



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD: CENTRO MÉDICO NACIONAL  
“LA RAZA”  
HOSPITAL GENERAL “DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA”**

**TESIS**

**FRECUENCIA DE HEMOGLOBINOPATÍAS EN PACIENTES DE 0 A 16 AÑOS  
DE EDAD DEL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA EN EL  
HOSPITAL GENERAL “DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA, DEL CMN LA  
RAZA”, EN EL PERÍODO COMPRENDIDO DE ENERO 2012 A ENERO 2017**

Para obtener el título de especialidad de pediatría

**PRESENTA**

**Dra. Ayerim Rubio Barroso  
Residente de pediatría**

**TUTOR DE TESIS**

**Dra. Nora Nancy Nuñez Villegas  
Médico adscrito de hematología pediátrica**

**CIUDAD DE MÉXICO, 2017.**



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.

## **IDENTIFICACIÓN DE AUTORES**

### **INVESTIGADOR RESPONSABLE**

**Dra. Nora Nancy Núñez Villegas**

**Matrícula 10139737**

Médico adscrito al servicio de hematología pediátrica

Dirección: Avenida Vallejo y Avenida Jacarandas S/N, Colonia La Raza, Delegación

Azcapotzalco, Ciudad de México.

E-mail: nancydra.0124@gmail.com

Teléfono: 55 35 70 09 00

### **INVESTIGADOR ASOCIADO**

**Dra. Ayerim Rubio Barroso**

**Matrícula 98168205**

Residente de pediatría de tercer año

Dirección: Avenida Vallejo y Avenida Jacarandas S/N, Colonia La Raza, Delegación

Azcapotzalco, Ciudad de México.

E-mail. yery\_aloha@hotmail.com

Teléfono: 22 81 09 57 96

## ÍNDICE

1. Resumen.....	3
2. Marcoteórico.....	5
3. Justificación.....	21
4. Planteamiento del problema.....	22
4.1 Pregunta científica.....	22
5. Hipótesis.....	23
6. Objetivos.....	24
6.1 Objetivo general.....	24
6.2 Objetivos específicos.....	24
7. Material y métodos.....	25
8. Criterios de selección.....	26
9. Criterios de eliminación .....	26
10. Variables de estudio.....	27
11. Recolección de datos.....	28
12. Análisis estadístico.....	28
13. Aspectos éticos.....	29
14. Recursos.....	30
15. Difusión.....	31
16. Cronograma de actividades.....	32
17. Instrumento de recolección de datos.....	33
18. Consentimiento informado.....	34
19. Referencias bibliográficas.....	35

# **FRECUENCIA DE HEMOGLOBINOPATÍAS EN PACIENTES DE 0 A 16 AÑOS DE EDAD DEL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA EN EL HOSPITAL GENERAL “DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA, DEL CMN “LA RAZA”, EN EL PERÍODO COMPRENDIDO DE ENERO 2012 A ENERO 2017**

**Dra. Núñez Villegas Nora Nancy. Dra. Rubio Barroso Ayerim.**

## **1. RESUMEN**

Las hemoglobinopatías son alteraciones cualitativas o cuantitativas de la globina, secundarias a mutaciones genéticas, cuya consecuencia puede ser una modificación estructural (hemoglobinopatías estructurales) o una disminución de la síntesis de una cadena globínica estructuralmente normal (talasemias).

A nivel mundial, el porcentaje de portadores de talasemia es mayor que el de portadores de drepanocitosis, pero, debido a la mayor frecuencia del gen de la anemia drepanocítica en algunas regiones, el número de recién nacidos afectadas por esta enfermedad es mayor que el de los afectados por la talasemia. En América Latina los países en orden de frecuencia con más casos registrados son Brasil donde al año se llegan a registrar más de 103 000 casos, seguido de México, Venezuela, Colombia, Guatemala, República Dominicana, Nicaragua y Panamá. En México se ha notificado una frecuencia variable en individuos mestizos, desde menos de 1% en el centro del país hasta más de 14% en las costas, algo atribuible al factor de la mezcla con sujetos de origen africano, en donde la frecuencia de portadores es del orden de 10%, uno de cada 400 recién nacidos tendrá la enfermedad.

Las hemoglobinopatías más frecuentes son la drepanocitosis y talasemias. Las drepanocitosis son el resultado de una mutación puntual en el sexto codón de la  $\beta$ -globina ubicado en el cromosoma 11 por una sustitución del ácido glutámico por la valina, lo que origina que la molécula de la globina se cristalice, deformando los hematíes, volviéndolos falciformes y rígidos, e impidiendo su paso por los capilares pequeños. Por su parte las talasemias se producen por mutaciones en las cadenas de globina que pueden afectar el mecanismo de expresión del gen de esta a diferentes niveles, ya sea en la transcripción, procesamiento y traducción, produciendo los diferentes síndromes.

En las talasemias el exceso de cadenas alfa o beta, insolubles, precipita en el interior de los eritrocitos y se conjuga con diversas proteínas del citosol y de la membrana, lesionándolas. Por otra parte, la liberación del hierro intracelular origina la formación de radicales libres que dañan las proteínas y los lípidos de la membrana. La vitamina D de la membrana disminuye, lo cual contribuye a una mayor desestructuración de proteínas y lípidos, estos factores contribuyen a la aparición de la anemia característica de esta enfermedad. La importante eritropoyesis ineficaz y la hipoxia causan una gran expansión de la médula ósea, que se traduce en un aumento del diploe, que confiere al cráneo el aspecto típico en cepillo, y en la aparición de focos de eritropoyesis extramedular (hepatoesplénica y paravertebral).

La enfermedad se caracteriza por anemia crónica y oclusión vascular; ambas producidas por tal polimerización. La polimerización de la HbS distorsiona el glóbulo rojo provocando rigidez, dando la forma de hoz característica. Estas células pueden ocluir la circulación microvascular y causar hemólisis. El VCM es normal mientras que para las talasemias puede estar disminuido, además encontraremos reticulocitosis, neutrofilia, trombocitosis, VSG disminuida.

Para el diagnóstico se cuenta con la electroforesis de hemoglobinas con diferentes soportes y valores de pH, cuantificación de las fracciones HbA<sub>2</sub> y HbF, pruebas de solubilidad hemoglobínica y falciformación, estudio de la estabilidad molecular de la hemoglobina, estudio de la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno, escrutinio de mutaciones mediante PCR.

**Pregunta de investigación:** ¿Cuál es la frecuencia de hemoglobinopatías en pacientes de 0 a 16 años de edad del servicio de hematología pediátrica en el hospital general “Dr. Gaudencio González Garza, del CMN “La Raza” en el período comprendido de enero de 2012 a enero de 2017?

**Objetivos:** Conocer la frecuencia de hemoglobinopatías y sus manifestaciones principales en pacientes de 0 a 16 años de edad del servicio de hematología pediátrica en el hospital general “Dr. Gaudencio González Garza, del CMN “La Raza” en el período comprendido de enero de 2012 a enero de 2017.

**Material y métodos:** Se trata de un estudio retrospectivo, transversal y descriptivo. Se tomarán los datos de los expedientes clínicos de los pacientes atendidos en el servicio de hematología pediátrica en el Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional “La Raza”, con el diagnóstico de Enfermedad de hemoglobinopatía de por electroforesis de hemoglobina.

**Infraestructura:** Se cuenta dentro del Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional “La Raza” con el área de la consulta externa, así como un laboratorio clínico donde se atienden pacientes de hematología pediátrica, además el área de archivo clínico de donde se obtendrán los expedientes con los datos necesarios para la realización de esta investigación.

**Difusión:** Esta investigación servirá para fines de titulación, a manera de tesis de posgrado de la especialidad de Pediatría Médica

## 2. MARCO TEÓRICO

La descripción de las hemoglobinopatías inicia alrededor de los años 20's tanto la anemia de células falciformes y talasemias; James Herrick, fue el primero en observar las células falciformes en la sangre de un estudiante de posgrado africano, pero el hecho de que la transformación a células falciformes se produce en respuesta a una caída en la tensión de oxígeno no fue reconocido hasta los estudios de Hahn y Gillespie en 1927. En 1923 se demostró que el fenómeno falciforme se heredaba como un rasgo autosómico dominante. Para el año 1949, Pauling y sus colegas encontraron que toda la hemoglobina en pacientes con anemia de células falciformes mostraba una tasa de migración anormalmente lenta en electroforesis, mientras que los padres de estos pacientes tenían una hemoglobina normal y anormal. Poco después, se descubrieron otras hemoglobinas anormales sometiendo la hemoglobina a electroforesis. La determinación de la composición de aminoácidos de este péptido indicó que la anemia de células falciformes era el resultado de la sustitución de un residuo de ácido glutámico por valina. Este descubrimiento estableció que la sustitución de un solo aminoácido en una cadena polipeptídica puede alterar la función del producto génico lo suficiente para producir efectos clínicos generalizados.<sup>1</sup>

Las talasemias se describen desde 1925 por Cooley y Leel quienes detectan una forma de anemia severa que ocurría en las etapas tempranas de la vida y que se asociaba con esplenomegalia y cambios óseos. En 1932, George H. Whipple y William L. Bradford publicaron una descripción completa de los hallazgos patológicos de esta enfermedad. Whipple acuñó la frase anemia talásica, de "el mar", porque los primeros pacientes eran todos de origen mediterráneo. El verdadero carácter genético del trastorno se apreció plenamente después de 1940 cuando se demuestra una alteración homocigótica de un gen autosómico para el cual el estado heterocigótico se asocia con cambios hematológicos mucho más suaves. La condición homocigótica severa se conoce como talasemia mayor. Posteriormente, el término intermedio se usó para describir trastornos que eran más leves que la forma principal pero más severa que los rasgos menores.<sup>1</sup>

La identificación de pacientes con hemoglobinas anormales se inició en México en 1950, por Muñoz y Lavalle en un paciente con drepanocitosis estudiado en el Hospital Infantil de México. Durante 12 años, todas las publicaciones en este campo provinieron de esa institución. A partir de 1960, en que el grupo dirigido por Lisker se interesó en este campo, se efectuaron las primeras encuestas y estudios orientados a descubrir ese tipo de trastornos genéticos en varios grupos de población y se difundieron las técnicas básicas para identificarlos; como resultado, el número de casos descubiertos se incrementó de manera importante.<sup>2</sup>

## DEFINICIÓN

Las hemoglobinopatías son alteraciones cualitativas o cuantitativas de la globina, secundarias a mutaciones genéticas, cuya consecuencia puede ser una modificación estructural (hemoglobinopatías estructurales) o una disminución de la síntesis de una cadena globínica estructuralmente normal (talasemias).<sup>3</sup>

## CLASIFICACIÓN CLÍNICA

- Hemoglobinopatías estructurales:
  1. Variantes por mutación superficial.
    - a. Síndromes Drepanocíticos:
      - i. Rasgo drepanocítico (AS)
      - ii. Anemia drepanocítica (SS)
      - iii. Dobles estados heterocigotos (SC)(SD), (S- $\beta$ -talasemia)
  2. Variantes de Hb inestable (anemia hemolítica congénita con cuerpos de Heinz).
  3. Variantes de Hb con elevada afinidad por el oxígeno (eritrocitosis familiar).
  4. Hemoglobinas M (cianosis familiar)
  
- Talasemia
  1.  $\beta$ - talasemia
    - a.  $\beta$ - talasemia mayor
    - b.  $\beta$ - talasemia intermedia
    - c.  $\beta$  - talasemia menor
  2.  $\alpha$  -talasemia
    - a.  $\alpha$  - Portador
    - b.  $\alpha$  - Rasgos talasémicos
    - c. Enfermedad de hemoglobina H
    - d. Hydrops fetalis

## EPIDEMIOLOGÍA

Las hemoglobinopatías, en especial la anemia de células falciformes y talasemias, eran originalmente características de los países del trópico y subtropicales, sin embargo ahora son comunes en todo el mundo debido a la migración por lo que representan un problema de salud, cada año nacen 330 000 niños afectados, 83% con anemia de células falciformes y 17% de casos de talasemia. Causan aproximadamente 3.4% de las defunciones en menores de 5 años. Al menos el 5,2% de la población mundial y más del 7% de las mujeres embarazadas, tienen una variante clínica. Alrededor del 85% de las células falciformes y más del 70% de todos los nacimientos afectados se producen en África.

A nivel mundial, el porcentaje de portadores de talasemia es mayor que el de portadores de drepanocitosis, pero, debido a la mayor frecuencia del gen de la anemia drepanocítica en



algunas regiones, el número de recién nacidos afectadas por esta enfermedad es mayor que el de los afectados por la talasemia.

La talasemia beta es la hemoglobinopatía más frecuente en la cuenca mediterránea, el Oriente Medio y Asia. La  $\alpha$ -talasemia grave es frecuente en Asia oriental, y la anemia drepanocítica predomina en África. En Estados Unidos de América, el 10% de la población corre el riesgo de sufrir anemia drepanocítica y en Europa noroccidental entre un 2% y un 9% de la población pertenece a minorías étnicas en riesgo de sufrir hemoglobinopatías. En algunos países de Asia oriental, hasta un 40% de la población puede ser portadora de mutaciones importantes de los genes de la hemoglobina, con el consiguiente aumento de las tasas de recién nacidos con talasemia.<sup>5</sup>

En América, según recientes estudios, se registran 2-3 millones de casos. En el Estado de Nueva York 12% de los nacimientos de madres hispanas se han relacionada con algún rasgo de la enfermedad, 64.5% provenientes de República Dominicana, 30% de Centroamérica y 4% de Puerto Rico. En América Latina los países en orden de frecuencia con más casos registrados son Brazil donde al año se llegan a registrar más de 103 000 casos, seguido de México, Venezuela, Colombia, Guatemala, República Dominicana, Nicaragua y Panamá.<sup>2</sup>

En México se ha notificado una frecuencia variable en individuos mestizos, desde menos de 1% en el centro del país hasta más de 14% en las costas, algo atribuible al factor de la mezcla con sujetos de origen africano, en donde la frecuencia de portadores es del orden de 10%, uno de cada 400 recién nacidos tendrá la enfermedad.

Se ha informado la presencia de los tipos Benin y Bantú, que se expresan con mayor penetración que los restantes, lo que se correlaciona con diversas variables, entre las que figura un nivel muy bajo de hemoglobina fetal (HbF) (menor de 1%, como sucede en sujetos normales), en comparación con cifras de 5 a 20% en quienes tienen el tipo Senegal, Arabia o India.<sup>6</sup>

Se han realizado algunos trabajos para identificar la frecuencia de las hemoglobinopatías en nuestro país, entre ellos Lisker, Ruiz-Reyes, Ibarra y colaboradores, Lisker y colaboradores, Peñaloza y colaboradores, y Magaña y colaboradores.

Peñaloza y colaboradores realizaron un estudio en 162 individuos de origen nahua: 74 de San Pedro Atocpan y 42 de Santa Ana Tlacotenco, ambas en la Delegación de Milpa Alta, DF, y 46 de Ixhuatlancillo, Veracruz, además de 131 mestizos: 34 de Coyolillo y 97 de Poza Rica. Las tres últimas poblaciones se localizan en el norte del estado de Veracruz. Todos los sujetos eran adultos. Los datos obtenidos en este trabajo en las poblaciones nahuas son similares a los informados en otros protocolos, en los cuales se observa que de 22 poblaciones indígenas estudiadas, sólo en dos (coras y chontales) se identificaron

portadores de HbS en 1 y 2%, respectivamente. Lo mismo sucede en los indígenas totonacos, pobladores de la región norte de Veracruz y Puebla, en quienes también se ha informado la misma proporción de heterocigotos AS, lo que sugiere que son resultado de mestizaje con africanos. En relación con los mestizos de la costa de Veracruz, la frecuencia de hemoglobina S, de 14%, es un poco mayor de lo comunicado en ambas costas de México, lo que se explica por el mestizaje indígena-caucásicoafricano en grado variable con africanos que llegaron a México en la época de la Colonia.<sup>2</sup>

Por su parte Ruiz-Reyes en un lapso de 22 años (septiembre de 1987 a marzo de 2010) realizó 3,660 estudios que investigaron hemoglobinas anormales. Las talasemias fueron las más frecuentes, representaron 73.4% de los casos. La hemoglobinopatía S se demostró en 25.1% de los casos, con 137 heterocigotos, 99 homocigotos y 8 heterocigotos compuestos. Otras hemoglobinas anormales, como la CC, AC, G-San José, I-Filadelfia, Lepore-Washington-Boston, D-Los Angeles, Habana y Fannin-Lubbock se identificaron en tres personas o en menor número de casos.<sup>6</sup>

Se encontraron en la bibliografía tres casos de hemoglobinopatía H: un caso aislado publicado en 1973 y dos casos incluidos en una serie de pacientes mestizos mexicanos con talasemias alfa y beta, publicados en 1995 y dos más en el 2006.<sup>2</sup>

## **BASES MOLECULARES**

Las hemoglobinopatías se deben a defectos genéticos ya sea por delección /duplicación o mutaciones secundarias a reemplazo de nucleótidos. El defecto genético puede afectar la síntesis de una determinada cadena globínica:  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\psi$  y  $\delta$  de forma cuantitativa (mayor o menor cantidad de hemoglobina sintetizada) o cualitativa (alteración de la estructura primaria) que da lugar a los distintos síndromes clínicos previamente mencionados. En general, las mutaciones de aminoácidos situadas en la superficie de la molécula solo producen modificaciones de la carga eléctrica, mientras que los aminoácidos internos ocasionan, casi siempre, una importante alteración estructural y funcional de la hemoglobina y su repercusión clínica suele ser mayor.

Los defectos por delección anulan la expresión de un gen este es el mecanismo más relacionado por ejemplo con las  $\alpha$ -talasemias:  $\alpha^0$ -talasemia cuando ambos genes de un alelo están delecionados, mientras que en la  $\alpha^+$  cuando solo uno lo está. En el locus de genes de tipo no  $\alpha$  la delección más frecuente determina una globina quimérica de fusión (Hb Lepore).<sup>7</sup>

Los defectos por mutación son característicos de las  $\beta$ -talasemia, que puede afectar el mecanismo de expresión del gen de la globina a diferentes niveles, ya sea en la transcripción, procesamiento y traducción, así encontramos las  $\beta^0$ -Talasemia (sin síntesis de cadena  $\beta$  detectable debido a ausencia de ARN mensajero de cadena  $\beta$ ) y la  $\beta^1$ -

Talasemia (síntesis reducida de la cadena  $\beta$  debido a una cadena  $\beta$  reducida o no funcional).<sup>7</sup>

Algo similar ocurre en las drepanocitosis que son el resultado de una mutación puntual en el sexto codón de la  $\beta$ -globina ubicado en el cromosoma 11 por una sustitución del ácido glutámico por la valina, lo que origina que la molécula de la globina se cristalice, deformando los hematíes, volviéndolos falciformes y rígidos, e impidiendo su paso por los capilares pequeños. Se distinguen algunos rasgos:

1. La enfermedad de células falciformes que se transmite como un rasgo autosómico dominante.
2. Homocigotos (dos genes anormales, SS) que no sintetizan la hemoglobina A (Hb A).
3. Heterocigotos (un gen anormal), rasgo falciforme, tienen glóbulos rojos que contienen 20-45% HbS.
4. El rasgo de células falciformes proporciona una ventaja selectiva contra la malaria por *Plasmodium falciparum* (Polimorfismo equilibrado).
5.  $\alpha$ -talasemia, la frecuencia de una o dos deleciones de genes pueden ser portadores o enfermedad de células falciformes.<sup>4</sup>

## **FISIOPATOGENIA**

La hemoglobina S da lugar a alteraciones celulares que distorsionan los eritrocitos volviéndolos rígidos y falciformes. La vaso-oclusión por isquemia-reperfusión es la base fisiopatológica de la anemia de células falciformes, además del estrés oxidativo, la inflamación crónica, alteración de las propiedades adhesivas de los eritrocitos, leucocitos y plaquetas y aumento de la viscosidad sanguínea.

Se cree que los siguientes mecanismos están involucrados en la fisiopatología de la enfermedad:

- Las células falciformes se destruyen prematuramente, causando anemia hemolítica
- La hemólisis intravascular reduce la biodisponibilidad del óxido nítrico (ON)
- La liberación de arginasa de los glóbulos rojos consume L-arginina plasmática
- La hemoglobina plasmática libre reacciona con ON, produciendo metahemoglobina y nitrato, agotando así el ON
- Aumento de la actividad de xantina oxidasa y NADPH oxidasa y la producción de radicales libres de oxígeno que consumen ON.
- La biodisponibilidad reducida de NO contribuye a la vasoconstricción y activación plaquetaria
- Las moléculas de adhesión están sobreexpresadas, este aumento de la adhesión de los eritrocitos reduce el calibre de la microvasculatura, atrapando los eritrocitos y contribuyendo a las crisis vaso-oclusivas.
- Las células falciformes aumentan la viscosidad sanguínea.
- Daño del endotelio que conduce a la producción de mediadores de la inflamación.

- Los leucocitos se adhieren a las células endoteliales y pueden atrapar aún más a los eritrocitos falciformes, contribuyendo a la estasis.
- Las plaquetas activadas pueden interactuar con eritrocitos anormales, causando agregación y vaso-oclusión.<sup>4</sup>

El papel relativo de la hemólisis o la viscosidad se postula que difieren entre los diferentes subfenotipos de la anemia falciforme, en particular, la hemólisis y, se cree que el agotamiento de óxido nítrico desempeña un papel importante en el priapismo, las úlceras en las piernas y las lesiones pulmonares, mientras que la viscosidad se piensa es la clave para que se presenten las crisis vaso-oclusivas y síndrome torácico agudo.

Las  $\beta$ -talasemias son el resultado de la falta de síntesis de las cadenas beta de globina, al contrario de lo que sucede en la  $\alpha$ -talasemia, la mayoría de los casos de  $\beta$ -talasemias se deben a mutaciones genéticas que afectan posteriormente al funcionalismo del RNA. Se han descrito unas 100 mutaciones que tienen cierta tendencia al agrupamiento geográfico. Así, en el Mediterráneo la alteración más frecuente es la que afecta al codón 39.

Desde el punto de vista de la fisiopatología, las  $\beta$ -talasemias difieren también de las  $\alpha$ -talasemia ya que el exceso de cadenas  $\alpha$ , insolubles, precipita en el interior de los eritrocitos y se conjuga con diversas proteínas del citosol y de la membrana, lesionándolas. Por otra parte, la liberación del hierro intracelular origina la formación de radicales libres que dañan las proteínas y los lípidos de la membrana. La vitamina D de la membrana disminuye, lo cual contribuye a una mayor desestructuración de proteínas y lípidos. La presencia de cadenas  $\gamma$  “tampona” hasta cierto punto el exceso de cadenas  $\alpha$ , ya que permitirá la formación de HbF. Como consecuencia de estos procesos, se produce la muerte intramedular de un gran número de precursores de la serie roja (eritropoyesis ineficaz) y la hemólisis periférica de los hematíes. Además, la hemoglobinización es defectuosa.<sup>4</sup>

Estos tres factores contribuyen a la aparición de la anemia característica de esta enfermedad. La importante eritropoyesis ineficaz y la hipoxia causan una gran expansión de la médula ósea, que se traduce en un aumento del diploe, que confiere al cráneo el aspecto típico en cepillo, y en la aparición de focos de eritropoyesis extramedular (hepatoesplénica y paravertebral). Estas alteraciones, características de la betatalasemia homocigota, se encuentran de forma mucho más atenuada en la betatalasemia heterocigota.

## **CUADRO CLINICO**

La hemoglobina falciforme (HbS) tiene la propiedad singular de formar polímeros cuando es desoxigenada y son estos polímeros de la HbS los responsables del daño celular y de las manifestaciones clínicas.

La enfermedad se caracteriza por anemia crónica y oclusión vascular; ambas producidas por tal polimerización. La polimerización de la HbS distorsiona el glóbulo rojo provocando rigidez, dando la forma de hoz característica. Estas células pueden ocluir la circulación microvascular y causar hemólisis. El VCM es normal mientras que para las talasemias puede estar disminuido, además encontraremos reticulocitosis, neutrofilia, trombocitosis, VSG disminuida.

Las complicaciones agudas son:

1. Crisis vaso-oclusivas: Oclusión de la microvasculatura dando como resultado dolor e inflamación. Las localizaciones comunes son en manos, pies (dactilitis), huesos y abdomen. Los síntomas como fiebre, eritema, edema, dolor óseo focal, dolor abdominal, distensión abdominal pueden acompañar a las crisis. Los factores de riesgo para el dolor incluyen niveles altos de hemoglobina basal, hemoglobina F baja, hipoxemia nocturna y asma.
2. El síndrome torácico agudo es la causa más común de muerte y la segunda causa más frecuente de hospitalización. Se define como el desarrollo de un nuevo infiltrado pulmonar acompañado de síntomas como fiebre, dolor torácico, taquipnea, tos, hipoxemia y sibilancias. Alrededor del 50% de los eventos de ACS están asociados con infecciones, incluyendo virus, Bacterias atípicas como Mycoplasma y Chlamydia y menos frecuentemente con S. pneumoniae. Alrededor de la mitad de los casos, se desarrollan durante la hospitalización secundario a una crisis vaso-oclusiva donde la embolización grasa y la hipoventilación contribuyen a la fisiopatología.
3. El evento cerebrovascular suele ser hemorrágico especialmente en niños mayores, generalmente involucrando las grandes arterias del Polígono de Willis, particularmente la Arteria carótida interna y el medial, en segundo término las arterias cerebrales anteriores. La lesión crónica al endotelio ocasiona cambios en la íntima con proliferación de fibroblastos y músculo liso, reduciendo o borrando completamente el lumen de los pequeños vasos. El infarto ocurre agudamente como resultado de oclusión del vaso dañado o embolización distal de un trombo. Es más común en la enfermedad de células falciformes-SS. Los síntomas incluyen: Deficiencias motoras focales (por ejemplo, hemiparesia, disfunción de la marcha), defectos del habla, estado mental alterado, convulsiones, cefaleas.  
La recuperación neurológica grave ocurre en aproximadamente dos tercios de los niños, pero los déficits neurocognitivos son comunes. En los pacientes no tratados, aproximadamente el 70% de los pacientes experimentan una recurrencia dentro de los 3 años.
4. Priapismo: Puede prolongarse durante más de 3 horas. Se presenta en 30-45% de los pacientes con anemia falciforme, más comúnmente en la SS, con una edad media de 12 años, por lo general se produce durante la mañana temprano, cuando las erecciones normales ocurren y es probablemente relacionado con la acidosis nocturna y la deshidratación. Se debe a la obstrucción venosa del flujo o a la

relajación del músculo liso, ya sea individualmente o en combinación. Una historia de priapismo en la infancia se asocia con disfunción sexual e impotencia en 10-50% en la edad adulta.

5. Secuestro esplénico. Mayor prevalencia entre 5 y 24 meses de edad en la enfermedad de células falciformes-SS. Puede presentarse con fiebre o infección, esplenomegalia, comienzo rápido de palidez y fatiga, dolor abdominal. El nivel de hemoglobina puede descender precipitadamente, seguido por choque hipovolémico y muerte. El recuento de plaquetas y leucocitos también suele caer.
6. Aplasia transitoria. Cese de la producción de glóbulos rojos que puede persistir durante 7-14 días con caída profunda en la hemoglobina (tan baja como 1 g / dl) seguido de la disminución de reticulocitos. Puede ocurrir en varios miembros de una familia y puede ocurrir a cualquier edad. Casi invariablemente asociado con la infección por parvovirus B19. Su recuperación es espontáneamente generalmente después de aproximadamente 10 días.<sup>4</sup>

Afectaciones a otro nivel incluyen cardiovasculares donde se encontrarán pacientes con cardiomegalia e hipertrofia ventricular alrededor del 50% de los casos, manifestándose con un soplo sistólico de intensidad moderada. Hipertensión pulmonar en el 10% de los niños con genotipo SS.

A nivel pulmonar puede presentarse reducción de la PaO<sub>2</sub> lo cual se manifiesta con fibrosis pulmonar, asma, este último relacionado a la presencia de eventos cerebrales, dolor torácico e hipertensión pulmonar.

A nivel renal debido a aumento del flujo renal, hipostenuria, que se asocia con nicturia manifestándose como enuresis. Hematuria, alteraciones en la acidificación tubular, hiponatremias, proteinuria, síndrome nefrótico e incluso falla renal crónica.<sup>9</sup>

A nivel hepático se presenta con hepatomegalia crónica, incremento de transaminasas, colelitiasis, hepatitis más común la hepatitis C por politransfusiones, cirrosis hepática, falla hepática.

A nivel musculoesquelético los cambios son comunes debido a la expansión de la cavidad de la médula ósea e infartos, o ambos. Se manifiesta como Necrosis avascular sitio más común la cabeza femoral, la incidencia es mucho mayor con la  $\alpha$ -talasemia coexistent.

Afecta además otros sistemas con la presencia de retinopatía principalmente en genotipo SC, pérdida auditiva neurosensorial de alta frecuencia hasta el 12% de los pacientes, úlceras cutáneas en zonas de presión ocurren rara vez antes de los 10 años de edad. Además hay repercusiones sobre el crecimiento y desarrollo y maduración sexual retardada, con peso al nacimiento normal, sin embargo con retraso significativo para los 2-6 años tanto el peso como la talla, acentuado en los pacientes con enfermedad de células falciformes-SS y  $\beta^0$ -talasemia.

Las manifestaciones clínicas de la  $\beta$ -talasemia mayor incluyen: Falta de crecimiento en la primer infancia, anemia, ictericia (generalmente leve), cálculos biliares, hepatoesplenomegalia (puede ser masiva), hiperesplenismo, anomalías óseas (prominencias de eminencias malares, mandíbula , depresión de puente de la nariz, cráneo en apariencia de borde de cepillo, osteoporosis), retardo en el crecimiento, pubertad tardía, amenorrea primaria en mujeres y otras alteraciones endocrinas secundarias a la anemia crónica y sobrecarga de hierro

Si no se trata, el 80% de los pacientes con beta talasemia mayor mueren en la primera década de vida.

Las Complicaciones se desarrollan como resultado de la anemia crónica:

- Sobrecarga de hierro que puede causar insuficiencia cardiaca.
- Trastornos endocrinos (por ejemplo, retardo del crecimiento, fallo hipofisario con gonadotropinas, hipogonadismo, diabetes mellitus insulino dependiente, insuficiencia adrenal, hipotiroidismo, hipoparatiroidismo)
- Cirrosis e insuficiencia hepática (exacerbada si la hepatitis B o C concomitante Infección está presente)
- La osteopenia y la osteoporosis son comunes y el riesgo es directamente proporcional a la edad (La prevalencia de osteoporosis es de aproximadamente 60% en pacientes de 20 años o más).

Hipertensión pulmonar tanto en  $\beta$ -talasemia mayor como  $\beta$ -talasemia intermedia.

Causas de la muerte

1. Insuficiencia cardíaca congestiva.
2. Arritmia.
3. Sepsis secundaria a una mayor susceptibilidad a la infección post-esplenectomía.
4. Insuficiencia de múltiples órganos debido a hemocromatosis.

### $\beta$ -TALASEMIA INTERMEDIA

Aunque los pacientes son homocigóticos o doblemente heterocigotos, la anemia resultante es más leve que en la talasemia mayor.

Características clínicas

1. Los pacientes generalmente no requieren transfusiones y mantienen una hemoglobina entre 7 y 10 g / dl.
2. Expansión medular marcada, que puede resultar en compresión nerviosa, hematopoyesis extramedular, hepatoesplenomegalia, retraso del crecimiento y anomalías faciales
3. La hipertensión pulmonar
4. Trombosis.

## $\beta$ -TALASEMIA MENOR (heterocigotos $\beta^0$ O $\beta^1$ )

### 1. Asintomático

- Hemoglobina levemente reducida, VCM bajo, RDW normal.
- Descubierta en la investigación familiar o antecedentes familiares de heterocigotos o  $\beta$ -talasemia homocigótica
- Confirmado con electroforesis de hemoglobina, demostrando una ligera disminución de la hemoglobina A (90-95% típicamente) aumento de la hemoglobina A2 (>3.5%), hemoglobina F ligeramente elevada en el 50% de los casos.

2. Rasgo de talasemia de gravedad inusual. Hay casos de rasgo de  $\beta$ -talasemia de severidad secundaria a la duplicación del gen  $\alpha$  con aumento de la  $\alpha$ -globina síntesis, aumentando así el desequilibrio de las cadenas  $\alpha$  y  $\beta$ , causando una  $\beta$ -talasemia Fenotipo intermedia.

## $\alpha$ -TALASEMIAS:

Pueden presentarse como:

- Portador silencioso: no hay anemia, ni microcitosis, detectable sólo por estudios genéticos.
- Rasgo de talasemia: anemia moderada, microcítica e hipocrómica.
- Enfermedad de Hemoglobina H: anemia hemolítica de severidad variable, relativa ineficacia de la eritropoyesis, no requiere transfusiones.
- Hydrops fetalis: muerte intrauterina o inmediatamente al nacimiento.

## **DIAGNÓSTICO**

1. En el útero: la enfermedad de células falciformes se puede diagnosticar con precisión en el útero por el análisis de mutación de ADN preparado a partir de biopsia de vellosidades coriónicas o fibroblastos fetales (obtenidos por amniocentesis). Con el advenimiento de la reacción en cadena de la polimerasa se puede obtener suficiente ADN de un número reducido de células fetales, eliminando así la necesidad de cultivar fibroblastos fetales de células amnióticas. Estas técnicas deben emplearse antes de las 10 semanas de gestación.<sup>14</sup>

2. Al nacer: El diagnóstico puede establecerse por electroforesis utilizando:

- Enfoque isoeléctrico (más comúnmente utilizado en programas de cribado)
- Cromatografía líquida de alta resolución
- Citrato de agar con un pH de 6.2, un sistema que proporciona separación de hemoglobinas S, A y F
- Análisis de mutaciones basadas en el ADN.<sup>15</sup>



- Electroforesis de hemoglobinas con diferentes soportes y valores de pH, es la prueba de laboratorio más relevante para el diagnóstico de los síndromes clínicos que resultan de las alteraciones de la hemoglobina, la más utilizada de forma inicial es la realizada en acetato de celulosa a pH alcalino, además hay que contar con Cuantificación de las fracciones HbA2 y HbF, pruebas de solubilidad hemoglobínica y falciformación, estudio de la estabilidad molecular de la hemoglobina, estudio de la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno, escrutinio de mutaciones mediante PCR.<sup>4</sup>

Tabla 1. Resultados en el hemograma y electroforesis en variantes de HbS y talasemia

	Hb	VCM	HbS (%)	HbA (%)	HbA2 (%)	HbF (%)
AS (rasgo falciforme)	N	N	35-48	52-65	< 3,5	< 1
SS (anemia falciforme)	↓	N	88-93	0	< 3,5	5-10
S-β0 talasemia	↓	↓	88-93	0	> 3,5	5-10
S-β+ talasemia	↓	↓	50-93	3-30	> 3,5	1-10
β-talasemia menor	↓	↓	0	70-95	> 3,5	1-10
β-talasemia mayor	↓	↓	0	0	↓, N, ↑	> 45
α-talasemia rasgo	N, ↓	N, ↓	0		< 3,5	< 1
Hb lepore (portador)	↓	↓	0		< 3,5	< 1
δβ-talasemia	↓	↓	0		< 3,5	5-20

Hb: hemoglobina; VCM: volumen corpuscular medio.

## TRATAMIENTO

- Atención integral: La prevención de complicaciones es tan importante como el tratamiento. El mejor cuidado se brinda en un entorno integral.
- Infección: Debido a una marcada incidencia de sepsis bacteriana y meningitis todos los niños con enfermedad de células falciformes deben recibir profilaxis con penicilina oral y en pacientes alérgicos a penicilina eritromicina. La profilaxis con penicilina debe continuar al menos hasta los cinco años de edad. Deben recibir esquema de inmunizaciones de rutina
- Tratamiento de complicaciones específicas
- Terapia de transfusión: La terapia de transfusión se utiliza para tratar las enfermedades agudas y complicaciones crónicas. Algunas de las indicaciones para transfusiones son aplasia medular transitoria, síndrome torácico agudo, secuestro esplénico, oclusión de arteria retiniana, falla orgánica aguda. Los riesgos de la transfusión incluyen la infección (virus de la hepatitis B, Virus de la hepatitis C, VIH, bacterias), aloinmunización con una incidencia del 17.6% y sobrecarga de hierro.

Las complicaciones de la sobrecarga de hierro incluyen fibrosis hepática, endocrinopatías y enfermedad cardíaca y se definen mejor para la talasemia.

e. Inducción de hemoglobina fetal: elevaciones sostenidas de Hb F (>20%) se asocian con reducción de la gravedad clínica en la anemia falciforme. La hidroxiurea es el fármaco de uso común para la terapia moduladora de la Hb F ya que interfiere con la polimerización de HbS y por lo tanto disminuye la propensión del eritrocito a la hox. Otros efectos incluyen aumento de la hidratación de los glóbulos rojos y disminución de la expresión de la adhesión de los eritrocitos, aumento de la producción de NO y disminución del recuento de leucocitos, reticulocitos y plaquetas. Los efectos benéficos se traducen en que reduce el número de episodios de crisis vaso-oclusivas, reduce la incidencia de síndrome de tórax agudo y reduce la mortalidad. Aunque su uso en los niños debe ser bajo reserva, debido a las preocupaciones sobre su potencial leucemogénesis, teratogénesis y efectos negativos sobre el crecimiento y el desarrollo. Se administra a una dosis de 15-20 mg/kg/día. Se aumenta cada 8 semanas en 5 mg/kg/día hasta que se alcance una dosis total de 35 mg/kg/día o hasta que se obtenga una respuesta favorable, o hasta que aparezcan signos de toxicidad. La evidencia de toxicidad incluye:

- Número de neutrófilos, 1.000 /mm<sup>3</sup>
- Número de plaquetas, 80.000 / mm<sup>3</sup>
- Caída de hemoglobina de 2 g/dl
- Recuento absoluto de reticulocitos, 80.000 / mm<sup>3</sup>.

d. Trasplante de células madres hematopoyéticas. Es la única terapia curativa, con mejores resultados en pacientes con donadores relacionados, algunos criterios de elegibilidad son que presente la enfermedad de células falciformes SS o  $\beta^0$ -Talasemia y la presencia de complicaciones antes mencionadas.

Aproximadamente el 85% sobreviven libre de enfermedad después del trasplante. Alrededor del 10% de los pacientes tienen recurrencia de la enfermedad. La morbilidad por trasplante es de alrededor del 5% y más del 90% de los pacientes sobreviven. Hay estabilización del daño orgánico preexistente, recuperación de la función esplénica, el crecimiento lineal es normal o acelerado después de trasplante en la mayoría de los pacientes.

El riesgo de cánceres secundarios se estima que es inferior al 5%. Sólo alrededor del 15% de los pacientes con enfermedad de células falciformes es probable que tengan un HLA-hermano idéntico donante. Los trasplante de células madre de donantes no relacionados y acondicionamiento de baja intensidad aún están en desarrollo.

#### Terapia Transfusional

Las indicaciones para el inicio de las transfusiones de eritrocitos regulares incluyen:

- Nivel de hemoglobina, 7 g / dl (en al menos 2 mediciones)
- Crecimiento deficiente
- Cambios óseos faciales

- Fracturas
  - Desarrollo de otras complicaciones (hipertensión pulmonar, hematopoyesis extramedular)
- El objetivo es mantener una hemoglobina superior a 9-9.5 g/dl. Se llega a registrar una disminución de la hemoglobina post transfusión aproximadamente 1 g por semana, necesitando transfusiones cada 3-4 semanas.

Los beneficios de las transfusiones resultan en:

- Maximizar el crecimiento y el desarrollo
- Minimizar la hematopoyesis extramedular y disminuir las anomalías faciales y esqueléticas
- Reducción de la absorción excesiva de hierro.
- Retardar el desarrollo de la esplenomegalia y el hiperesplenismo .
- Reducir y/o retrasar la aparición de complicaciones (por ejemplo, cardíacas).

Sin embargo uno de los efectos adversos debido a múltiples transfusiones es la sobrecarga de hierro la cual se debe también al aumento de la absorción intestinal de este (más importante en  $\beta$ -talasemia intermedia), por lo que se debe de supervisar los niveles séricos. Cuando se demuestra una sobrecarga de hierro está indicada una terapia de quelación, sin embargo no debe utilizarse en niños menores de 2 años de edad hasta los 3 a 4 años de edad. Las indicaciones para iniciar terapia de quelación incluyen:

- Carga de transfusión acumulada de 120 ml/kg o más
- El nivel de ferritina en suero es de 1.000 ng/ml
- Concentración de hierro hepático .5-7 mg/g peso seco.

Las opciones actualmente disponibles para la terapia de quelación incluyen deferoxamina y deferasirox. Un tercer quelante, deferiprona, está autorizado para su uso en Europa para pacientes incapaces de tolerar la deferoxamina. La deferoxamina fue el primer quelante disponible, en uso clínico durante aproximadamente 40 años.<sup>11</sup>

Esplenectomía: esta reduce los requerimientos de transfusión en pacientes con hiperesplenismo. Es generalmente realizada en adolescentes cuando las necesidades de transfusión han aumentado, sin embargo debe evitarse si es posible debido al riesgo de infección, hipertensión pulmonar y tromboembolismo.

Las indicaciones para la esplenectomía incluyen:

- Aumento persistente de los requisitos de transfusión de sangre en un 50% o más por más de 6 meses.

Necesidades por más de 6 meses

- De sobrecarga de hierro incontrolada (ferritina superior a 1.500 ng/ml o aumento de la concentración hepática de hierro)
- Evidencia de leucopenia grave y/o trombocitopenia.

Cuidados de apoyo

1. El ácido fólico en los pacientes hipertransfundidos; 1 mg al día por vía oral.

2. La vacunación contra la hepatitis A y B debe administrarse a todos los pacientes
3. Evitar la disfunción cardíaca con fármacos inotrópicos, antihipertensivos.
4. Fármacos para un equilibrio endócrino (tiroxina, hormona del crecimiento, estrógeno, testosterona) cuando se indique.
5. Colecistectomía debe realizarse si hay cálculos biliares sintomáticos.
6. Pacientes con altas cargas virales de hepatitis C que no disminuyen espontáneamente, deben ser tratados con PEG-interferón y ribavirina. La ribavirina aumenta la hemólisis y los requerimientos de transfusión.
7. Los pacientes VIH-positivos deben ser tratados con los medicamentos antivirales apropiados.
8. Manejo de la osteoporosis.

El seguimiento de los pacientes con talasemia incluye:

Mensual:

- Hemograma completo
- Química sanguínea completa (incluyendo pruebas de función hepática, BUN, creatinina)
- Registre el volumen de la transfusión.

Cada 3 meses:

- Medir altura y peso
- Medir la ferritina
- Química sanguínea, incluyendo pruebas de función hepática.

Cada 6 meses:

- Examen físico completo, incluido el estadio de Tanner, monitorear el crecimiento y desarrollo, examen dental.

Todos los años:

- Función cardíaca - ecocardiograma, ECG, Holter
- Función endocrina (TFT, PTH, FSH/LH, glucosa en ayunas, testosterona / estradiol, FSH, LH, IGF-1, niveles de vitamina D)
- Examen oftalmológico y agudeza auditiva
- Serologías virales (HAV, panel HBV, VHC (o si HCV1, PCR cuantitativa de ARN del VHC), VIH)
- Densitometría ósea
- Apoyo psicosocial continuo.

Terapia de genes

Se están realizando investigaciones sobre métodos para insertar un gen de beta - globina normal en células de mamíferos. En última instancia, el objetivo es insertar el gen en las células madre y utilizarlas para células de trasplante.<sup>10</sup>

## **PREVENCIÓN**

La prevención de la talasemia se basa en la identificación de los individuos en riesgo a través de sus antecedentes familiares o mediante programas de detección de los portadores, y en la información adecuada sobre el riesgo y las posibilidades de reducirlo. La talasemia beta tiene una característica única: los portadores sanos se pueden identificar con análisis de sangre simples, baratos y exactos.

Por consiguiente, es posible detectar las parejas de portadores e informarlas del riesgo genético antes de que formen una familia. Las pruebas de detección constituyen una forma asequible y accesible de detectar a los portadores, y pueden llevarse a cabo en diferentes sociedades y entornos (en la escuela secundaria, antes del matrimonio o en las clínicas prenatales). Las parejas de portadores detectadas de este modo son informadas del riesgo genético y de las opciones existentes para reducirlo, que generalmente pasan por el diagnóstico prenatal.

La mayoría de las parejas con riesgo de talasemia solicitan un diagnóstico prenatal de las hemoglobinopatías.

El método diagnóstico habitual es la biopsia corial entre las 10 y 12 semanas de gestación, seguida del análisis del ADN. Los programas de detección y asesoramiento pueden ocasionar una importante reducción del número de recién nacidos afectados. Estos programas pueden ser auditados mediante entrevistas con padres que, a pesar de la disponibilidad de servicios de detección y asesoramiento, hayan tenido niños afectados. En la mayoría de los casos esto se debe a que el sistema sanitario no ha informado adecuadamente a los padres de los riesgos y de las posibilidades de prevenirlos, y no a que éstos se nieguen a someterse a la realización de pruebas fetales.

La estrategia apropiada para iniciar la prevención de la talasemia depende del entorno. En algunas sociedades el punto de partida consiste en ofrecer un diagnóstico prenatal a las parejas conocedoras de su riesgo, bien porque se hayan sometido a pruebas de detección o bien porque hayan tenido ya un hijo afectado. De este modo se puede obtener una gran reducción del número de recién nacidos afectados. En sociedades donde el diagnóstico prenatal todavía no está disponible, otra alternativa consiste en ofrecer la realización de pruebas de detección a las personas en edad de tener hijos. Esta estrategia proporciona una reducción similar del número de recién nacidos afectados, pero habitualmente también genera una demanda de servicios de diagnóstico prenatal.

La eficacia de los métodos preventivos se ha demostrado en muchos países con programas diversos de detección de los portadores. En Chipre, Grecia, Italia y la República Islámica del Irán, por ejemplo, la detección prematrimonial de la talasemia es una práctica establecida y existen datos de auditorías nacionales; la mayoría de las parejas en riesgo son detectadas a tiempo de ofrecerles un diagnóstico temprano para el primer embarazo. La mayoría de esas parejas hacen uso de este servicio y tienen hijos sanos. En el Reino Unido

de Gran Bretaña e Irlanda del Norte y en otros países de Europa noroccidental donde la disponibilidad de servicios de diagnóstico prenatal es generalizada, se ofrece la realización de pruebas de detección durante el embarazo. Los programas de detección necesitan ser apoyados por la educación de la población y por estructuras reglamentadoras, de modo que las personas puedan tomar decisiones con conocimiento de causa y se les asegure una protección contra la discriminación a consecuencia de los resultados de las pruebas.

Algunos programas nacionales que fomentan la detección de los portadores han estimulado cambios sociales, tales como la aceptación en muchos países de la interrupción del embarazo en caso de que se demuestre que el feto padece un trastorno genético grave. Esto ha llevado al desarrollo de tecnologías y servicios apropiados en la Arabia Saudita, Bahrein y la República Islámica del Irán. Se están introduciendo y aceptando programas de prevención en un número creciente de países de Asia, tales como China, la India, Indonesia, Malasia, Maldivas, Singapur y Tailandia.

El asesoramiento genético es esencial para proteger la autonomía del individuo o de la pareja y salvaguardar su derecho a recibir la máxima información sobre el trastorno y las opciones disponibles. Para que sean eficaces, los servicios de talasemia deben tener en cuenta las prácticas culturales y estar adaptados al contexto social. El asesoramiento también debe tener en cuenta las opiniones culturales, religiosas y éticas del individuo o de la pareja. El éxito del asesoramiento genético depende en gran medida de su naturaleza educativa, voluntaria y no prescriptiva.<sup>13</sup>

**FRECUENCIA DE HEMOGLOBINOPATÍAS EN PACIENTES DE 0 A 16 AÑOS  
DE EDAD DEL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA EN EL  
HOSPITAL GENERAL “DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA, DEL CMN “LA  
RAZA”, EN EL PERÍODO COMPRENDIDO DE ENERO 2012 A ENERO 2017**

**3. JUSTIFICACION**

El Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” del Centro Médico Nacional La Raza, es un hospital de tercer nivel, que tiene la infraestructura en cuanto a los recursos de estudio y de capital humano para realizar el abordaje diagnóstico y terapéutico de los pacientes portadores de hemoglobinopatías, por lo que dentro del sistema de salud, se considera una unidad de referencia de otras unidades médicas, cada año se ingresan pacientes a este hospital, para su diagnóstico, tratamiento y seguimiento de niños con hemoglobinopatías, sin embargo no se cuenta con publicaciones que den a conocer la frecuencia de los pacientes con este padecimiento, motivo por el cual consideramos importante realizar dicha investigación. Así mismo se pretende favorecer a la estadística a nivel nacional en cuanto a la frecuencia de este padecimiento, considerándose que se tiene un subregistro de estas.

#### **4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Es bien conocido que a nivel nacional existe un subregistro de varios padecimientos, entre ellos de las hemoglobinopatías, se han encontrado algunas publicaciones en donde se menciona de estas, sin embargo fuera de esta institución, por lo que planteamos la siguiente pregunta científica:

##### **4.1. PREGUNTA CIENTÍFICA**

¿Cuál es la frecuencia de hemoglobinopatías en pacientes de 0 a 16 años de edad del servicio de hematología pediátrica en el hospital general “Dr. Gaudencio González Garza, del CMN “La Raza” en el período comprendido de enero de 2012 a enero de 2017?



## **5. HIPÓTESIS**

Esta investigación por tratarse de un estudio descriptivo y transversal no amerita hipótesis.

## **6. OBJETIVOS**

### **6.1. OBJETIVO GENERAL**

Conocer la frecuencia de hemoglobinopatías en pacientes de 0 a 16 años del servicio de hematología pediátrica en el Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza, del CMN “La Raza” en el período comprendido de enero de 2012 a enero de 2017

### **6.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

De los pacientes con hemoglobinopatías en el Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza, del CMN “La Raza” en el período comprendido de enero de 2012 a enero de 2017

- Conocer la edad y el género de los pacientes con hemoglobinopatías.
- Identificar las manifestaciones clínicas.
- Conocer las alteraciones en la biometría hemática más frecuentes.
- Describir las alteraciones en la electroforesis de hemoglobina para el diagnóstico de hemoglobinopatías.
- Señalar el tratamiento que reciben los pacientes con hemoglobinopatías.

## 7. MATERIAL Y MÉTODOS

### A) DISEÑO DE ESTUDIO:

- Tipo de estudio: Descriptivo.
- Por la medición: Transversal.
- Por la recolección de la información: Prolectivo.

### B) LUGAR DE ESTUDIO:

- Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional “La Raza”.

### C) ESTRATEGIA DE TRABAJO:

- Se tomarán los datos de los expedientes clínicos de los pacientes atendidos en el servicio de hematología pediátrica en el Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional “La Raza” con el diagnóstico de alguna hemoglobinopatía dentro del período comprendido entre enero de 2012 a enero de 2017.

### D) POBLACIÓN:

- Pacientes con diagnóstico de hemoglobinopatía en el rango de edad de 0 a 16 años que cuenten con derechohabiencia al Instituto Mexicano del Seguro Social y sean atendidos en el servicio de hematología pediátrica en el Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional “La Raza”

### E) TAMAÑO DE MUESTRA:

- Se revisaron todas las hojas de la consulta externa y hojas de hospitalización del servicio de hematología pediátrica en el Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional “La Raza” en el período de enero de 2012 a enero de 2017, encontrándose 28 pacientes con diagnóstico de hemoglobinopatías, sin embargo se excluyeron 4 pacientes por falta de expediente clínico y 2 por falta de electroforesis de hemoglobina, quedando al final un total de 22 pacientes quienes cumplen los criterios de selección.

## **8. CRITERIOS DE SELECCIÓN**

### **8.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

- A. Expedientes clínicos de pacientes de 0 a 16 años del servicio de hematología pediátrica
- B. Diagnóstico confirmado de hemoglobinopatías con base a electroforesis de hemoglobina.

### **8.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:**

- A. Expediente clínico incompleto.
- B. Falta de determinación de electroforesis de hemoglobina.

## **9. CRITERIOS DE ELIMINACION**

- A. Expediente clínico perdido

## 10. VARIABLES DE ESTUDIO

VARIABLES:	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE
Género	Grupo al que pertenecen los seres humanos de cada sexo, entendido este desde un punto de vista sociocultural en lugar de exclusivamente biológico	Género fenotípicamente observado en el paciente o descrito en el expediente clínico.	Cualitativa (Hombre o mujer)
Edad	Tiempo que ha vivido una persona o ciertos animales o vegetales	Edad en años y meses referida por el paciente, padre o tutor y/o lo referido en el expediente clínico.	Cuantitativa
Hemoglobinopatía	Alteraciones cualitativas o cuantitativas de la globina, secundarias a mutaciones genéticas.	Antecedente personal de padecer alguna alteración estructural de la hemoglobina documentado en expediente clínico.	Cualitativa
Talasemia	Anemia hemolítica hereditaria, que se presenta de modo preferente en individuos de países mediterráneos y se debe a un trastorno cuantitativo en la producción de hemoglobina.	Antecedente personal patológico de padecer Talasemia, establecido como positivo o negativo, documentado en el expediente clínico.	Cuantitativa
Drepanocitosis	Enfermedad hereditaria, que se presenta principalmente en individuos de raza negra. Se caracteriza por disminución de los glóbulos rojos, los cuales, en su mayoría, toman forma de hoz, y se origina por la presencia de una hemoglobina anormal	Antecedente personal patológico de padecer Drepanocitosis, establecido como positivo o negativo, documentado en el expediente clínico.	Cuantitativa
Hemoglobina	Proteína de la sangre, de color rojo característico, que transporta el oxígeno desde los órganos respiratorios hasta los tejidos.	Determinación de hemoglobina expresada en g/dl	Cuantitativa
Volumen corpuscular medio	Mide el tamaño de los eritrocitos y se calcula por la relación entre el hematocrito y el recuento de eritrocitos,	Su valor se expresa en fentolitros.	Cuantitativa
Electroforesis de hemoglobina	Prueba de laboratorio más relevante para el diagnóstico de las hemoglobinopatías	Registro de electroforesis de hemoglobina en expediente clínico.	Cuantitativa

## **11. DESCRIPCIÓN OPERATIVA DEL ESTUDIO**

Ya que el protocolo de investigación fue aprobado por el comité de investigación y ética en investigación de la salud se revisaron las hojas diarias de la consulta externa y de hospitalización del servicio de hematología pediátrica del Hospital General Dr. Gaudencio González Garza, obteniéndose la relación de pacientes con diagnóstico de alguna hemoglobinopatía en el período comprendido de Enero de 2012 a Enero de 2017, de los expedientes completos y con diagnóstico confirmado de hemoglobinopatía por electroforesis se logró obtener los datos necesarios.

## **12. RECOLECCIÓN DE DATOS:**

Los datos se recabaron de los registros de la consulta externa y expediente clínico de los pacientes con diagnóstico establecido de hemoglobinopatías mismos que fueron registrados en el instrumento de recolección de datos.

Sólo se incluyeron los pacientes que cuentan con expediente clínico completo y electroforesis de hemoglobina registrada en ellos.

No se requirió de consentimiento informado por ser un estudio retrospectivo basado en la revisión de expediente clínico.

## **13. ANÁLISIS DE DATOS:**

Se utilizaron sólo algunas estadística de frecuencia, por tratarse de una muestra pequeña y un estudio descriptivo no fue necesario utilizar más medidas estadísticas.

## 14. RECURSOS

### CAPITAL HUMANO

- Residente de Pediatría de tercer año Ayerim Rubio Barroso
- Doctora Norma Nancy Núñez Villegas, adscrito de hematología pediátrica.

### RECURSOS MATERIALES

Se cuenta con el equipo necesario para la realización del estudio:

- Hojas de registro de la consulta externa.
- Expediente clínico.
- Expediente electrónico.
- Computadora.
- Impresora.
- Hojas blancas
- Bolígrafos
- Lápiz

## 15. ASPECTOS ÉTICOS

Al ser un estudio descriptivo, no se trabajó directamente con pacientes, ni se realizó ninguna intervención sobre ellos. Se obtuvo la información de los expedientes, sin revelar la identidad de los pacientes en estudio para la clasificación, con base en el reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, título segundo, Artículo 17". 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, las investigaciones se clasifican en 3 categorías y el estudio que se llevará a cabo se considera, con base a la fracción II, como una investigación sin riesgo.

Se apegó a la Ley General de Salud en materia de investigación, para la salud título sexto de la Ejecución de la Investigación en las Instituciones de atención a la salud. Con fundamento en lo dispuesto por los Artículos 13 Inciso A, Fracción I, 14 y 96 de la Ley General de Salud, 5o. Inciso A y 113 al 120 del reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud y artículo 22 fracción v del reglamento interior de la secretaría de salud, norma técnica no. 313 para la presentación de proyectos e informes técnicos de investigación en las instituciones de atención a la salud, capítulo I.

Así mismo se apegó a los Principios éticos en las investigaciones médicas en seres humanos, con última revisión en Escocia, octubre 2000. Declaración de Helsinki donde habla de los requisitos científicos y protocolos de investigación, así como de Comités de ética de investigación.

En base a misma declaración de Helsinki se estipula "Todos los sujetos en estudio firmarán el consentimiento informado acerca de los alcances del estudio y la autorización para usar los datos obtenidos en presentaciones y publicaciones científicas, manteniendo el anonimato de los participantes". Por lo que se realizó consentimiento informado.



## RESULTADOS

Se realizó un estudio descriptivo, transversal y prolectivo con el objetivo de conocer la frecuencia de las hemoglobinopatías en los pacientes del servicio de hematología pediátrica del Hospital General Dr. Gaudencio González Garza, en el período comprendido de enero de 2012 a enero de 2017 se encontró un total de 28 pacientes, de los cuales se excluyeron 6 pacientes en total, de los cuales 4 pacientes por falta de expediente completo y 2 pacientes por falta de electroforesis registrada en el expediente.

El género más afectado es el femenino con un total de 12 pacientes (55%) contra 10 pacientes (45%) del género masculino (Tabla 1, gráfica 1).

La frecuencia de las hemoglobinopatías por grupos de edad fue mayor en el grupo de 10 a 15 años y menor en el grupo de 0 a 5 años. (Tabla 2)

Las hemoglobinopatías que se encontraron son  $\beta$ -Talasemia mayor 1 paciente (5%),  $\beta$ -Talasemia menor 15 pacientes (68%),  $\alpha$ -Talasemia 1 paciente (5%), rasgo  $\beta$ -talasémico 2 pacientes (9%), anemia drepanocítica 3 pacientes (13%). (Tabla 3, gráfica 2)

Las manifestaciones clínicas con las que debutaron los pacientes fueron síndrome anémico 20 pacientes, infecciones recurrentes en 9 pacientes, síndrome purpúrico en 2 pacientes y esplenomegalia 2 pacientes. (Tabla 4)

En cuanto a las alteraciones en la biometría hemática se encontró valores de hemoglobina entre 4.8 g/dl y 14.1 g/dl, con una media de 10.2 g/dl y el volumen corpuscular medio entre 54.3 fL y 94.4 fL con una media de 66.6 fL.

Los pacientes con anemia drepanocítica sólo se encontró anemia con rangos de 9.7 g/dl a 10.8 g/dl, sin alteraciones en el volumen corpuscular medio registrándose este entre 86 fL y 94.4 fL, sin embargo los 19 pacientes con talasemias cuentan con volumen corpuscular medio bajo de 54.3 fL a 78.1 fL. (Tabla 5)

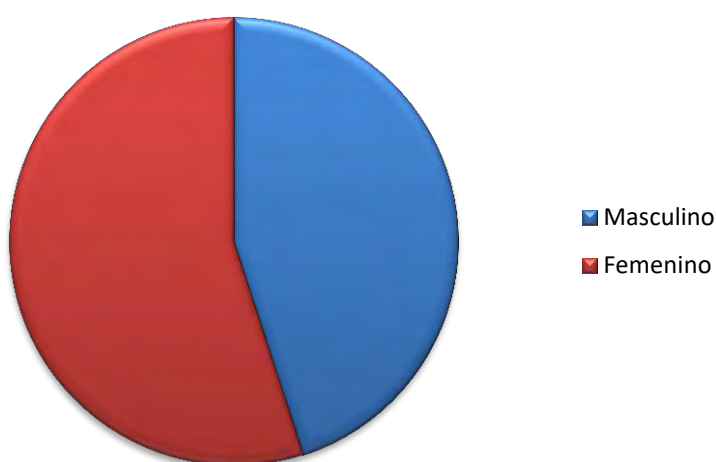
Las variantes estructurales de hemoglobinas identificadas en los pacientes con hemoglobinopatías son: en los 3 pacientes con anemia drepanocítica la HbS, en las talasemias 8 pacientes con HbF y 11 HbA2. (Tabla 6, gráfica 3)

Se encontró que los pacientes con diagnóstico de anemia drepanocítica, reciben de tratamiento ácido fólico + hidroxiurea, los 3 pacientes encontrados en el estudio, 13 pacientes con beta talasemia menor reciben manejo con ácido fólico, 2 pacientes con  $\beta$ -talasemia menor así como los 2 pacientes con rasgo  $\beta$ -talasémico y 1 paciente con  $\alpha$ -talasemia se encuentran únicamente en vigilancia, mientras que 1 paciente con  $\beta$ -talasemia mayor ha requerido manejo con ácido fólico y transfusiones mensuales. (Tabla 7)

## GRÁFICAS

Tabla 1. Hemoglobinopatías en el Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” CMN “La Raza” de 2012 a 2017.

Género	Número	%
Masculino	10	45
Femenino	12	55
Total	22	100



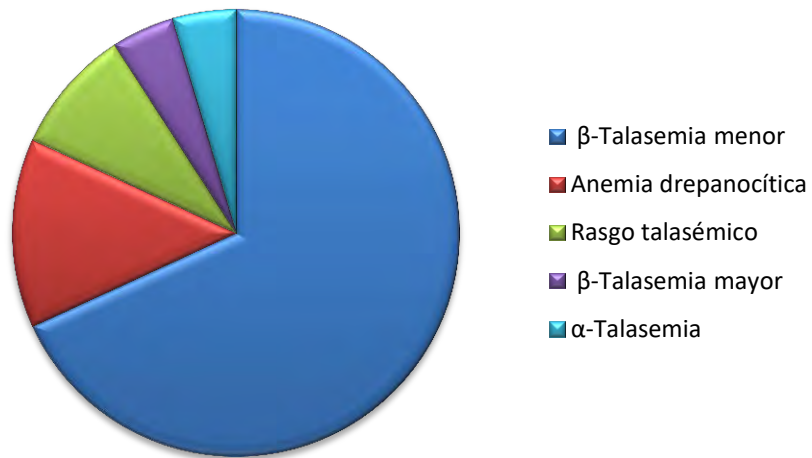
Gráfica 1. Hemoglobinopatías en el Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” CMN “La Raza” de 2012 a 2017.

Tabla 2. Edad de presentación de las hemoglobinopatías en el Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” CMN “La Raza” de 2012 a 2017.

Edad (años)	
Minima	3
Máxima	15
Rango	14
Media	10

Tabla 3. Hemoglobinopatías en el Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza”  
CMN “La Raza” de 2012 a 2017.

Tipo	Número	%
Anemia drepanocítica	3	13
$\beta$ -Talasemia mayor	1	5
$\beta$ -Talasemia menor	15	68
$\alpha$ -Talasemia menor	1	5
Rasgo $\beta$ - talasémico	2	9
Total	22	100



Gráfica 2. Hemoglobinopatías en el Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza”  
CMN “La Raza” de 2012 a 2017.

Tabla 4. Manifestaciones clínicas en las hemoglobinopatías en el Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” CMN “La Raza” de 2012 a 2017.

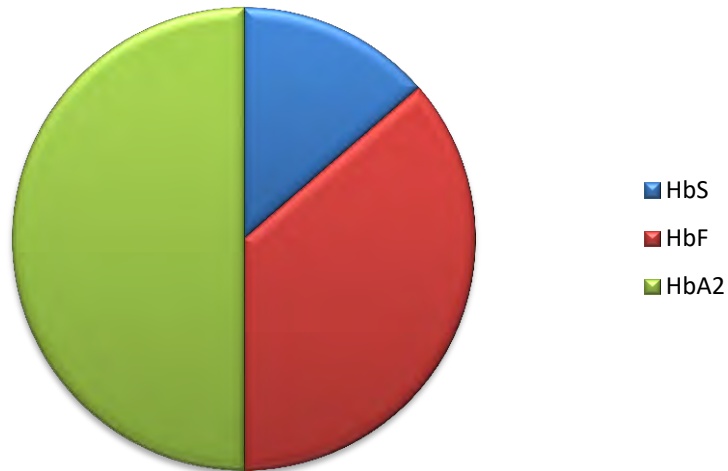
<b>Manifestaciones</b>	<b>Pacientes</b>
Síndrome anémico	20
Síndrome purpúrico	2
Infecciones recurrentes	9
Esplenomegalia	2
Total	22

Tabla 5. Alteraciones en biometría hemática en pacientes con hemoglobinopatías en el Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” CMN “La Raza” de 2012 a 2017.

	<b>Hemoglobina</b>	<b>Volumen corpuscular medio</b>
Anemia drepanocítica	↓	Normal
Talasemia	↓	↓

Tabla 6. Hemoglobinas anormales en pacientes con hemoglobinopatías en el Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” CMN “La Raza” de 2012 a 2017.

	<b>Hemoglobina anormal</b>	<b>Pacientes</b>
Anemia drepanocítica	HbS	3
Talasemias	HbA2	8
	HbF	11



Gráfica 3. Hemoglobinas anormales en pacientes con hemoglobinopatías en el Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” CMN “La Raza” de 2012 a 2017

Tabla 8. Tratamiento de las hemoglobinopatías en el Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” CMN “La Raza” de 2012 a 2017.

<b>Manejo</b>	<b>Pacientes</b>	<b>Diagnóstico</b>
Ácido fólico	13	$\beta$ -Talasemia menor
	3	Anemia drepanocítica
Hidroxiurea	3	Anemia drepanocítica
Transfusiones	1	$\beta$ -Talasemia mayor
Vigilancia	2	$\beta$ -Talasemia menor
	2	$\beta$ -Talasemia rasgo
	1	$\alpha$ -Talasemia

## DISCUSIÓN

Las hemoglobinopatías engloban todas las alteraciones que surgen en las cadenas de hemoglobina, llegando a causar cuadros clínicos con formas leves hasta muy severas. De los registros a nivel mundial se sabe que las más frecuentes son anemia drepanocítica y  $\beta$ -Talasemia, sin embargo existen diferentes áreas geográficas en donde predominan cada una.

En México ha habido algunos estudios en donde se ha identificado la población con mayor registro de anemia drepanocítica hacia la costa de Guerrero, Oaxaca, Chiapas y Veracruz, en cambio la  $\beta$ -Talasemia cuenta con mayores registros en el área de Puebla, así como en el Occidente incluyendo los estados de Colima, Jalisco.

El Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” del CMN “La Raza” es un hospital de referencia de pacientes pediátricos de la zona Norte de la Ciudad de México, zona Norte del Estado de México, Hidalgo y Michoacán áreas que no se han reportado con altos índices de casos de hemoglobinopatías, a lo que se relaciona que el tamaño de nuestra muestra sea reducido, puesto que no es hospital de referencia de la zona Sur del país ni del Occidente en donde se encuentran la mayoría los casos de este padecimiento.

De las formas de hemoglobinopatías la más frecuentes son las talasemias y de estas la  $\beta$ -Talasemia menor, estos reciben manejo con ácido fólico e incluso algunos pacientes se mantiene únicamente en vigilancia, sin embargo se encontró que  $\beta$ -Talasemia mayor ha ameritado de transfusiones mensuales además de manejo con ácido fólico, como lo dice la literatura puesto que esta forma es más grave.

Para el diagnóstico se cuenta con la electroforesis de hemoglobina, esta es la prueba de diagnóstico más relevante para identificar los síndrome clínicos que resultan de las hemoglobinopatías, se pueden identificar muchas variantes de hemoglobina, en el laboratorio del Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” del CMN “La Raza” se identificaron HbS, HbF, HbA<sub>2</sub>. La HbS que hace diagnóstico de anemia drepanocítica, la HbA<sub>2</sub> determina patrón heterocigoto para las talasemias, y HbF que suele estar presente también en patrón heterocigoto u homocigoto de talasemias.

## CONCLUSIÓN

En el estudio de hemoglobinopatías con una muestra de 22 pacientes se concluye que se obtuvo una muestra pequeña debido a que este hospital no es un hospital de referencia de las zonas geográficas donde es mayor la frecuencia de la hemoglobinopatías a nivel nacional.

El género más afectado en este estudio es el femenino, con un rango de edad de 10 a 15 años.

Las manifestaciones de los pacientes con hemoglobinopatías en su mayoría son formas leves de síndrome anémico que no ameritan transfusiones periódicas.

Las principales hemoglobinopatías en nuestra área de afluencia son las  $\beta$ -Talasemia menor. La hemoglobina anormal más frecuente detectada en los pacientes con hemoglobinopatías es la HbA<sub>2</sub>.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lichtman, M. Beutler, E. Seligsohn, U. Kaushansky, K. Kipps, T. Williams Hematology. 7ta ed. New York: McGraw-Hill Medical; 2007. p. 430-462.
2. Zayas-Perez P, Ruiz-Reyes G. Hemoglobinas anormales identificadas en una sola institucion: experiencia de 22 años. Rev Hematol Mex 2010; 11(2): p. 75-77.
3. Malcorra, J. Hemoglobinopatías y talasemias. BSCP Can Ped. 2001; 25 (2). p. 265-277.
4. Lanzkowsky P. Manual of Pediatric Hematology and Oncology. 5ta ed. New York: Elsevier Inc; 2011. p. 200-246.
5. Modell, B, Darlison, M. Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators. Bulletin World Health Organization. 2008; 86 (6). p. 480.
6. Peñaloza-Espinosa RI, Buentello-Malo L, Hernández-Maya MA, Nieva-García B, Lisker-Yurkowitzki R, Salamanca-Gómez F. Frecuencia de la hemoglobina S en cinco poblaciones mexicanas y su importancia en la salud pública. Salud Pública Mex. 2008; 50. p. 325-329.
7. Chiappe, G. Iparraguirre, B. Erramouspe, B. Pennesi, S. Síndromes talasémicos: bases moleculares. Hematología. 2004; 8 (1).
8. Vilachá, D. Salazar, R. Patrón clínico y hematológico de pacientes con drepanocitosis o8 diagnóstico presuntivo de talasemia. Revista de investigación clínica: 2006; 58 (2). p. 94-100.
9. Rémy, P. Audard, V. Galactéros, F. Rein et hémoglobinopathies. Néphrologie and Thérapeutique. 2016; 12. p. 117–129.
10. Malik, P. Gene Therapy for Hemoglobinopathies: Tremendous Successes and Remaining Caveats. Molecular therapy. 2016; 24 (4). p. 668-670.
11. Belsito, A. Magnussen, K. Napoli, C. Emerging strategies of blood group genotyping for patients with hemoglobinopathies. Transfusion and Apheresis Science. 2016.
12. Costa, D. Capuano, M. Sommese, L. Napoli, C. Impact of epigenetic mechanisms on therapeutic approaches of hemoglobinopathies.
13. Huttle, A. Maestre, G. Lantigua, R. Sickle Cell in Sickle Cell Disease in Latin America and the United States. Pediatr Blood Cancer 2015; (62). p.1131–1136.
14. Ropero, P. Ataúlfo, F. Hernández, A. Sánchez, H. Diagnóstico prenatal de hemoglobinopatías y talasemias. Med Clin.2009; 132(2). p. 53–56.
15. De Azevedo, C. Botigeli, L. Nhoncanse, G. Neonatal screening program for hemoglobinopathies in the city of São Carlos, state of São Paulo, Brazil: analysis of a series of cases. Rev Paul Pediatr. 2015; 33(1). p.19–27.