviados al laboratorio de genética 2 del CIBO para su estudio y en seguimiento por Hematología Pediátrica de la UMAE Hospital de Pediatría CMNO. Posterior a la aprobación del presente estudio por los comités de ética e investigación correspondientes, se revisaron expedientes clínicos de todos los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, en un período de tiempo de enero del 2018 a diciembre del 2020. Se evaluaron los datos clínicos principales como grado de anemia inicial, eventos de crisis hemolítica así como requerimiento de transfusiones; así como resultados bioquímicos y moleculares obtenidos posterior a tamizaje para anemia hemolítica congénita. Una vez obtenidos los datos se procedió a realizar estadística descriptiva de la población estudiada para su posterior reporte.

RESULTADOS: En el presente estudio fueron incluidos 70 pacientes, el 42.9% del sexo femenino y 57.1% masculino. Se encontró una media de edad de 5.29 con un rango de 0.33-16 años. El principal motivo de envío a la consulta de Hematología pediátrica fue la presencia de anemia crónica en 67.1% de los pacientes. Solo 17% contaba con antecedente en familiar de primer grado con diagnóstico de anemia hemolítica congénita. Se clasificó a los pacientes en 4 grupos: deficiencia de G6PD en 14,3% (n=10), hemoglobinopatías (talasemias y variantes estructurales de hemoglobina) en el 28,6% (n=20), esferocitosis hereditaria 31,4% (n=22) y combinaciones de los grupos anteriormente mencionado en 25,7% (n=18).

CONCLUSIONES: La prevalencia de anemias hemolíticas congénitas fue de 0.51% por año, de las cuales la esferocitosis hereditaria tuvo mayor prevalencia presente el 31,4%, seguido de las beta talasemias, deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa y alfa talasemias presente en 15,7%, 8.5% y 1.4% respectivamente. Los hallazgos clínicos más frecuentemente encontrados fueron, anemia en el 67,1%, seguido de ictericia en 52,9% y hemolisis en 21,4%.

PALABRAS CLAVE: Anemia, hemolisis, ictericia, esferocitosis, talasemias.

II. MARCO TEÓRICO Y ANTECEDENTES

Se define anemia como la existencia de niveles de hemoglobina y/o hematocrito por debajo de los valores de referencia correspondientes para la edad, sexo y medio ambiente. El límite inferior de los intervalos de referencia corresponde al valor promedio menos dos desviaciones estándar.¹

En las anemias hemolíticas se produce una reducción de la vida media de los eritrocitos por destrucción eritrocitaria anormalmente elevada (hemólisis). De acuerdo a su etiología, las anemias hemolíticas se clasifican en congénitas y adquiridas.²

Anemias hemolíticas congénitas

Las causas congénitas o intrínsecas derivan de alteraciones en estructuras o funciones propias del eritrocito. Se clasifican de acuerdo al mecanismo causante de hemólisis:³

- Trastornos de la membrana eritrocitaria
- Trastornos enzimáticos
- Trastornos en la hemoglobina

ANEMIAS HEMOLÍTICAS CONGÉNITAS POR ALTERACIÓN DE LA MEMBRANA DEL ERITROCITO

La membrana del eritrocito está formada por una capa fosfolipídica y por una red de proteínas integrales y estructurales que constituyen el citoesqueleto. En la figura 1 se muestran las proteínas componentes de esa red proteica y sus interacciones principales.⁴

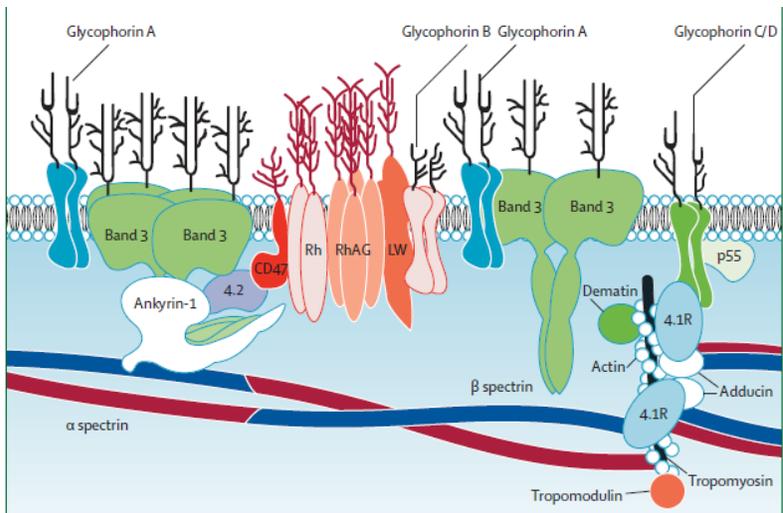


Figura 1.- Membrana eritrocitaria
 Imagen tomada de: Perrotta, S; et al.
Hereditary spherocytosis. Lancet
 2008;1411-26.

Los defectos en la composición proteínica de la membrana producen desacoplamiento entre la bicapa lipídica y el esqueleto, acarreado la pérdida de la forma del hematíe, se reduce su deformabilidad para el paso por aéreas de la microcirculación del bazo y una mayor permeabilidad a cationes. Todo esto condiciona una reducción de la vida del eritrocito.⁵

La alteración de interacciones horizontales y verticales del citoesqueleto del hematíe conduce a la pérdida progresiva de la morfología eritrocitaria. Las interacciones horizontales anormales conducen a la aparición de eliptocitos y ovalocitos, y las interacciones verticales anómalas propician la perdida de área de superficie mediante microvesiculación y dan lugar a la forma esférica (pérdida de área de superficie sin perder volumen).⁶

ESFEROCITOSIS HEREDITARIA (EH)

Es la anemia hemolítica congénita más frecuente a nivel mundial. La máxima frecuencia se encuentra en los países del norte de Europa (1 por 2.000 habitantes). La herencia es autosómica dominante en el 75% de los casos y recesiva en el 25%.³

Los defectos moleculares más frecuentes son las mutaciones en los genes que codifican para la síntesis de las diversas proteínas que conforma el citoesqueleto del eritrocito entre las que se encuentran las espectrinas alfa (*SPTA1*),

espectrinas beta (*SPTB*), ankirina eritrocitaria (*ANK1*), proteína Intercambiadora de Aniones o Banda 3 (*SLC4A1*), Proteína 4.1 (*EPB41*) y Proteína 4.2 (*EPB42*). En la tabla 1 se enlistan los defectos moleculares más frecuentes asociados a esferocitosis hereditaria.⁴

	Proteína	Gen	Localización	Exón	Aminoácidos	Estado oligomérico
SDS-PAGE banda 1	α-espectrina	STPA1	1q22-q23	52	2429	Heterodímero/tetrámero
SDS-PAGE banda 2	β-espectrina	SPTB	14q23-q24.1	32	2137	Heterodímero/tetrámero
SDS-PAGE banda 2.1	Ankirina	ANK1	8p11.2	42	1880	Monómero
SDS-PAGE banda 2.9	β-ducina	ADD2	2p13.3	16	726	Dímero/tetrámero
SDS-PAGE banda 3	Banda 3(AE1)	SLC4A1	17q21	20	911	Dímero/tetrámero
SDS-PAGE banda 4.IR	Proteína 4.1	EPB41	1p33-p34.2	>23	588	Monómero
SDS-PAGE banda 4.2	Proteína 4.2	EPB42	15q15-q21	13	691	Dímero/Trímero
SDS-PAGE banda 4.9	Demantina p55	EPB49 MPP1	8p21.1 Xq28	15 12	383 466	Trímero Dímero
SDS-PAGE banda 5	β-actina Tropomodulina	ACTB TMOD	7pter-q22 9q22	6 9	375 359	Oligomero Monómero
SDS-PAGE banda 6	G3PD	GAPD	12p13	9	335	Tetrámero
SDS-PAGE banda 7S	Estomatina Tropomiosina	STOM TPM3	9q33.2 1q31	7 13	288 239	... Heterodímero
SDS-PAGE banda PAS-1	Glicoforina A	GYPA	4q31.21	7	131	Dímero
SDS-PAGE banda PAS-2	Glicoforina C	GYPC	2q14-q21	4	128	...
SDS-PAGE banda PAS-3	Glicoforina B Glicoforina D	GYPB GYPD	4q31.21 2q14-q21	5 4	72 107	Dímero ...

AE1: proteína de intercambio aniónico. G3PD: gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa. PAS: ácido periódico de Schiff. SDS-PAGE: electroforesis en gel de poliacrilamida sulfato dodecil sodio.

Tabla 1. Principales proteínas de membrana eritrocitaria y sus defectos genéticos.
Tabla tomada de: Perrota, S; et al. Hereditary spherocytosis. Lancet 2008;1411-26.

Clínicamente la EH puede manifestarse con una gravedad muy variable.

Los pacientes afectados pueden permanecer asintomáticos, sin anemia y con hemólisis mínima, detectándose con motivo de estudios familiares o tras presentar una litiasis biliar en la edad adulta (formas leves). La forma más frecuente de presentación se detecta en los primeros años de vida con anemia, esplenomegalia e ictericia que, ocasionalmente, requiere alguna transfusión (formas moderadas). Las formas sintomáticas pueden debutar en el periodo neonatal como enfermedad hemolítica no inmune.⁷

En la analítica de los pacientes sintomáticos, las tasas de hemoglobina suelen oscilar entre 6 y 10 g/dl. El volumen corpuscular medio (VCM) es normal, pero la concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM) suele estar aumentada. En el frotis sanguíneo, se aprecian esferocitos. La fragilidad osmótica está aumentada. Puede completarse el diagnóstico mediante el estudio de las

proteínas de membrana de los hematíes y el diagnóstico molecular de las mutaciones genéticas.⁸ En la tabla 2 se observan la clasificación de la esferocitosis de acuerdo a su severidad modificada por Eber.⁹

	Leve	Moderada	Moderadamente severa	Severa
Hemoglobina (g/dl)	11 a 15	8 a 11,5	6 a 8	< 6
Reticulocitos (%)	3 a 8	≥ 8	≥ 10	≥ 10
Bilirrubina (mg/dl)	1 a 2	≥ 2	> 2-3	≥ 3
Fragilidad osmótica				
Muestra fresca	Normal o levemente	Aumentada	Aumentada	Aumentada
Muestra incubada	Aumentada	Aumentada	Aumentada	Marcadamente aumentada
Transfusiones	0 a 1	1 a 2	≥ 3	Regulares
Esplenectomía	Generalmente innecesaria	Si afecta su vida normal	Necesaria (en mayores de 5 años)	Necesaria (en mayores de 3 años)

Tabla 2. Clasificación esferocitosis hereditaria Modificada de Eber.

Tabla tomada de: Eber S: Hereditary Spherocytosis-Defects in Proteins That Connect the Membrane Skeleton to the Lipid Bilayer. *Semin Hematol* 2004; 41: 118-41.)

ANEMIAS HEMOLÍTICAS CONGÉNITAS POR TRASTORNOS ENZIMÁTICOS DEL ERITROCITO

Varios defectos enzimáticos eritrocitarios producen anemias hemolíticas congénitas, debido a déficit en alguna de las 4 vías metabólicas del hematíe: 1) glucólisis anaerobia; 2) sistema diaforásico; 3) metabolismo de nucleótidos; y 4) metabolismo antioxidante. El ejemplo detectado con mayor frecuencia es el déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) ubicada en la vía del metabolismo antioxidante.³

DEFICIT DE GLUCOSA 6 FOSFATO DESHIDROGENASA

En la ruta metabólica de las pentosas fosfato (Figura 2), se produce Nicotinamida Adenin dinucleótido fosfato reducido (NADPH), reacción mediada por la enzima G6PD. El NADPH es necesario para mantener el glutatión reducido, un antioxidante que protege a la hemoglobina de la acción oxidativa de los iones superóxido (O_2^+) y del peróxido de hidrogeno (H_2O_2). Cuando disminuye el

G6PD-Yucatan	Lys429Glu	1285A>G	10	Clase I	1	0.46%
G6PD-Santiago de Cuba	Gly447Arg	1339G>A	10	Clase I	1	0.46%
G6PD-Unión	Arg454Cys	1360C>T	11	Clase II	1	0.46%
G6PD-Kamiube	Arg463Cys	1387C>T	12	Clase III	1	0.46%
Total					216	100%

Tabla 3. Las diferentes variantes de G6PD identificadas en individuos mexicanos

Clínicamente, el déficit de G6PD es responsable de dos síndromes clínicos: una anemia hemolítica episódica intravascular inducida por agentes oxidantes y una anemia hemolítica crónica no esferocítica.

Los síntomas aparecen uno o dos días después de haber ingerido las sustancias oxidantes (ejemplos: ácido acetil salicílico, sulfamidas, primaquina, vitamina K, habas frescas, etc.) ó de iniciarse una infección vírica o bacteriana.

En las formas graves, la anemia intensa puede poner en peligro la vida. Es frecuente que la primera manifestación de un déficit de G6PD sea en forma de ictericia neonatal, más aun si a la madre antes del nacimiento o al recién nacido se les administran fármacos oxidantes.¹³ De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS), la deficiencia de G6PD se clasifica en 4 clases de acuerdo a su gravedad de presentación relacionada con la cantidad de enzima deficiente (Tabla 4).

Clase	% Residual de Actividad enzimática ¹	Nivel de Deficiencia	Manifestaciones
I	No detectable	Deficiencia Severa	Anemia Hemolítica esferocítica, Crónica
II	1 -10 %	Deficiencia Severa	Hemolisis aguda inducida por compuestos o fármacos causales de estrés oxidativo
III	10 – 60 %	Deficiencia Moderada	Hemolisis aguda ocasional
IV ³	60 – 100 %	Actividad Normal ²	Asintomáticos
V ³	≥ 120 %	Sobre- expresión	Asintomáticos

Tabla 4. Clases de variantes de Glucosa 6 fosfato deshidrogenasa
 Tabla tomada de: WHO working group, 1989, Gómez-Manzo S. et al 2014

El diagnóstico depende de la demostración de la disminución de actividad del enzima en los eritrocitos, más evidente después de varias semanas del episodio hemolítico, cuando remite la intensa reticulocitosis, porque las células jóvenes poseen una actividad enzimática mayor.

La mejor medida terapéutica es la prevención de los episodios hemolíticos en los pacientes predispuestos, evitando la exposición a agentes oxidantes. La esplenectomía en las formas de hemolisis crónica no está indicada.¹³

ANEMIAS HEMOLÍTICAS CONGÉNITAS POR TRASTORNOS DE LA HEMOGLOBINA.

Las alteraciones en la síntesis de hemoglobina que dan lugar a anemias hemolíticas congénitas pueden ser de dos tipos: las talasemias, por déficit de producción de una de las cadenas de globina, y las alteraciones estructurales, por síntesis de cadenas de globina anómala por sustitución de uno o más aminoácidos. Aproximadamente, un 5% de la población mundial es portadora de un gen de la hemoglobina potencialmente patológico.³

TALASEMIAS

Son un grupo de enfermedades genéticas, de herencia autosómica recesiva, que se caracterizan por una reducción en la síntesis de uno de los dos tipos de cadenas globínicas (α o β), creando un desequilibrio entre ambas, que condiciona la disminución de la vida media del hematíe. Dependiendo del tipo de cadena de globina afectada, se denominan alfa o beta talasemias.¹⁴

- ***Alfatasemias***

Se conocen más de 30 mutaciones o deleciones que afectan a uno o a los dos genes de α globina. Dado que las cadenas α son necesarias para la eritropoyesis fetal y la producción de hemoglobina fetal (HbF), las alfatasemias pueden ser sintomáticas intraútero.

La presencia de dos genes en el cromosoma 16 condiciona la presencia de las combinaciones genotípicas que se correlacionan con fenotipos clínicos específicos dependiendo de la capacidad de síntesis de cadenas:¹⁵

Síndrome	Genotipo	Hallazgos típicos	Análisis de hemoglobina
Hidrops fetal con Hb Barts	(--/--)	Anemia microcítica severa con hidrops fetal; fatal en útero	Hb Barts (g tetrameros); Hb Portland (Hb embrionaria); no Hb F, HbA ó Hb A ₂
Enfermedad HbH	(α -/--)	Anemia microcítica moderada	HbH (> 30%); Hb A ₂ (>4%)
Menor	(α -/ α -) □ ($\alpha\alpha$ /--)	Anemia microcítica leve	Hb Barts (3-8%), solo en período neonatal.
Portador silente	($\alpha\alpha$ / α -)	Hemoglobina normal, VCM normal	Normal.

Tabla 5. Síndromes clásicos de α talasemias

Tabla tomada de: Brancaleoni V, Di Pierro E, Motta I, Cappellini MD. Laboratory diagnosis of thalassemia. Int J Lab Hematol 2016; 38 Suppl 1:32.

- **Betatalasemias**

Se conocen más de 200 mutaciones que afectan al gen de la β -globina, algunas condicionan imposibilidad de producir cadenas β (β^0) y otras, una reducción en su síntesis (β^+).

Las betatalasemias también incluyen cuatro fenotipos clínicos de intensidad creciente que no se correlacionan con el número de genes afectados.

En la β *talasemia mayor*, la anemia es grave, con dependencia transfusional y corre:

Se produce un exceso de cadenas de globina α las cuales tienen una capacidad oxidativa mayor lo que conlleva a daño en las interacciones de la membrana del hematíe acortando la vida media eritrocitaria.

Las cadenas de globina γ y δ se forman en cantidades superiores a las normales, con aumento de Hb F y Hemoglobina A₂ (Hb A₂).¹⁶

En la medula ósea, las mutaciones talasémicas condicionan la interrupción de la maduración eritroide (eritropoyesis ineficaz), por lo que, a pesar de una medula ósea hiperactiva y focos de eritropoyesis extramedular, el paciente no consigue una adecuada respuesta reticulocitaria (menor al 8%) y la anemia es grave.¹⁶

Durante los primeros meses de edad, en los que la hemoglobina predominante es la HbF, los lactantes pueden estar asintomáticos. Los hallazgos clásicos, como la

facies típica (por expansión del diploe maxilar y frontal), las fracturas patológicas, el retraso de crecimiento y la hepatoesplenomegalia masiva.

La palidez, la ictericia y la hemosiderosis son responsables de la coloración pardo-verdosa de la piel. ¹⁷

La esplenectomía se realiza cuando existe hiperesplenismo. El aporte de ácido fólico previene la anemia megaloblástica.

En la β *talasemia intermedia*, la anemia es menos intensa. Los niños con β *talasemia menor* son a menudo diagnosticados de ferropenia por la microcitosis e hipocromía detectada en los análisis, que es la única manifestación.

Tras el tratamiento con hierro persisten las alteraciones y son diagnósticas las determinaciones de Hb A₂ y HbF que se encuentran elevadas.

Las *formas silentes de β talasemia* son identificadas en los estudios genéticos familiares. ¹⁸

Síndrome	Genotipo	Hallazgos típicos	Análisis de hemoglobina
Mayor (dependiente de transfusión)	β^0/β^0 o β^0/β^+	Anemia microcítica severa (Hb 3-4 g/dl)	Hb A ₂ (>5%); Hb F (>95%), No HbA
Intermedia (no dependiente de transfusión)	β^+/β^+	Anemia microcítica moderada	Hb A ₂ (>4%); Hb f (> 50%)
Menor (portador)	β/β^0 o β/β^+	Anemia microcítica leve	Hb A ₂ (>4%); Hb f (> 5%)

Tabla 6.- Síndromes clásicos de β talasemias.

Tomado de: Brancaloni V, Di Pierro E, Motta I, Cappellini MD. Laboratory diagnosis of thalassemia. Int J Lab Hematol 2016; 38 Suppl 1:32.

ALTERACIONES ESTRUCTURALES DE LA HEMOGLOBINA

Existen variadas clases de mutaciones puntuales que originan síntesis de cadenas de globina anómala que dan lugar a formas de hemoglobina distinta a la normal (Hb S, Hb C, Hb E, Hb D), pero por su frecuencia e importancia destaca la drepanocitosis o anemia de células falciformes. ¹⁹

ANEMIA FALCIFORME. DREPANOCITOSIS

Es una enfermedad autosómica recesiva caracterizada por la presencia de hemoglobina S (Hb S) en el hematíe. La Hb S es el resultado del cambio en el codón 6 de ácido glutámico por valina (p.Glu6Val) en la cadena de β -globina. Los enfermos pueden ser homocigotos (Hb SS) o dobles heterocigotos (heterocigotos

compuestos) cuando presentan en un alelo el gen anormal de la Hb S y en el otro alelo, otro gen anormal que afecta a la cadena de b-globina estructural o talasémico (Hb SC, Hb S/ β^0 talasemia, β^S/β^+ talasemia).

Las formas graves corresponden a los genotipos Hb SS y Hb S/ β^0 talasemia. Los heterocigotos, con rasgo drepanocítico (Hb AS) son portadores asintomáticos.²⁰

La Hb S se caracteriza por polimerizarse con la desoxigenación, lo que altera su solubilidad y distorsiona al hematíe, que se hace rígido, adoptando la forma de hoz (falciformación), lo que impide su circulación por la red microvascular (vasooclusión) y favorece su destrucción (anemia hemolítica). El exceso de hematíes falciformes sobrepasa la capacidad de filtro esplénico que, junto con el bloqueo del sistema mononuclear fagocítico por la hiperhemolisis y los infartos esplénicos, acaban interfiriendo la actividad inmunológica del bazo (asplenia funcional), incrementándose la susceptibilidad a infecciones.²⁰

Se caracteriza por un estado de anemia hemolítica crónica con tasas de hemoglobina entre 6 y 9 g/dl, que no es dependiente de transfusiones rutinarias, presentan diversos tipos de crisis o complicaciones. Las crisis dolorosas vaso oclusivas son las más frecuentes; son crisis dolorosas que pueden afectar a extremidades (dactilitis) y a cualquier órgano, pueden ir acompañadas de fiebre y precisan tratamiento analgésico y antibiótico. Las crisis de dolor abdominal pueden hacer pensar en abdomen agudo quirúrgico y, en general, deben tratarse con medidas conservadoras. Los episodios febriles pueden deberse a infecciones graves por gérmenes encapsulados (neumococo, Haemophilus influenzae y Salmonella). Las crisis de anemia aguda, con tasas de hemoglobinas inferiores a 6 g/dl, pueden aparecer como consecuencia de un secuestro esplénico, con aumento agudo de tamaño del bazo, signos de hipovolemia, aumento de reticulocitos y descenso de la hemoglobina y plaquetas. El tratamiento consiste en reposición hidroelectrolítica y transfusión.²¹

El síndrome torácico agudo es una complicación grave. Cursa con: fiebre, tos, disnea, dolor y prueba de un nuevo infiltrado en la radiografía de tórax. El tratamiento incluye transfusiones y analgesia. Los infartos cerebrales pueden

afectar a algunos pacientes de forma sintomática (8-10%) o de forma asintomática (20%).

Además del tratamiento de las complicaciones descritas, actualmente en los niños con drepanocitosis, se valora el tratamiento con hidroxiurea (eleva los valores de HbF y reduce las crisis vaso oclusivas y el síndrome torácico).²⁰

DIAGNÓSTICO EN HEMOGLOBINOPATÍAS

Cuando, por la clínica o los hallazgos analíticos, se sospecha una hemoglobinopatía, se indica la realización de técnicas de electroforesis de hemoglobinas y cromatografía líquida de alta resolución, capaces de detectar la presencia y cuantificación de los distintos tipos de hemoglobinas.

En la actualidad, están disponibles las determinaciones genéticas mediante técnicas de biología molecular.²²

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La anemia es en la actualidad un problema de salud en la población pediátrica. La mayoría de las anemias hemolíticas que se presentan en la edad pediátrica son normalidades intrínsecas del eritrocito y de carácter hereditario, lo cual implica altos costos tanto en la vida del paciente como en la economía de las instituciones por lo que se vuelve un problema de salud el identificar todos los aspectos que impliquen estas patologías y principalmente los correspondientes al área médica.

¿Cuál es la prevalencia de los diferentes tipos de anemia hemolítica congénita y la correlación clínico - diagnóstica en la UMAE Hospital de Pediatría CMNO?

IV. JUSTIFICACIÓN

La anemia como manifestación de enfermedad se desarrolla por factores extrínsecos (anemias adquiridas) o intrínsecos (anemias hereditarias) al organismo, y sus manifestaciones clínicas y hematológicas están determinadas por su etiología y patogénesis. En México, la anemia se presenta con una prevalencia de 23.3% en niños menores de 5 años de edad y en 10.1% en niños de 5 a 10 años de edad tanto en zonas urbanas como rurales, por lo que se considera un problema de salud en nuestro país. La gran mayoría de las anemias hemolíticas que se presentan en la edad pediátrica son normalidades intrínsecas del eritrocito, de carácter hereditario las cuales implican altos costos tanto en la vida del paciente como en la economía de las instituciones por lo que justifica el conocimiento en todos los aspectos que impliquen esta patología y principalmente los correspondientes al área médica, que tienen como objetivo principal el mejorar la calidad de vida mediante la disminución de complicaciones como lo son crisis hemolíticas. Esto se logrará con la aplicación de los conocimientos de cada patología.

Se han realizado estudios en población latina e incluso en población pediátrica mexicana sobre la prevalencia de la anemia sin embargo no hay un estudio detallado que englobe la prevalencia de anemia hemolítica hereditaria en nuestra unidad médica de alta especialidad por lo que se considera necesario implementar el presente estudio para determinar no solo la prevalencia, sino también el comportamiento clínico de estos pacientes al momento del diagnóstico y así poder comparar los resultados obtenidos con lo publicado en otros estudios internacionales y nacionales.

La factibilidad de realizar el presente estudio en nuestra unidad es alta ya que se cuenta con el servicio de Hematología Pediátrica así como el Centro de Investigación Biomédica de Occidente en donde se lleva a cabo los estudios biomoleculares y genéticos necesarios para el cribado de anemia hemolítica de origen hereditario; dichos estudios se realizarán por personal capacitado.

V. OBJETIVOS

Objetivo general

Estimar la prevalencia y correlación clínico- diagnóstica de anemias hemolíticas congénitas en la UMAE Hospital de Pediatría CMNO.

Objetivos específicos

- Analizar la prevalencia en el diagnóstico de anemias hemolíticas congénitas en la UMAE Hospital de Pediatría CMNO en el período 2018-2020.
- Identificar los hallazgos clínicos de sospecha de anemia hemolítica congénita.
- Clasificar los diferentes tipos de anemias hemolíticas congénitas de acuerdo a su etiología genética y bioquímica.
- Comparar la prevalencia de anemias hemolíticas congénitas en la UMAE Hospital de Pediatría CMNO con prevalencia global.

HIPÓTESIS

HIPOTESIS NULA

No existe diferencia en la prevalencia y correlación clínico- diagnóstica de anemias hemolíticas congénitas en la UMAE Hospital de Pediatría CMNO en el periodo 2018-2020

HIPOTESIS ALTERNA

Si existe diferencia en la prevalencia y correlación clínico- diagnóstica de anemias hemolíticas hereditarias en la UMAE Hospital de Pediatría CMNO en el periodo 2018-2020

VI. MATERIAL Y METODOS

- a) **Tipo y diseño:** Estudio descriptivo retrospectivo.
- b) **Universo de estudio:** Expedientes clínicos de pacientes adscritos al servicio de Hematología Pediátrica de la UMAE Hospital de Pediatría CMNO.
- c) **Población de estudio:** Expedientes clínicos de pacientes pediátricos con sospecha diagnóstica de anemia hemolítica congénita enviados al laboratorio de genética 2 del CIBO en seguimiento por el servicio de Hematología Pediátrica de la UMAE Hospital de Pediatría CMNO.
- d) **Cálculo muestral:** Se realizó una evaluación censal de los pacientes que llegaron al laboratorio de genética 2 del CIBO y se incluyeron en el presente estudio la totalidad de pacientes con diagnóstico de anemia hemolítica congénita atendidos en el servicio de Hematología Pediátrica de la UMAE Hospital de Pediatría CMNO en el período comprendido de enero 2018 a diciembre 2020 que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión.

e) Criterios selección

Criterios de Inclusión:

- Expedientes clínicos de pacientes de 0 a 15 años 11 meses de edad.
- Sospecha diagnóstica de anemia hemolítica congénita debida a: esferocitosis hereditaria, deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa, talasemias y variantes de hemoglobina.
- Diagnóstico de otras anemias hemolíticas hereditarias menos comunes
- Tamizaje para anemias hemolíticas hereditarias realizado en CIBO.

Criterios de no inclusión:

- Diagnóstico de anemia hemolítica autoinmune
- Diagnóstico concomitante de enfermedades oncológicas.
- No tamizaje para anemia hemolítica hereditaria realizado en CIBO
- Pérdida de seguimiento por parte de Hematología Pediátrica

VARIABLES

g) Definición de variables

- Variable independientes:
 - Anemia
 - Hemólisis
 - Esferocitosis Hereditaria
 - Deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa
 - Talasemias
 - Anemia drepanocítica
- Variable dependiente:
 - Hemoglobina
 - Hematocrito
 - Volumen corpuscular medio
 - Hemoglobina corpuscular media
 - Concentración de hemoglobina corpuscular media
 - Reticulocitos

h) Operacionalización de variables:

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	ESCALA	UNIDAD DE MEDICION	DEFINICIÓN OPERACIONAL	PRUEBA ESTADÍSTICA
Edad	Cuantitativa	Discreta	Años	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo	Media y DE o medianas y rangos
Género	Cualitativa	Nominal	Femenino/ Masculino	Características biológicas que definen a un individuo como hombre o mujer	Frecuencias y porcentajes
Anemia	Cualitativa	Ordinal	Grado I: 10-13 g/dl Grado II: 8-9.9 g/dl Grado III: 6-7.9 g/dl Grado IV: <6 g/dl	Niveles de hemoglobina y/o hematocrito por debajo de 2 DE de los valores de referencia correspondientes para la edad, sexo y medio ambiente.	Frecuencias y porcentajes

Hemólisis	Cualitativa	Nominal	Presente o ausente	Destrucción de los eritrocitos con liberación de hemoglobina	Frecuencia y porcentajes
Hemoglobina (Hb)	Cuantitativa	Discreta	g/dl	Proteína presente en los eritrocitos que se encarga del transporte de oxígeno a los tejidos.	Media y DE o medianas y rangos
Hematocrito (Hto)	Cuantitativa	Discreta	Porcentual	Porcentaje del volumen de eritrocitos en la sangre total.	Media y DE o medianas y rangos
Volumen corpuscular medio (VCM)	Cuantitativa	Discreta	Fentolitros (fL)	Volumen promedio que ocupa un eritrocito	Media y DE o medianas y rangos
Hemoglobina corpuscular media (HCM)	Cuantitativa	Discreta	Picogramos (pg)	Masa de la hemoglobina contenida en un eritrocito.	Media y DE o medianas y rangos
Concentración de hemoglob	Cuantitativa	Discreta	Porcentual	Concentración de hemoglobina	Media y DE o medianas y rangos

Índice corpuscular medio (CHCM)				en un volumen determinado de eritrocitos.	
Reticulocitos	Cuantitativa	Discreta	Porcentual	Eritrocitos relativamente inmaduros presentes en sangre periférica	Media y DE o medianas y rangos
Hemoglobina Fetal (Hb F)	Cuantitativa	Discreta	Porcentual	Hemoglobina expresada principalmente en la etapa fetal del desarrollo. Está compuesta por dos cadenas alfa-globina y 2 cadenas gamma-globinas	Media y DE o medianas y rangos
Hemoglobina A₂ (Hb A₂)	Cuantitativa	Discreta	Porcentual	Hemoglobina expresada en etapa adulta. Compuesta por 2	Media y DE o medianas y rangos

				<p>cadenas alfa-globina y 2 cadenas delta-globina.</p>	
<p>Hemoglobina variante (Hb S)</p>	Cuantitativa	Discreta	Porcentual	<p>Hemoglobina expresada en la etapa fetal.</p> <p>Compuesta por 2 cadenas alfa-globina y 2 cadenas gamma-globina.</p>	Media y DE o medianas y rangos
<p>Hemoglobina A (Hb A)</p>	Cuantitativa	Discreta	Porcentual	<p>Hemoglobina expresada en etapa adulta.</p> <p>Formada por 2 cadenas alfa-globina y 2 cadenas beta-globina</p>	Media y DE o medianas y rangos
<p>Electroforesis alcalina</p>	Cualitativa	Nominal	Normal o anormal	<p>Procedimiento de laboratorio utilizado para separar las diferentes</p>	Frecuencias y porcentajes

				hemoglobinas humanas normales y variantes	
Test de lisis con glicerol acidificado (TLGA)	Cualitativa	Ordinal	Normal o negativo >300 segundos Positiva = 20 a 150 segundos Posible = 150 a 299 segundos	Tiempo que tarda en producirse el 50% de la hemolisis eritrocitaria cuando los eritrocitos son incubados en solución acidificada de glicerol.	Frecuencias y porcentajes
Crio hemólisis	Cuantitativa	Porcentual	Normal = 0 a 14.9% Positiva >15.0%	Porcentaje de hemólisis eritrocitaria cuando los eritrocitos son incubados en solución hipertónica a 0°C.	Frecuencias y porcentajes
Prueba de inducción a drepanocitosis	Cualitativa	Nominal	Positiva Negativa	Presencia de drepanocitos ante la presencia de	Frecuencias y porcentajes

tos				metabisulfito de sodio y un ambiente hipoxico.	
Prueba cualitativa de G6PD	Cualitativa	Nominal	Positiva Negativa	Prueba en donde se mide la actividad de la enzima G6PD	Frecuencias y porcentajes

DESARROLLO DEL ESTUDIO Y PROCEDIMIENTOS

El presente estudio fue sometido a evaluación ante el Comité de Ética en Investigación y el Comité Local de Investigación en Salud 1302, una vez aprobado, la Dra. Karen Hildelisa Díaz Carrillo, residente de segundo año de la subespecialidad de Hematología Pediátrica de la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional de Occidente buscó a los pacientes en la base de datos del servicio de Hematología Pediátrica de dicha unidad, con diagnóstico de anemia hemolítica congénita que reunieron los criterios de inclusión y se obtuvieron del expediente los datos siguientes: diagnóstico confirmado de anemia hemolítica hereditaria mediante estudio bioquímico y molecular realizado en el laboratorio de genética 2 del Centro de Investigación Biomédica de Occidente.

Se realizó como actividad principal la revisión del expediente clínico de la consulta externa para determinar los pacientes enviados con sospecha diagnóstica de anemia hemolítica congénita atendidos del período de enero de 2018 a diciembre de 2020. Se evaluaron los datos clínicos principales de sospecha de anemia hemolítica, grado de anemia inicial, eventos de crisis hemolítica así como requerimiento de transfusiones. Posteriormente se obtuvieron los datos bioquímicos y moleculares posterior al tamizaje para anemia hemolítica congénita realizado en el laboratorio de genética 2 ubicado en CIBO; en el cual, previa firma de consentimiento informado, se extrae muestra de sangre periférica la cual se obtiene mediante venopunción de preferencia en vena basilica derecha mediante técnica aséptica en donde se obtienen 3 tubos de sangre total, 2 de tapón violeta y 1 de tapón naranja, para realizar las siguientes pruebas:

Tamizaje Bioquímico: El tubo de tapón naranja para cuantificar bilirrubinas si el paciente presenta ictericia. En el tubo de tapón violeta, para realizar biometría hemática, pruebas de fragilidad osmótica (Criohemólisis y Tiempo de Lisis en Glicerol Acidificado), electroforesis de hemoglobina, cuantificación de

Hemoglobina fetal y de Hb A₂, frotis sanguíneo, inducción a drepanocitos en caso de sospecha de Hb S.

Tamizaje molecular: en el tubo de tapón violeta restante se utilizó para extracción de ADN genómico, empleado en las pruebas de tamizaje para búsqueda de variantes genéticas asociadas a hemoglobinopatías, deficiencia de G6PD o esferocitosis mediante PCR punto final.

Este procedimiento no fue realizado por el investigador, solo se investigó su resultado consignado en el expediente clínico del paciente.

Se anotaron los datos del paciente en hoja de recolección de datos (anexo 1) en donde se solicitaron:

Datos generales: sexo, lugar de nacimiento, fecha de nacimiento y edad.

Antecedentes heredofamiliares: Se buscaron antecedentes en familiares de primer grado de anemia hemolítica congénita tales como esferocitosis hereditaria, deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa, talasemias o anemia drepanocítica. Así como familiares con antecedente de esplenectomía o colecistectomía.

Antecedentes patológicos:

- Antecedente de ictericia neonatal
- Antecedente de transfusiones o exanguínotransfusión durante el período neonatal.
- Hospitalizaciones previas por hiperbilirrubinemia no colestásica.
- Cirugías previas tales como colecistectomía y/o esplenectomía.

Exploración física: Se buscaron intencionadamente datos clínicos de sospecha de anemia hemolítica congénita tales como ictericia conjuntival y generalizada, palidez tegumentaria, astenia, hepatomegalia o esplenomegalia.

Parámetros bioquímicos: Se evaluaron los datos obtenidos de la primera biometría hemática tales como: hemoglobina, hematocrito, volumen corpuscular

medio, concentración de hemoglobina corpuscular media, concentración media de hemoglobina. Así mismo el porcentaje de reticulocitos. Química sanguínea: Bilirrubinas totales, indirecta y directa. Electroforesis de hemoglobina alcalina, tiempo de lisis en ácido alcohol acidificado y criohemólisis. Cuantificación de hemoglobina fetal y variantes.

Análisis molecular en búsqueda de variantes genéticas asociadas a hemoglobinopatías, deficiencia de G6PD o Esferocitosis mediante PCR punto final.

Una vez obtenidos los datos completos se vaciaron en hoja de Excel 2016 para su análisis en el programa SPSS 15.0. y posterior presentación en formato de tesis.

MUESTREO

No probabilístico, por casos consecutivos.

TAMAÑO DE MUESTRA

Se incluyeron en el presente estudio la totalidad de pacientes con anemia hemolítica congénita enviados por el servicio de Hematología Pediátrica al Centro de Investigación Biomédica de Occidente del período comprendido de enero 2018 a diciembre de 2020 los cuales fueron un total de 70 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó estadística descriptiva de la población estudiada. Para variables cuantitativas se calcularon mediana y los rangos, en caso de curva no simétrica de los datos; o bien, medias y desviaciones estándar, en caso de curva simétrica de los datos, y para las variables cualitativas se reportaron en frecuencias y porcentajes. La base de datos se realizará en Excel 2016. Los datos recabados fueron capturados en el paquete estadístico Statistical Package for Social Sciences para Windows (SPSS versión 15.0).

VII. ASPECTOS ÉTICOS

El presente estudio fue sometido para su revisión dictamen por el Comité Local de Investigación en Salud 1302 y el Comité de Ética en Investigación respetando en todo momento los principios éticos y científicos que justifican la investigación.

Previa autorización de ambos comités se inició la recolección de la información documentada en los expedientes clínicos de pacientes. En todo momento del estudio se respetó y resguardó la identidad de los pacientes, ya que no se identificaron mediante su nombre o número de afiliación y se les asignó un código alfanumérico consecutivo el cual se anotó en una base de datos a la cual únicamente tuvieron acceso el investigador principal y el director. La información física generada de dicho estudio fue documentada y resguardada en un armario bajo llave al que solo tuvieron acceso el investigador principal y el director de tesis; los datos electrónicos generados serán resguardados en el almacenamiento interno de la computadora del investigador principal, se elaborarán los informes preliminares necesarios que el Comité de Ética en Investigación cuando así lo solicite para su verificación, toda la información se conservará por 3 años y posteriormente los datos físicos serán destruidos mediante desecho de los mismos; de igual manera, los datos electrónicos serán eliminados, lo anterior con la finalidad de garantizar la confidencialidad de los datos y evitar un mal uso de los mismos.

El presente estudio no representa riesgo para el paciente y los procedimientos realizados se llevaron a cabo de acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud su última reforma publicada DOF 02-04-2014 Título II, Capítulo I en los siguientes artículos:

- Artículo 13: se respetará la dignidad del paciente en todo momento así como sus derechos y bienestar. No se tendrá contacto alguno con el paciente.

- Artículo 16: Se protegerá la privacidad del individuo sujeto de investigación al identificarlo por un número que se le dará al inicio de la investigación y no por su nombre o número de afiliación.
- Artículo 17, en donde se considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio. Para efectos de este Reglamento, se entiende como investigación sin riesgo, a los estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta. Siendo clasificado nuestro estudio dentro del grupo I: Sin riesgo.
- Artículo 20, 21 y 22: No precisará de obtención del consentimiento informado ya que al tratarse de un estudio retrospectivo y descriptivo no se tendrá contacto directo con los pacientes y solo se obtendrá información a través del expediente clínico, por lo que se solicitará al Comité de Ética en Investigación la dispensa de consentimiento informado (Anexo 2) la cual se apega a la pauta numero 10 de las pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud con seres humanos elaboradas por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOM): “Modificaciones y dispensas del consentimiento informado”.

El presente estudio se realizó en población vulnerable por ser menores de edad. Los procedimientos se apegaron a las normas éticas, al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación en Salud y las directivas de la Buena Práctica Clínica de la Conferencia Internacional de Armonización que contienen 13 principios básicos, los cuales se basan en la Declaración de Helsinki y las regulaciones locales.

El presente estudio contribuye al mejor entendimiento de las estadísticas locales en cuando a la prevalencia de pacientes con anemia hemolítica congénita, su clasificación y correlación con la clínica y sus complicaciones principales como son desarrollo de crisis hemolíticas las cuales comprometen la calidad de vida del paciente, por lo cual este estudio de investigación representa un beneficio al paciente, siendo mayor este beneficio que los riesgos que pudiera llegar a presentar dentro de la participación en este estudio, los cuales son nulos ya que solo se recabo información del expediente.

VIII. RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD

RECURSOS HUMANOS

Investigador responsable: Dra. Karen Hildelisa Díaz Carrillo, residente de segundo año de la subespecialidad de Hematología Pediátrica, adscrita a la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Pediatría CMNO quien fue encargada de la elaboración del protocolo de estudio, búsqueda de base de datos, selección de pacientes, recopilación de datos, análisis estadístico y reporte de resultados.

Director de tesis: Dr. José Luis Toro Castro, hematólogo pediatría adscrito a la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Pediatría CMNO quien fue encargado del asesoramiento médico del diseño del estudio, así como facilitar datos de pacientes con diagnóstico de anemia hemolítica congénita que se encuentran en vigilancia en la consulta externa de Hematología Pediátrica, verificación de que los procesos se realicen en tiempo y forma dictaminada.

Co-Director de tesis: Dr. Francisco Javier Perea Díaz, Investigador asociado D adscrito al Centro de Investigación Biomédica de Occidente quien fue encargado del asesoramiento metodológico del diseño del estudio, facilitar datos de pacientes con diagnóstico de anemia hemolítica congénita enviados al laboratorio de genética 2 del CIBO por el servicio de Hematología Pediátrica, revisión de captura de datos, análisis estadístico y reporte de resultados.

RECURSOS FÍSICOS

- Consultorio de Hematología Pediátrica UMAE 48 donde se tomará la base de datos de pacientes con hemofilia A severa.
- Archivo clínico en donde se revisarán expedientes clínicos de los pacientes para recolección y captura de datos.
- Biblioteca de UMAE 48, lugar utilizado para recopilación de datos, análisis estadístico y búsqueda de información actualizada.

RECURSOS MATERIALES

- Expedientes clínicos
- Cuestionarios en hojas de papel
- Lápices
- Computadora
- Programa estadístico

FINANCIAMIENTO

El presente estudio no requiere de financiamiento, ya que el instituto cuenta con los recursos físicos, materiales y humanos necesarios para la realización del estudio. Cualquier costo extra que se requiera correrá a cargo del investigador.

FACTIBILIDAD

Este estudio es factible ya que el instituto cuenta con los sujetos de estudio, además de que los estudios bioquímicos y moleculares tomados son parte del abordaje requerido en todos los pacientes con anemia hemolítica congénita y no representan mayor riesgo que beneficio.

INFRAESTRUCTURA

Se cuenta en la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente y en el Centro de Investigación Biomédica de Occidente con los expedientes clínicos de los pacientes a evaluar, de donde se obtuvieron los datos para la revisión y análisis de resultados.

RESULTADOS

En la UMAE Hospital de Pediatría CMNO se estudió una muestra total de 111 expedientes de pacientes con diagnóstico de anemia hemolítica congénita, de los cuales, 70 pacientes fueron incluidos en el presente estudio ya que cumplieron con los criterios de inclusión.

Respecto al sexo, 30 pacientes corresponden al sexo femenino representando el 42.9% y 40 pacientes corresponden al sexo masculino representando el 57.1%. En lo referente a la edad se obtuvo una media de 5,29, mediana de 4,5, y una desviación estándar \pm 4,56 con un rango de 0.33 -16 años. Se clasificó a los pacientes de acuerdo a rangos de edad en lactantes (rango de 1 mes- 36 meses 30 días) en un 12.9% (n=9), preescolares (rango de 3 años - 5 años 11 meses) 27.1% (n=19), escolares (rango de 6 años - 11 años 11 meses) 41.4% (n=29) y adolescentes (12 años - 16 años) en 18.6% (n=13).

En cuanto al lugar de nacimiento se encontró una prevalencia mayor de la población correspondiente al estado de Jalisco con un total de 51 pacientes lo cual representa al 72.9% del total de la población estudiada. Los siguientes datos se observan en la tabla 1.

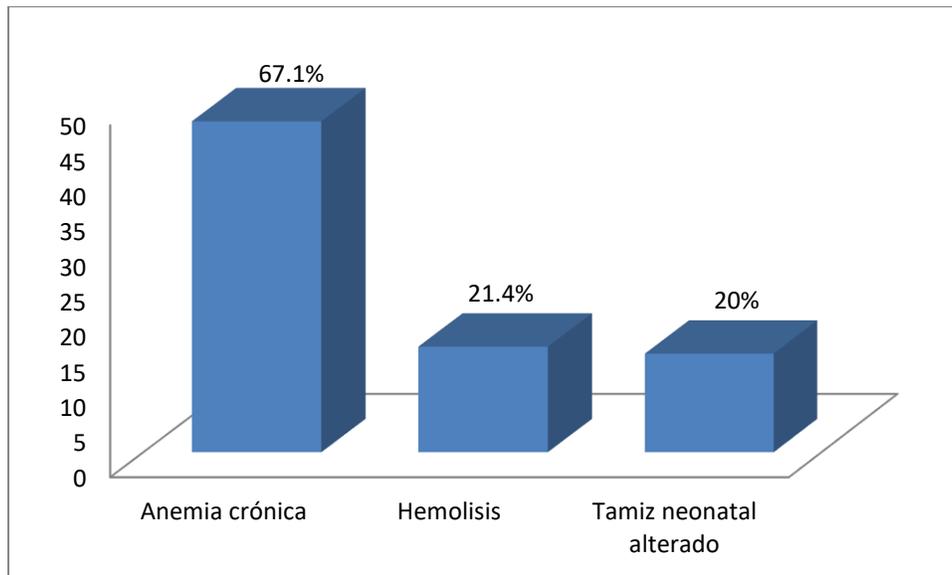
Tabla 1.- Datos generales de la población de estudio.

	Frecuencia n=70	Porcentaje
SEXO		
Femenino	30	42,9
Masculino	40	57,1
EDAD		
Adolescentes	9	12,9
Escolares	19	27,1
Lactantes	29	41,4
Preescolares	13	18,6
ENTIDAD DE NACIMIENTO		
Jalisco	51	72,9
Colima	5	7,1
Michoacán	9	12,9

Aguascalientes	2	2,9
Guanajuato	1	1,4
Guerrero	1	1,4
Nayarit	1	1,4

De los 70 pacientes estudiados, se detectó que el motivo de consulta inicial por hematología pediátrica y su posterior abordaje para descartar anemia hemolítica congénita fue predominantemente el de anemia crónica el cual estuvo presente en 47 pacientes, 67.1% del total de los pacientes incluidos en este estudio. (Gráfica 1)

Gráfica 1.- Distribución de motivo de consulta de la población estudiada



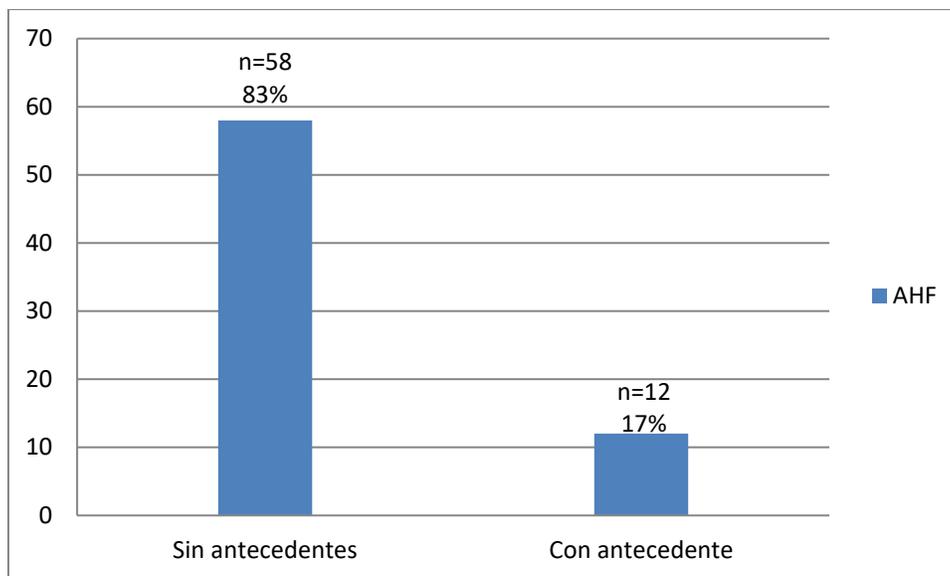
En cuanto a los principales hallazgos clínicos presentados al diagnóstico se encuentra el síndrome anémico (palidez, astenia, adinamia) como variable más frecuentemente presentada en 33 pacientes (47.1%) del total de pacientes incluidos. En la tabla 2 se enlistan los signos más frecuentemente encontrados en la exploración física de los pacientes.

Tabla 2.- Distribución de signos clínicos presentes en la población estudiada.

	FRECUENCIA n=70	PORCENTAJE
Palidez/astenia/adinamia	33	47,1
Ictericia	16	22,9%
Ictericia escleral	21	30%
Esplenomegalia	10	14,3%
Hepatomegalia	4	5,7%
Coluria	4	5,7%

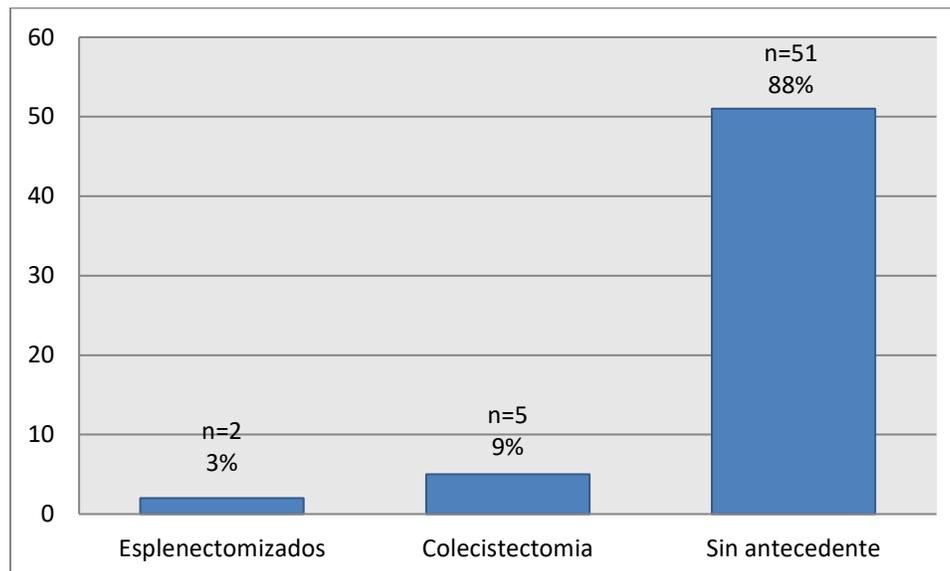
Respecto a la presencia de antecedentes heredofamiliares de anemia hemolítica congénita en familiar de primer grado, se tiene que solo 12 pacientes (17%) tienen antecedente positivo. (Gráfica 2).

Gráfica 2.- Distribución de antecedentes familiares de primer grado en la población estudiada.



En lo referente a los pacientes que no tuvieron antecedente familiar positivo se detectó que 3% (n=2) tenían familiares con esplenectomía y el 9% (n=5) de colecistectomía. (Gráfica 3).

Gráfica 3.- Distribución de esplenectomía y colecistectomía en familiares.



Del total de pacientes incluidos en este estudio el 21,4% (n=15) cursaron con ictericia en el período neonatal y de ellos solo el 14.3% (n=10) requirieron hospitalización para administración de fototerapia. No se reportaron casos de exanguinotransfusión. (Tabla 3)

Tabla 3.- Distribución de ictericia neonatal en la población estudiada.

ICTERICIA NEONATAL	Frecuencia n=70	Porcentaje
NO	49	70,0
SI	21	30,0
Fototerapia	10	14,3
Exanguinotransfusión	0	0

Respecto a la clasificación de acuerdo al grado de anemia según la OMS se tiene que 45 pacientes (64,3%) estudiados presentaron anemia grado I (Hb 10-12 gr/dl), 8 pacientes (11,4%) anemia grado II (Hb 8-11.9 gr/dl), 2 pacientes (2,9%) anemia grado III (Hb 6- 7.9 gr/dl) y ningún paciente presentó anemia grado IV (Hb < 6gr/dl). En los pacientes restantes no se detectó anemia. (Tabla 4).

Tabla 4.- Distribución de anemia de acuerdo a clasificación de la OMS

GRADO	Frecuencia n=70	Porcentaje
I	45	64,3
II	8	11,4
III	2	2,9
IV	0	0
SIN ANEMIA	15	21,4

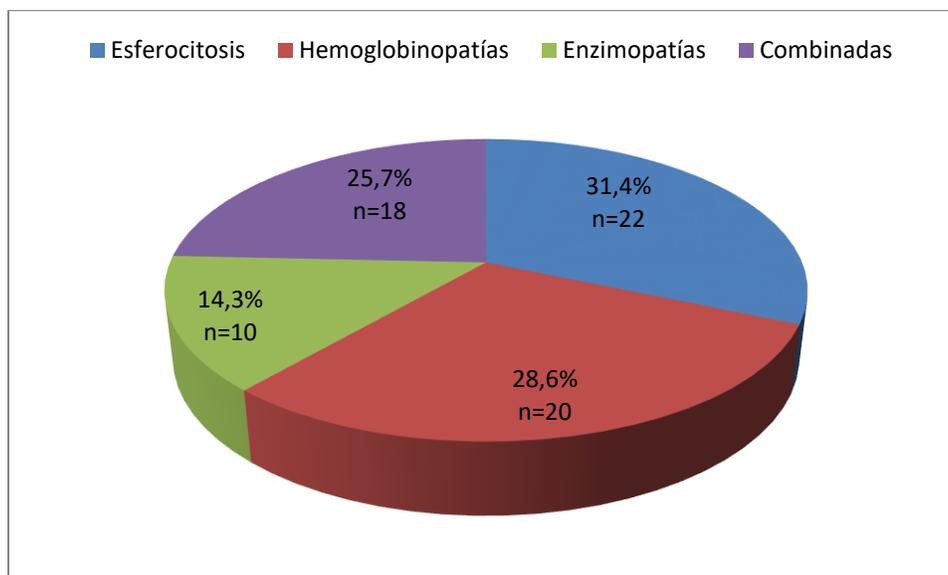
Los pacientes en los que se detectó algún grado de anemia fueron clasificados de acuerdo al volumen corpuscular medio (VCM) y concentración media de hemoglobina (HCM) encontrando en 30 pacientes (73%) anemia microcítica e hipocrómica y en 16 pacientes (27%) anemia normocítica normocrómica. No se encontró ningún paciente con anemia macrocítica. (Tabla 5).

Tabla 5.- Distribución de anemia de acuerdo a clasificación por VCM y HCM.

	Frecuencia n=55	Porcentaje
MICROCITICA HIPOCROMICA	39	70,9
NORMOCITICA NORMOCROMICA	16	29,09

En cuanto a la variable de diagnóstico de acuerdo a tamiz bioquímico se clasificó a las anemias hemolíticas hereditarias en 4 grupos de los cuales el 14,3% (n=10) corresponden a enzimopatías (deficiencia de G6PD), el 28,6% (n=20) corresponden a hemoglobinopatías (talasemias y variantes estructurales de hemoglobina), 31,4% (n=22) pertenecen a membranopatías (esferocitosis hereditaria) y los pacientes restantes mostraron combinaciones de los grupos anteriormente mencionados. (Grafica 4).

Gráfica 4.- Distribución de anemias hemolíticas hereditarias de acuerdo a diagnóstico bioquímico.



Deficiencia de Glucosa 6 Fosfato Deshidrogenasa

Referente al grupo de pacientes con diagnóstico de deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa se tiene la siguiente distribución demográfica, así como características clínicas y bioquímicas manifestadas al diagnóstico. (Tabla 6)

Tabla 6.- Estadística descriptiva de pacientes con diagnóstico de Deficiencia de Glucosa 6 fosfato deshidrogenasa.

Variable	Frecuencia/Porcentaje n=10	Media /DE
SEXO		
Masculino	9 (90%)	
Femenino	1 (10%)	
EDAD		
Lactantes	8 (80%)	2.24 ± 2.82
Escolares	2 (20%)	
ESTADO		
Jalisco	9 (90%)	
Colima	1 (10%)	
HEMOGLOBINA		12.03 ± 1.32
VCM		84.14 ± 4.40
HCM		27.53 ± 1.81

RETICULOCITOS		2.67% ± 2.52
BILIRRUBINA CONJUGADA	NO	4 ± 4.19
TAMIZ METABOLICO		
Deficiencia G6PD		8 (80%)
Normal		2 (20%)
PRUEBA CUALITATIVA DE G6PD		10 (100%)
Positiva		

Con respecto al diagnóstico molecular se encontró que la variante más frecuente fue G6PD A- 202A/376G presente en 8 pacientes (80%) en donde solo el 25% de ellos presentó algún tipo de crisis hemolítica secundaria a favismo o fármacos. El resto de los pacientes estudiados mostraron variantes moleculares benignas, por lo tanto sin repercusión clínica. (Tabla 7).

Tabla 7.- Clasificación de variantes de deficiencia de G6PD de acuerdo a su genotipo y clase de la OMS.

Variante	Frecuencia n=10	Porcentaje	Clase OMS	Nivel de actividad	Crisis hemolíticas	Causa
G6PD A- 202A/376G	8	80	Clase III	10-60% de actividad normal, sin hemolisis crónica	n=2 (25%)	1. Favismo 2. Sulfamidas
Portadora G6PD A+ A c.376G/ G6PDB c.376A	1	10	Clase III	10-60% de actividad normal, sin hemolisis crónica	n=0	-
G6PD variante benigna c.1311T>C; p.Tyr437Tyr (Sinónima) + c.1365-13C>T	1	10	No efecto patológico	-	-	-

Hemoglobinopatías (Talasemias y variantes estructurales de la hemoglobina)

En cuanto al grupo correspondiente a las hemoglobinopatías posterior a estudio bioquímico y molecular se encontraron 6 pacientes (30%) con diagnóstico de alfa talasemia, 11 pacientes (55%) beta talasemia y 2 pacientes (10%) con presencia de variantes estructurales de la hemoglobina. En un paciente el genotipo esta inconcluso. A continuación se describe su clasificación de acuerdo a genotipo así como su comportamiento clínico y bioquímico. (Tabla 8).

Tabla 8.- Estadística descriptiva de pacientes con diagnóstico de hemoglobinopatías.

	Frecuencia n=20	Porcentaje	Media /DE
SEXO			
Masculino	12	60	
Femenino	8	40	
EDAD			
Lactantes	6	30	6.42 ± 5.07
Preescolares	4	20	
Escolares	6	30	
Adolescentes	4	20	
ESTADO			
Jalisco	14	70	
Colima	2	10	
Michoacán	2	10	
Aguascalientes	1	5	
Guerrero	1	5	
CLINICA			
Anemia crónica	18	90	
Hemolisis	3	15	
Palidez	11	55	
Astenia/adinamia	13	65	
Ictericia generalizada	4	20	
Ictericia escleral	4	20	
Hepatomegalia	2	10	
Esplenomegalia	2	10	
HEMOGLOBINA			11.16 ± 1.54
VCM			66.37 ± 9.76
HCM			20.49 ± 3.60
RETICULOCITOS			1.86 ± 1.93

BILIRRUBINA NO CONJUGADA	1.12 ± 1.02	
ELECTROFORESIS		
Anormal	2	10

Respecto a la clasificación de hemoglobinopatías posterior a su estudio genético se encontraron 3 subgrupos, alfa talasemias en 6 pacientes (30%), beta talasemias en 11 pacientes (55%) y variantes estructurales de la hemoglobina en 2 pacientes (10%). En la tabla 9 se describen la evolución clínica de acuerdo a su clasificación genotípica.

Tabla 9.- Clasificación de hemoglobinopatías de acuerdo a genotipo.

	Genotipo	Frecuencia	Porcentaje	Tratamiento previo con hierro	Crisis Hemolítica	Transfusión
ALFA TALASEMIAS	Portador silente (- α / α α)	1	17	NO	0	0
	Rasgo de α -talasemia (- α /- α) ó (--/ α α)	4	66	1 (25%)	1	1
	Hemoglobina H (talasemia intermedia) (--/- α)	1	1	1	1	1
	Hb Bart (--/--)	0	0	-	-	-
	N=	6	30			
BETA TALASEMIAS	Talasemia menor (rasgo) Heterocigotos β^0 / β y β^+ / β	11	100	8 (72,7%)	1	1
	Talasemia intermedia Heterocigotos compuestos β^0 / β^+ y β^0 / β^{variante} y β^+ / β^+	0	0	-	-	-
	Talasemia mayor Homocigotos β^0 / β^0 , β^+ / β^+ y β^0 / β^+	0	0	-	-	-
	N=	11	55			
	VARIANTES DE HB	Anemia de células falciformes Homocigoto variante HBB c.20T/c.20T b6(A3) Glu>Val	1	50	0	1
Hb Köln (b98 FG5 Val>Met)		1	50	0	0	0
N=		2	10			

Esferocitosis Hereditaria

En cuanto al grupo de membranopatías se tiene que la esferocitosis hereditaria estuvo presente en 22 pacientes (31,4%) siendo el grupo de anemias hemolíticas congénitas más prevalente en la población estudiada. En la Tabla 20 se detallan las características demográficas, clínicas y bioquímicas de este grupo.

Tabla 10.- Estadística descriptiva de pacientes con diagnóstico de esferocitosis hereditaria.

Variable	Frecuencia n=22	Porcentaje	Media /DE
SEXO			
Masculino	9	40,90	
Femenino	13	59,09	
EDAD			
Lactantes	5	22,72	
Preescolares	6	27,27	
Escolares	8	36,36	
Adolescentes	3	13,63	
ESTADO			
Jalisco	17		
Colima	1		
Michoacán	2		
Aguascalientes	1		
Guanajuato	1		
CLINICA			
Anemia crónica	17	77,27	
Hemolisis	6	27,27	
Palidez	10	45,45	
Astenia/adinamia	11	50	
Ictericia generalizada	7	31,81	
Ictericia escleral	8	36,36	
Hepatomegalia	2	9,09	
Esplenomegalia	8	36,36	
Coluria	1	4,54	
TRATAMIENTO CON	8	36,36	
HIERRO			
HEMOGLOBINA			11.96 ± 2.44
VCM			83.83 ± 6.00
HCM			28.05 ± 2.59
CHCM			33.46 ± 1.93

RETICULOCITOS			3.91 ± 6.26%
BILIRRUBINA CONJUGADA	NO		1.96 ± 1.54
TLAG (SEG)			
Anormal		52	98,11
CRIOHEMOLISIS			
Anormal		50	94,33

A continuación se muestra la clasificación de de esferocitosis hereditaria de acuerdo niveles de hemoglobina y severidad y su comportamiento clínico, bioquímico y genético. (Tabla 11).

Tabla 11.- Clasificación de esferocitosis hereditaria de acuerdo a niveles de Hb

	LEVE n=13	MODERADA n=7	MODERADAMENTE SEVERA n=2	SEVERA n=0
Sexo				
Femenino	9 (69,23%)	3 (42,85%)	1 (50%)	-
Masculino	4 (30,76%)	4 (57,14%)	1 (50%)	-
Edad	6.71 ± 4.77	5.85 ± 3.23	5.5 ± 4.94	-
Hb	13.04 ± 1.35	10.55 ± 0.91	6.8 ± 0.42	-
Reticulocitos	1.67% ± 2.17%	3.88% ± 10.55	18.65% ± 11.80%	-
Esplenectomía	0	0	1 (50%)	-
Transfusiones	3 (23,07%)	3 (42,85%)	2 (100%)	-
Genotipo				
Heterocigoto SPTA1-Lely	8 (61,53)	3 (42,85%)	-	-
Doble Heterocigoto SPTA1-Lely	2 (15,38%)	-	-	-
Homocigoto silvestre en gen SPTA1	3 (23,07%)	3 (42,85%)	-	-
Homocigoto silvestre SPAT1 Lely + Lepra	-	1(14,57%)	2 (100%)	-
Homocigoto ANK1	-	-	-	-

Por último se encontró que un 25,7%, 18 pacientes, mostraron alteraciones en su comportamiento clínico, bioquímico y molecular de dos o más diferentes tipos de anemias hemolíticas congénitas por lo que fueron clasificados para fines de este estudio en anemias hemolíticas congénitas combinadas. En las tablas 12 y 13 se describen las diferentes combinaciones encontradas.

Tabla 12.- Estadística descriptiva de pacientes con diagnóstico de anemias hemolíticas congénitas combinadas.

n=18	EH + Portador Hb S	EH + Beta talasemia	EH + Alfa talasemia
Sexo			
Femenino	1 (5,5%)	0 (0%)	2 (11,11%)
Masculino	0 (0%)	3 (16,66%)	4 (22,22%)
Edad (años)	1	6.45 ± 4.96	7.41 ± 5,10
Hb	11.7	10.83 ± 0.68	11.2 ± 1.23
Reticulocitos	2.9%	1.87% ± 1.65	2.38% ± 2.26%
Esplenectomía	NO	NO	NO
Transfusiones	NO	1 (5,5%)	1 (5,5%)
Genotipo	Heterocigoto HBB:c.20A>T, Heterocigoto SPTA1:c.6794T>C	HBB c.118 C>T o Cd 39 Heterocigoto SPTA1	Heterocigoto SPTA1 Lely; Heterocigoto HBA2 (-3.7 a/ aa)

Tabla 13.- Estadística descriptiva de pacientes con diagnóstico de anemias hemolíticas congénitas combinadas.

n=18	EH + G6PD A+		EH + G6PD A-		EH + Talasemia alfa + G6PD Santa María		Talasemia alfa + G6PD A+	
Sexo								
Femenino	1 (5,5%)		0		0		0	
Masculino	0		4 (22,22%)		2 (11,11%)		1(5,5%)	
Edad (años)	5		5.50 ± 4.93		5.73 ± 5.01		0.83	
Hb	12.4		11.18 ± 0.81		10.93 ± 0.98		13.9	
Reticulocitos	2%		1.76% ± 1.58%		2.95% ± 3.81		1.4%	
Esplenectomía	NO		NO		NO		NO	
Transfusiones	NO		NO		NO		NO	
Genotipo	G6PD A+ (c.376G) + Heterocigoto SPT-Lely		G6PD A- 202A/376G y Heterocigoto SPT-Lely		G6PD Santa María (c.376G-c.542T) Homocigoto silvestre SPT-Lepra y Heterocigoto c.95+2_96+6delTGAGG)		G6PD A+ c.376G + HBA2 c.95+2_95+6delTGAGG	

DISCUSION

En México, no es común que el abordaje de anemia del paciente pediátrico se considere de primera instancia como diagnóstico diferencial una anemia hemolítica. De hecho, es más factible que el paciente sea tratado empíricamente que estudiado de forma adecuada de manera que la mayoría los médicos de primer y segundo contacto han atendido a algún paciente con anemia microcítica hipocrómica que ha recibido tratamiento con hierro de forma oral e incluso parenteral sin haber solicitado perfil de hierro o ser evaluado por un hematólogo pediatra sin sospechar de una anemia hemolítica hereditaria microcítica hipocrómica como la talasemia. En nuestro país existen diferencias en la frecuencia de diversas patologías y el caso de las anemias hereditarias no es la excepción, por ello decidimos conocer la información local. En el presente estudio se determinó la prevalencia y correlación clínico- diagnóstica de anemias hemolíticas congénitas en la UMAE Hospital de Pediatría CMNO en el período comprendido de enero 2018 a diciembre de 2020. Se encontró que la prevalencia general de anemias hemolíticas congénitas fue de 0.51% por año con base al promedio de pacientes observados en la consulta externa de Hematología Pediátrica. Se incluyeron 70 expedientes de pacientes de los cuales el 57.1% corresponde al sexo masculino, con una media de edad al diagnóstico de 5.29 años, siendo el grupo con mayor prevalencia, los escolares en un 41,4% con rango de edad de 6 años - 11 años 11 meses, lo cual nos habla que existe un retraso en el diagnóstico de estos pacientes ya que al ser anemias hereditarias pueden presentar signos y síntomas tempranos que nos orientaran al diagnóstico. En cuanto al lugar de nacimiento se encontró una mayor prevalencia de la población correspondiente al estado de Jalisco con un total de 51 pacientes lo cual representa al 72.9% del total de la población estudiada, siendo esto lo esperado ya que al ser derechohabientes del IMSS dentro de un hospital de concentración en el estado, se espera que la mayoría de sus pacientes abordados sean locales. Se detectó que el motivo principal por hematología pediátrica y su posterior abordaje para descartar anemia hemolítica congénita fue predominantemente la

presencia de anemia crónica, la cual estuvo presente en el 67.1% del total de los pacientes incluidos en este estudio, cifra aún mayor que lo reportado en la ENSANUT 2012 en donde la anemia se presenta con una prevalencia de 23.3% en niños menores de 5 años de edad y en 10.1% en niños de 5 a 10 años de edad. En segundo lugar se encuentran los signos clínicos de hemolisis como la ictericia, generalizada (30%) como escleral (22,9%) así como la asociación con hiperbilirrubinemia no conjugada y la presencia de hepatoesplenomegalia. A pesar de que este grupo de enfermedades son consideradas de origen hereditario solo el 17% de los pacientes cuenta con por lo menos con un familiar de primer grado (padres, hermanos) con diagnóstico de anemia hemolítica congénita, lo cual orienta el abordaje de los descendientes. Sin embargo, se considera que cerca de 4.5% de la población de las personas son portadoras de un gen para talasemia o hemoglobinas anormales (García-Fernández) por lo que no presentan manifestaciones clínicas y por ende este tipo de enfermedades se encuentran infra diagnosticadas. En ocasiones se correlacionan con la presencia de colecistitis litiásica o esplenectomía por causas no traumáticas por lo que se buscó el antecedente de familiares esplenectomizados presente en 3% de los pacientes incluidos y colecistectomía en el 9%.

Otro antecedente importante que orienta el diagnóstico de estas patologías es la presencia de ictericia en el período neonatal por causas no inmunológicas presente en aproximadamente 50% de los pacientes con diagnóstico de EH según lo reportado en (Mariani M 2008), en el presente estudio se tiene una prevalencia del 21,4% de los pacientes de los cuales el 14.3% fueron tratados con fototerapia. Una limitante en nuestro abordaje de anemias hemolíticas hereditarias es que no contamos en el hospital de pediatría CMNO con las pruebas bioquímicas y de biología molecular necesarias para el diagnóstico por lo que nos apoyamos con el Centro de Investigación Biomédica de Occidente para llevar a cabo dichas pruebas, con lo cual fue posible realizar el presente estudio ya que con el tamiz bioquímico se logró clasificar las anemias hemolíticas congénitas en 4 grupos de los cuales el grupo más prevalente fueron las membranopatías representado por la esferocitosis hereditaria en 31,4%, similar a lo reportado en otros estudios

nacionales como por ejemplo en como lo son los estudios previos realizados por Ibarra-Cortés y colaboradores en donde se tiene una prevalencia de 30% de esferocitosis hereditaria. En cuanto a la deficiencia proteica más frecuentemente encontrada fueron las mutaciones para el gen SPTA1 de la α espectrina y en segundo lugar mutaciones en el gen ANK1 de la ankirina. Dentro de las manifestaciones clínicas se encuentran principalmente la anemia, esplenomegalia e ictericia encontradas en el 77.27%, 36.36% y 31.81% respectivamente. Las características de la anemia presentada fue normocítica esperado en esta patología, sin embargo no se observó incremento en la CHCM > 35 lo cual es una característica bioquímica usualmente encontrada. El comportamiento grado de anemia y evolución hacia hemolisis crónica se correlacionó al grado severidad, donde predominantemente las esferocitosis encontradas en nuestros pacientes fueron clasificadas como leves en estado heterocigoto en 59% de los pacientes, moderadas en 31,81% de los pacientes con genotipo heterocigoto para gen de la α espectrina y moderadamente severo en 9.09% con genotipo homocigoto para los genes SPTA1 de la α espectrina y ANK1 para la ankirina, en donde 1 de los pacientes tuvo evolución hacia la hemolisis crónica requiriendo esplenectomía como tratamiento.

La prevalencia de β talasemia está presente en 67-76% de los pacientes con desórdenes en la hemoglobina estudiados, esto reportado por estadísticas en los principales laboratorios clínicos de investigación en Jalisco y Puebla respectivamente. En nuestro estudio se tiene que el 28.6% tienen alteraciones cuantitativas o cualitativas en la hemoglobina, grupo mejor conocido como hemoglobinopatías. En cuanto a la evolución de estos pacientes se tiene que las principales características clínicas presentadas fueron la anemia microcítica e hipocrómica en el 90% de los pacientes de los cuales el 45% recibió tratamiento previo con hierro como diagnóstico de anemia por deficiencia de hierro. Respecto a la clasificación de hemoglobinopatías posterior a su estudio genético se encontraron 3 subgrupos, alfa talasemias en 6 pacientes (30%), beta talasemias en 11 pacientes (55%) y variantes estructurales de la hemoglobina en 2 pacientes (10%) 1 paciente con anemia de células falciformes y 1 paciente con

hemoglobina de Koln. En el grupo de alfa talasemias el 66 % corresponde a rasgo de talasemia por presentar solo 2 genes para la alfa globina afectados ($-\alpha/-\alpha$) ó ($--/\alpha\alpha$) con lo cual la manifestación clínica es el de una anemia crónica que raramente requiere transfusiones y por lo general no cursa con crisis hemolíticas agudas. En segundo lugar se tienen los portadores silentes 17% los cuales presentan solo un gen de la alfa globina afectado ($-\alpha/\alpha\alpha$), solo 1 paciente mostró genotipo de talasemia intermedia (hemoglobina H) con 3 genes alterados. En general estos pacientes mostraron microcitosis e hipocromía sin presencia de crisis hemolíticas agudas ni requerimiento de transfusiones. En el grupo de las β talasemias se tiene que 100% de los pacientes corresponden a β talasemia menor con genotipo heterocigoto β^0/β y β^+/β ya sea por ausencia o disminución en la producción de las globinas β , cualquiera de los casos es manifestado como rasgo, con lo cual tienen un comportamiento clínico manifestado por anemia microcítica e hipocromica sin requerir transfusiones por crisis hemolíticas agudas. En el presente estudio no hubo pacientes con genotipos compatibles para beta talasemia intermedia ni mayor.

En lo referente al grupo de enzimopatías la enfermedad representante es la deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa ya que es la anemia hemolítica hereditaria por deficiencia enzimática más frecuente a nivel mundial con una prevalencia entre un 0,1-0,5% de la población (Verdugo P 2014), y el 7% de la población mundial según la OMS, con alta prevalencia en África, Asia, Medio Oriente y la cuenca del Mediterráneo. En nuestro estudio se encontró una prevalencia para esta enfermedad de 14,3%, de los cuales el principal motivo de consulta fue la alteración en la prueba de tamiz metabólico neonatal con presencia de actividad (cualitativa) de G6PD deficiente o ausente. Solo 2 pacientes (20%) debutaron con anemia hemolítica aguda posterior a ingesta de alimentos (favismo) y fármacos (sulfas) los cuales requirieron transfusión de concentrado eritrocitario y hospitalización para su abordaje. Ya que se trata de una enfermedad ligada al cromosoma X los pacientes masculinos son los que manifiestan la enfermedad y las mujeres son portadoras. En nuestro estudio el

90% de los pacientes fueron masculinos con el genotipo más frecuentemente encontrado G6PD A- 202A/376G en el 80%, esta variante se clasifica de acuerdo a la OMS en una clase III lo que significa que se tiene un 10-60% de actividad normal de la enzima y por ende no cursa con hemolisis crónica, solo ante exposición a factores que ocasionen estrés oxidativo como lo son las infecciones, la ingesta de habas o algunos medicamentos y productos químicos. Se detectó otra variante en 1 paciente G6PD variante benigna c.1311T>C; p.Tyr437Tyr (Sinónima) + c.1365-13C>T la cual no tiene repercusión patológica. Y por último el genotipo manifestado para la paciente portadora es de G6PD A+ A c.376G/ G6PDB c.376A lo cual se clasifica dentro de la clase III de la OMS.

Un gran grupo de pacientes no fueron clasificados dentro de los 3 grupos anteriores ya que genotípicamente presentaron más de un defecto ya sea en estructura de la membrana eritrocitaria, alteraciones en la hemoglobina ó deficiencia enzimática necesaria para su metabolismo por lo que su estadística descriptiva se realizó de manera conjunta. Fueron en total 18 pacientes (25.7%) que mostraron asociación de por lo menos 2 tipos diferentes de anemia hemolítica congénita. La patología común mas prevalente fue la esferocitosis hereditaria en 94,44% la cual se combinó principalmente con alfa talasemias 33,33%, deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa A- en 22.22% y beta talasemias en 16.66%, en dichos pacientes la clínica predominante fue de esferocitosis hereditaria a igual que la evolución. Solo se encontraron 2 pacientes (11.11%) con alteraciones en los 3 mecanismos fisiopatológicos de hemolisis (EH + Talasemia alfa + deficiencia de G6PD tipo Santa María) de igual manera con evolución clínica favorable.

CONCLUSIONES

Se encontró que la prevalencia general de anemias hemolíticas congénitas fue de 0.51% por año con base al promedio de pacientes observados en la consulta externa de Hematología Pediátrica. De las cuales la anemia hemolítica congénita con mayor prevalencia fue la esferocitosis hereditaria presente el 31,4%, seguido de las beta talasemias, deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa y alfa talasemias presente en 15,7%, 8.5% y 1.4% respectivamente.

Los hallazgos clínicos más frecuentemente encontrados fueron, anemia en el 67,1%, seguido de ictericia en 52,9% y hemolisis en 21,4%. Se clasificaron los diferentes tipos de anemia hemolítica congénita de acuerdo a resultados bioquímicos y genéticos.

La clasificación de los diferentes tipos de anemia fueron esferocitosis, talasemias, variantes estructurales de la hemoglobina y enzimopatías como la deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa.

La principal prevalencia encontrada fue la esferocitosis en un 31.4% de las variantes no combinadas, incluyendo las variantes combinadas la prevalencia incrementa a 55.71%.

X.REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Donato, H. et al. Anemias en pediatría 1a ed. - Buenos Aires: Journal 2014:280.
2. Robert T Means, Robert A. Brodsky. Approach to the child with anemia. UpToDate v. 19.3. [actualizado el septiembre 2021]. Disponible en: www.uptodate.com.
3. Despotovic Jenny. Overview of hemolytic anemias in children. UpToDate v. 19.3.[actualizado el 14/04/20121). Disponible en: www.uptodate.com.
4. Perrota, Silverio, Gllagher Patrick, Mohandas Narla. Hereditary spherocytosis. Lancet 2008:1411-26.
5. Prudencio García-Paje M. Aproximación diagnóstica al paciente con anemia. En Madero L, Lassaletta A, Sevilla J editores. Hematología y Oncología Pediátricas. 3a ed. Majadahonda (Madrid).Ergon; 2015.
6. Grace RF, Lux SE. Disorders of the red cell membrana. En: Orkin SH, Nathan DG, et al, editors. Nathan and Oski´s Hematology of Infancy and Childhood. 7th ed. Philadelphia: Sauders Elsevier; 2009. p. 657-847.
7. Cervera Bravo A. Alteraciones de la membrana del hematíe. En: Madero L, Lassaletta A, Sevilla J, editores. Hematología y Oncología Pediátricas. 3a ed. Majadahonda (Madrid): Ergon; 2015.
8. Christensen RD, Yaish HM, Gallagher PG. A Pediatrician's Practical Guide to Diagnosing and Treating Hereditary Spherocytosis in Neonates. Pediatrics; 2015: 135: 1107-14.
9. Eber S. Hereditary Spherocytosis-Defects in Proteins That Connect the Membrane Skeleton to the Lipid Bilayer. Semin Hematol 2004; 41: 118-41.
10. Vives Corrons JL, Manu Pereira MM. Deficiencias enzimáticas. En: Madero L, Lassaletta A, Sevilla J, editores. Hematología y Oncología Pediátricas. 3a ed. Majadahonda (Madrid). Ergon; 2015.

11. Cappellini MD, Fiorelli G. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *The Lancet Journal*; 2008;64-74)
12. Luzzatto L, Poggi V. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. En: Orkin SH, Nathan DG, et al, editors. *Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood*. 7th ed. Philadel.
13. Mentzer WC Jr. Pyruvate kinase deficiency and disorders of glycolysis. En: Orkin SH, Nathan DG, et al, editors. *Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood*. 7th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009. p. 839-82.
14. Cunningham MJ, Sankaran VG, Nathan DG, Orkin SH. The thalassemias. En: SH Orkin, DG Nathan, et al, editors. *Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood*. 7th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009. p. 1015-106.
15. Cervera Bravo Áurea, Cela de Julián Elena, González Atalo, Berrueco Rubén, Argeles Bienvenida, Badal Isabel, et al. Guía de practica clínica de la talasemia mayor e intermedia en pediatría. Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátrica SEHOP-2015. Edición 2015. Disponible en: www.SEHOP.org.
16. Cela Elena, Cervera Áurea, Ruiz Anna. Guía de practica clínica sobre enfermedad de células falciforme. Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátrica SEHOP- 2010. Edición 2010. Disponible en: www.SEHOP.org.
17. Benítez-Aranda H, Ibarra-Cortés B. Anemias Hemolíticas Hereditarias. *GacMédMéx* Vol.139, Suplemento No. 2.
18. Gallagher PG. Diagnosis and management of rare congenital no immune hemolytic disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2015;2015:392-9.
19. Recht M. Overview of hemolytic anemias in children. *UpToDate* v. 19.3. [actualizado el 18/03/2015. Disponible en: www.uptodate.com.
20. Giardine B, Borg J, Viennas E, Pavlidis C, Moradkhani K, Joly P, et al. Updates of the Hb Var database of human hemoglobin variants and thalassemia mutations. *Nucleic Acids Res* 2014;42:D1063-9.

21. Risinger M, Emberesh M, Kalfa T. Rare Hereditary Hemolytic Anemias. Diagnostic Approach and Considerations in Management. *HematolOncolClin N Am* 33 (2019) 373-392.
22. Yongoo K, Joohong P, Kim M. Genetic diagnosis of hemolytic anemia. *Blood Res* 2017;52:84-94.

XI. ANEXOS

Anexo 1. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

TITULO: PREVALENCIA Y CORRELACIÓN CLÍNICO- DIAGNÓSTICA DE ANEMIAS HEMOLÍTICAS CONGÉNITAS EN LA UMAE HOSPITAL DE PEDIATRÍA CMNO

Numero de paciente:	Fecha de elaboración:
	Fecha de diagnóstico:

A. Datos Personales:

Lugar de Nacimiento: _____
Fecha de nacimiento / / Edad: _____
Género: () Femenino () Masculino

B. Antecedentes familiares:

a) Familiares afectados con anemia hemolítica congénita () No () Si cuantos _____

C. Antecedentes Clínicos:

1) Anemia crónica () si () no 2) Anemia posterior a ingesta de algún fármaco o alimento () No () Sí Tipo de fármaco o alimento _____ 3) Presenta Crisis hemolíticas agudas? () No () Sí _____ al año , 4) Palidez () No () Si, 5) Astenia () No () Si 6) Ictericia generalizada () No () Si, 7) Ictericia Conjuntival () No () Si, 8) Ictericia neonatal () No () Sí, 8.1) Requirió Fototerapia? () No () Si, 8.2) Exanguinotransfusión? () No () Si, 9) Hepatomegalia () No () Sí, 10) Esplenomegalia () No () Si, 9) Transfusiones () No () Si # Transfusiones _____ por año , 10) Esplenectomía () No () Sí , 11) Colectomía () No () Si, 12) Tratamiento con hierro previamente () No () Si

D. Datos de Laboratorio:

1) Biometría hemática: Hb _____ Hto _____ VCM _____ HCM _____ CHCM _____ Reticulocitos _____
2) Bilirrubina total _____ mg/dl, Bilirrubina directa _____ mg/dl Bilirrubina indirecta _____ mg/dl
3) Anomalías en frotis sanguíneo: a) Esferocitos () No () Si b) Dianocitos () No () Si c) Normoblastos () No () Si d) Drepanocitos () No () Si e) Cuerpos de inclusión () No () Si f) Eliptocitos () No () Si g) Ovalocitos () No () Si h) Otros _____

E. Estudio bioquímico:

1) TLGA _____ segundos
2) Criohemólisis _____ %
3) Hb Fetal _____ %, Hb A₂ _____ %, Hb Variante (Hb S) _____ %, Hb A _____ %
5) Electroforesis alcalina de hemoglobina: () Normal () Anormal
6) Prueba de inducción a drepanocitos: () Negativa () Positiva () No aplica
7) Prueba cualitativa de G6PD () Negativa () Positiva () No aplica

F. Resultado de laboratorio: _____

G. Resultado biología molecular: _____

H. Diagnóstico final: _____

ANEXO 2.- CARTA DE DISPENSA DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO

Anexo 2:

CARTA DE DISPENSA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Comité de Ética en Investigación:

Dra. Ana Bertha Rodríguez López
PRESIDENTE
Dra. Elizabeth Arce Mojica
SECRETARIO

1. IDENTIFICACION DEL ESTUDIO:

- **Título del estudio:** "PREVALENCIA Y CORRELACIÓN CLÍNICO-DIAGNÓSTICA DE ANEMIAS HEMOLÍTICAS CONGÉNITAS EN LA UMAE HOSPITAL DE PEDIATRÍA CMNO"
- **Investigador responsable:** Dr. José Luis Toro Castro
- **Tesista:** Karen Hildelisa Díaz Carrillo
- **Unidad/Departamento/Servicio:** UMAE Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional de Occidente, Servicio de Hematología Pediátrica.

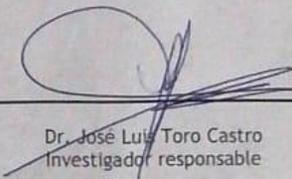
2. JUSTIFICACIÓN DE LA DISPENSA:

Por medio de la presente se solicita al Comité de Ética en Investigación y al Comité Local de Investigación en Salud 1302 del Hospital de Pediatría CMNO la dispensa de la carta de consentimiento informado dadas las siguientes condiciones:

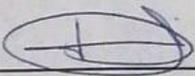
La investigación no sería viable sin la exención de la carta de consentimiento informado.

El presente estudio tiene un valor social importante y de acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud (Art. 17) esta investigación se clasifica dentro de la categoría sin riesgo, ya que se trata de un estudio retrospectivo - descriptivo y comprende un amplio periodo de estudio donde buscaremos información a través de los expedientes clínicos de todos los pacientes pediátricos con diagnóstico de anemia hemolítica congénita desde el 01 de enero del 2018 al 31 de diciembre del 2020 y resulta prácticamente imposible la recolección de los consentimientos informados de todos los sujetos involucrados en el estudio.

El estudio se realizará utilizando los registros ya existentes en el expediente clínico de los pacientes del Centro Médico Nacional de Occidente así como base de datos por el área de genética del Centro de Investigación Biomédica de Occidente, donde se recabarán datos como edad, sexo, lugar de nacimiento, resultados de pruebas de laboratorio y no datos de carácter personal que permitan identificar a los pacientes.



Dr. José Luis Toro Castro
Investigador responsable



Dra. Karen Hildelisa Díaz Carrillo
Tesista

ANEXO 3.- CARTA DE CONFIDENCIALIDAD

CARTA DE CONFIDENCIALIDAD

Guadalajara, Jalisco a 27 de Octubre del 2021

El C. José Luis Toro Castro, investigador responsable del proyecto titulado "PREVALENCIA Y CORRELACIÓN CLÍNICO- DIAGNÓSTICA DE ANEMIAS HEMOLÍTICAS CONGÉNITAS EN LA UMAE HOSPITAL DE PEDIATRÍA CMNO." con domicilio ubicado en Av. Belisario Domínguez No. 724, Colonia Independencia. C. P 44360. Guadalajara, Jalisco; a 27 de Octubre del 2021, me comprometo a resguardar, mantener la confidencialidad y no hacer mal uso de los documentos, expedientes, reportes, estudios, actas, resoluciones, oficios, correspondencia, acuerdos, directivas, directrices, circulares, contratos, convenios, instructivos, notas, memorandos, archivos físicos y/o electrónicos, estadísticas o bien, cualquier otro registro o información que documente el ejercicio de las facultades para la evaluación de los protocolos de investigación, a que tenga acceso en mi carácter investigador responsable, así como a no difundir, distribuir o comercializar con los datos personales contenidos en los sistemas de información, desarrollados en el ejercicio de mis funciones como investigador responsable.

Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se estará acorde a la sanciones civiles, penales o administrativas que procedan de conformidad con lo dispuesto en la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública Gubernamental, la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares y el Código Penal del Estado de Jalisco, a la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares, y demás disposiciones aplicables en la materia.

ACEPTO

José Luis Toro Castro

NOMBRE Y FIRMA

Dr. José Luis Toro Castro
MAT. 99145247
PED. PROF. 2463086
HEMATÓLOGO PEDIATRA
HOSPITAL DE PEDIATRÍA CMNO

ANEXO 4.- DICTAMEN DE APROBADO

11/1/22 7:51

SIRELCIS



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 1302.
HOSPITAL DE PEDIATRÍA, CENTRO MÉDICO NACIONAL DE OCCIDENTE LIC IGNACIO GARCIA TELLEZ, GUADALAJARA JALISCO

Registro COFEPRIS 17 CI 14 039 045
Registro CONSIDÉTICA CONBIODÉTICA 14 CEI 091 2018022

FECHA: Merita, 11 de enero de 2022

Dr. Jose Luis Toro Castro

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Prevalencia y correlación clínico-diagnóstica de anemias hemolíticas congénitas en la UMAE Hospital de Pediatría CMNO** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A.P.R.O.B.A.D.O.**:

Número de Registro Institucional

R-2022-1302-004

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE


M.E. Ruth Alejandrina Castillo Sánchez
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 1302

IMSS
SECRETARÍA DE SALUD