



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL DE OCCIDENTE HOSPITAL DE PEDIATRÍA**

“PREVALENCIA DE LAS MUTACIONES -a3.7, --SEA, --FIL DE ALFA TALASEMIA Y Cd39 C>T, IVS1:110 G>A, IVS1:1 G>A, _28A>C, IVS1:5 G>A EN BETA TALASEMIA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS MEXICANOS.”

**TESIS
PARA OPTAR POR EL GRADO DE SUBESPECIALISTA EN
HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA**

**PRESENTA:
Dra. Yuliana Montserrat Medina López
Residente de segundo año de Hematología Pediátrica
UMAE Hospital de Pediatría CMNO**

Director de tesis:
Dra. Janet Margarita Soto Padilla
Hematólogo Pediatra
UMAE Hospital de Pediatría CMNO

Asesor metodológico:
Dra. Rosa Ortega Cortes
Pediatra
Jefe de la División de Educación en Salud
UMAE Hospital de Pediatría CMNO

Guadalajara, Jalisco. Marzo 2018.



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.

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL DE OCCIDENTE
HOSPITAL DE PEDIATRÍA**

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE SUBESPECIALIDAD EN HEMATOLOGÍA
PEDIÁTRICA

**“PREVALENCIA DE LAS MUTACIONES -a3.7, --SEA, --FIL DE ALFA TALASEMIA Y
Cd39 C>T, IVS1:110 G>A, IVS1:1 G>A, _28A>C, IVS1:5 G>A EN BETA TALASEMIA
EN PACIENTES PEDIÁTRICOS MEXICANOS.”**

IDENTIFICACIÓN DE AUTORES

TESISTA

Dra. Yuliana Montserrat Medina López.
Médico Residente de segundo año de Hematología pediátrica.
Hospital de Pediatría. Unidad Médica de Alta Especialidad.
Centro Médico Nacional de Occidente. Instituto Mexicano del Seguro Social.
Guadalajara, Jalisco, México.
Dirección: Belisario Domínguez #735, Colonia Independencia.
Correo electrónico: dra.ymedina@gmail.com. Teléfono: 8112562551

DIRECTOR DE TESIS

Dra. Janet Margarita Soto Padilla
Hematóloga Pediatra adscrita al servicio de Hematología.
Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría.
Centro Médico Nacional de Occidente. Instituto Mexicano del Seguro Social.
Guadalajara, Jalisco, México.
Dirección: Belisario Domínguez #735, Colonia Independencia.
Correo electrónico: sirenajenet@hotmail.com. Teléfono 3668-3000.

ASESOR METODOLÓGICO

Dra. Rosa Ortega Cortes.
Pediatra. Jefe de División de Educación en Salud.
Unidad Médica de Alta Especialidad.
Centro Médico Nacional de Occidente. Instituto Mexicano del Seguro Social.
Guadalajara, Jalisco, México.
Dirección: Belisario Domínguez #735, Colonia Independencia.
Correo electrónico: drarosyortegac@hotmail.com.
Teléfono y fax: 3331378280. Ext 32696

AGRADECIMIENTO

Al amor de mi vida, a ti que en el día a día del pasar de los años has permanecido a mi lado proporcionándome siempre apoyo incondicional en cada uno de mis sueños y locuras.

A mis padres, quienes siempre me dieron la libertad de perseguir mis sueños, así como su apoyo incondicional en mis decisiones.

A mi familia, por estar a mi lado aun a pesar del poco tiempo libre que pase junto a ellos.

A mis maestros siempre presentes en mi formación profesional que con su disciplina, conocimiento y confianza me ayudaron a llegar hasta este momento de mi vida.

A mis pacientes, de quienes he recibido gran parte del conocimiento, habilidades y práctica, y en quienes fortalezo mis valores.

Al servicio de Hematología que siempre me hizo sentir como una pieza indispensable de este enorme rompecabezas gracias, por tanto.

ÍNDICE

	PÁGINA
ABREVIATURAS	1
RESUMEN	2
MARCO TEÓRICO	
Introducción	3
Planteamiento del problema	11
Pregunta de investigación	11
Justificación	12
Hipótesis	14
Objetivos	14
MATERIAL Y MÉTODOS	
Diseño y Universo de trabajo	15
Criterios de inclusión y exclusión	16
Descripción operativa de variables	17
Operacionalización de las variables	18
Desarrollo del estudio	20
Consideraciones éticas	21
Análisis estadístico	22
Recursos humanos, material y financiamiento	23
Experiencia del grupo	24
RESULTADOS	25
DISCUSION	28
CONCLUSIONES	30
RECOMENDACIONES	31
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	32
ANEXOS	
Ficha de recolección de datos	34

ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS

	PÁGINA
Fig 1. Sitio de hematopoyesis en las diferentes etapas del desarrollo, síntesis y expresión de cadenas de globina.	4
Fig 2. Organización y estructura cromosómica de los genes de α y β globina.	5
Fig 3. Fisiopatología de las talasemias	6
Fig 4. Distribución por género de los pacientes estudiados.	25
Fig 5. Distribución de pacientes según el resultado de estudio molecular.	26
Tabla 1. Características clínicas de las mutaciones de β -talasemia.	27
Tabla 2. Características clínicas de las mutaciones de α -talasemia y estado heterocigoto β -talasemia// α -talasemia.	27

ABREVIATURAS

CMNO: Centro Médico Nacional de Occidente

cols: colaboradores

DHL: Deshidrogenasa Láctica

Dr: doctor

Dra: doctora

fig: figura

fL: femtolitro

g/dL: gramos/decilitros

Hb: Hemoglobina

Hb F: Hemoglobina Fetal

Hb A: Hemoglobina Adulto

Hb A₂: Hemoglobina Adulto 2

HCM: Hemoglobina corpuscular media

IMSS: Instituto Mexicano del Seguro Social

kb: kilobase

OMS: Organización Mundial de la Salud

pg: picogramo

UMAE: Unidad Médica de Alta Especialidad

U/L: Unidades/Litro

VCM: volumen corpuscular medio

α -talasemia: alfa talasemia

β -talasemia: beta talasemia

$\delta\beta$ -talasemia: Delta - beta talasemia

α : alfa

ζ : Zeta

β : beta

γ : gamma

δ : delta

ϵ : épsilon

RESUMEN

Título: “PREVALENCIA DE LAS MUTACIONES -a3.7, --SEA, -FIL DE ALFA TALASEMIA Y Cd39 C>T, IVS1:110 G>A, IVS1:1 G>A, _28A>C, IVS1:5 G>A EN BETA TALASEMIA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS MEXICANOS.”

Autores: Medina-López Yuliana Montserrat, Soto-Padilla Janet Margarita, Ortega-Cortes Rosa. Hospital de Pediatría, Unidad Médica de Alta Especialidad del Centro Médico de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara; Jalisco, México.

Antecedentes: Las anomalías en síntesis de cadenas de globina que forman tetrámeros de hemoglobina, son de las formas más comunes de anemias hereditarias; al defecto en cadenas alfa se denomina α -talasemia en 1% población mexicana, o β -talasemia defecto cadenas beta en aproximadamente 15% de mexicanos. Cada grupo étnico tiene un espectro de mutaciones particular, complicando diagnóstico y asesoramiento médico. En México los estudios que reportan las mutaciones son escasos, en β -talasemia en el 2004 se describen como frecuentes: Cd39 C>T, IVS1:1 G>A, IVS1:110 G>A, IVS1:5 G>A, HBD/HBB 104 kb del, _28A>C, corroborándose doce años después; α - talasemia se reportan: -a3.7, --SEA y -FIL. La mutación documentada, presenta un papel importante en la severidad del cuadro clínico, pocos países han estudiado esto.

Objetivo general: Determinar prevalencia de mutaciones -a3.7, --SEA, -FIL de alfa talasemia y Cd39 C>T, IVS1:110 G>A, IVS1:1 G>A, y _28A>C, IVS1:5 G>A en beta talasemia en pacientes pediátricos mexicanos.

Material y métodos: Estudio descriptivo-retrospectivo; se revisaron todos los expedientes de archivo de población pediátrica de 0 a 15 años 11 meses, referida a UMAE y atendidos en hematología pediátrica con diagnóstico clínico y molecular completo de α y/o β -talasemia desde enero 2010 hasta enero 2017, y que cuenten con resultado de estudios de laboratorio (biometría hemática). Se excluirán pacientes con expediente incompleto o con diagnóstico agregado drepanocitosis o esferocitosis. Análisis de datos fue con SPSS.

Resultados: 19 pacientes cumplieron con los criterios presentaron mediana de 4 años de edad; 14 pacientes (73.7%) β -talasemia, 1 paciente heterocigoto α y β -talasemia, y 21% restante α -talasemia. En β -talasemia, se encontraron 5 mutaciones, la más frecuente fue Ss cd 39 C>T/bA en 35.7% de los casos, seguida de IVS1:110 G>A /bA en 3 pacientes (21.4%) e IVS1:1G>A/bA con la misma frecuencia; la mutación db-tal/bA se encontró en 2 pacientes (14.2%) y la IVS1:5/bA en 1 paciente. En α -talasemia se documentaron 4 mutaciones diferentes: 1 paciente resultó homocigoto para -3.7 a/-3.7 a y el 75% restantes heterocigotos para las mutaciones a / - -MEX4, a a /-3.7 a y a a / - -FIL con una frecuencia cada una del 25%. Se encontró alteración heterocigota en 1 paciente con reporte de IVS1:1G>A/bA//a a /-3.7 a.

Conclusiones: La prevalencia de las mutaciones que se reportó fue de 66.6% para el alelo -3.7 a, 16% para el alelo -FIL y no se encontraron casos documentados de --SEA. En beta talasemia alelo Cd39 C>T con 33.3%, IVS1:110 G>A en 20%, IVS1:1 G>A con 26.6%, IVS1:5 G>A en 6.6% del total de los alelos observados, no se documentaron alteraciones de _28A>C. Por ser una muestra pequeña sin significancia estadística no es posible realizar estudios comparativos entre las mutaciones y sus indicadores clínicos, se requieren estudios multicéntricos o estudios epidemiológicos a gran escala.

MARCO TEÓRICO

ANTECEDENTES

Las anomalías en la síntesis y/o estructura de una o más cadenas de globina que forman los tetrámeros de hemoglobina se le conoce como hemoglobinopatías, y son de las formas más comunes de anemias hereditarias. Se conoce como talasemia al defecto en la producción o síntesis de alfa (α -talasemia) o beta (β -talasemia) de las cadenas de globina¹.

Esta patología fue descrita desde 1925 por el Dr. Thomas Cooley en una serie de casos de pacientes pediátricos con anemia y alteraciones óseas. Whipple en 1932 al notar que dichas alteraciones presentan alta incidencia en el mar mediterráneo le dio el nombre de anemia talasémica que significa “gran mar”; posteriormente se acuñó el nombre de talasemia. En 1950 se describieron las talasemias que resultan de los defectos de la cadena α ; a partir de 1970 fue de las primeras patologías en utilizar biología molecular para su estudio²⁻³.

Las hemoglobinopatías, ya sea alteración estructural o anomalía en la síntesis, son las enfermedades monogénicas más comunes a nivel mundial; según la OMS 5-7% de la población es portadora, incluso se sabe que al año nacen 300 a 500,000 niños con formas graves, de los cuales aproximadamente 60, 000 tienen alguna variante de talasemia^{1, 4-6}.

La distribución se concentra en el llamado “cinturón de la talasemia”, el cual se extiende desde el este del Mediterráneo a través del Oriente Medio y la India, al Sureste asiático y del sur al norte de África⁷.

En el caso de β -talasemia se comenta que el 3% de la población a nivel mundial cuenta con el diagnóstico, con alta prevalencia en habitantes de Italia y Grecia, en México se describe una prevalencia mayor al 15%; en cuanto a la α -talasemia se presenta en 1% de la población mexicana según la poca literatura con la que se cuenta⁸.

SÍNTESIS DE HEMOGLOBINA Y SUS DEFECTOS CUANTITATIVOS.

Las hemoglobinas humanas son proteínas tetraméricas, compuestas por dos cadenas alfa (α o ζ) y dos cadenas beta (β , γ , δ o ϵ), produciéndose seis hemoglobinas normales; a partir de la etapa postnatal se encuentran presentes la Hemoglobina Fetal (Hb F formada por las cadenas $\alpha_2\gamma_2$) y las dos hemoglobinas del adulto (Hb A formada por $\alpha_2\beta_2$ y HbA₂ se describe $\alpha_2\delta_2$) (Fig 1) ⁹.

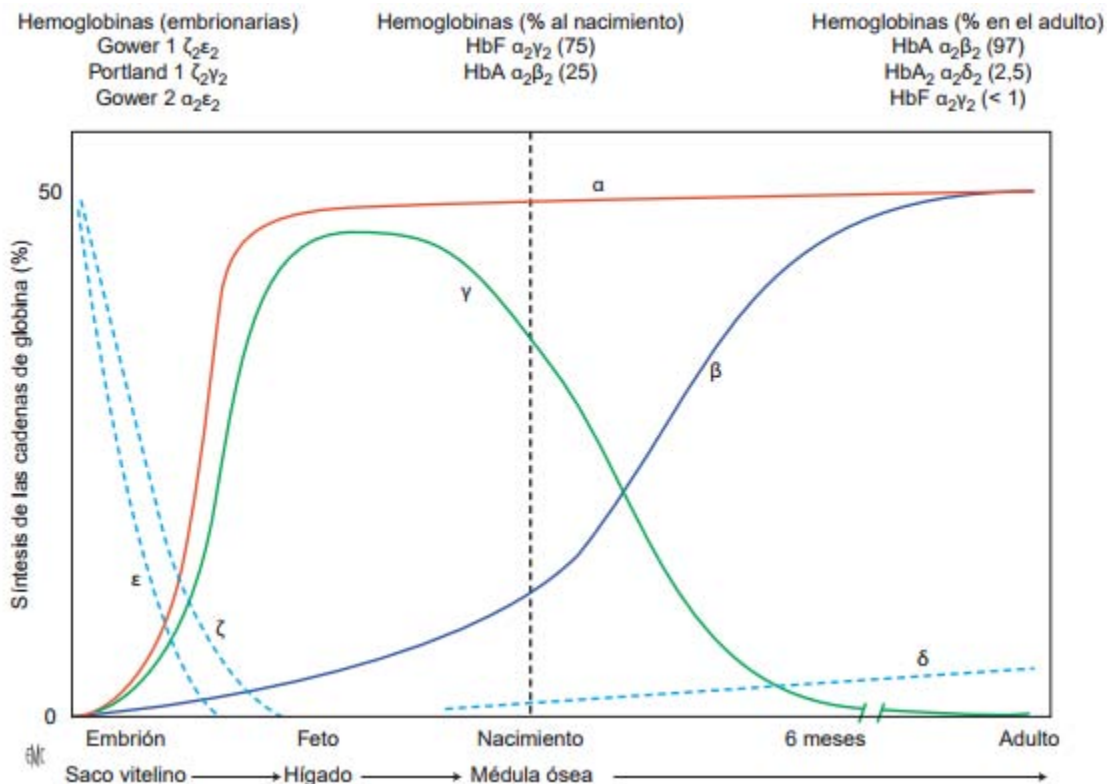


Fig 1. Sitio de hematopoyesis en las diferentes etapas del desarrollo, así como síntesis y expresión de cadenas de globina durante las etapas gestacionales y postnatales.

Las talasemias se dividen según la cadena de globina reducida o afectada, denominándose β -talasemia al daño en los genes que codifican las cadenas beta situados en 11p15.5 o α -talasemia al defecto génico en el *loci* 16p13.3 con alteración en las cadenas alfa (Fig 2) ^{7,10}.

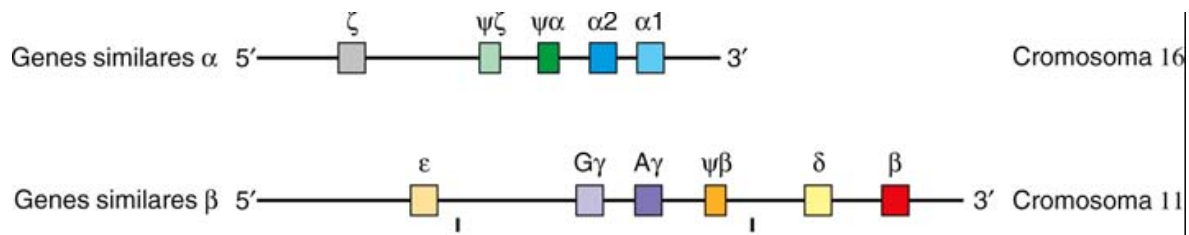


Fig 2. Organización y estructura cromosómica de los genes de α y β globina.

Un individuo hereda dos genes β (genotipo β / β) y dos genes α en cada cromosoma reportándose como genotipo normal α α / α α ^{7,11}.

Una característica importante es que la producción de alfa y betaglobina estén siempre en equilibrio, es decir la relación entre las cadenas independientemente de la etapa de desarrollo del individuo, debe permanecer; incluso desde 1966 Nathan y Gunn, describen como regla general que el grado de desequilibrio se relaciona con la severidad del cuadro clínico, y en la actualidad se sabe que la mutación genética encontrada también presenta un papel muy importante ^{12,13}.

Los diferentes defectos a nivel molecular, aunque pudieran parecer iguales desde el punto de vista clínico a nivel genético son heterogéneos, radicando en este punto la importancia del diagnóstico completo.

FISIOPATOLOGÍA Y CUADRO CLÍNICO EN TALASEMIA.

El cuadro clínico observado es el resultado de la producción no balanceada de las cadenas de globina y la subsecuente reducción en la producción de hemoglobina, lo que causa eritrocitos microcíticos con un volumen corpuscular medio bajo (VCM < 80 fL) e hipocrómicos (Hemoglobina corpuscular mediana HCM < 27 pg) con daño en la superficie por precipitación de cadenas de globina, provocando muerte prematura de hematíes por hemólisis extravascular y eritropoyesis ineficaz, con anemia como resultado final en algunos casos (**Fig 3**) ^{7,11,14}.

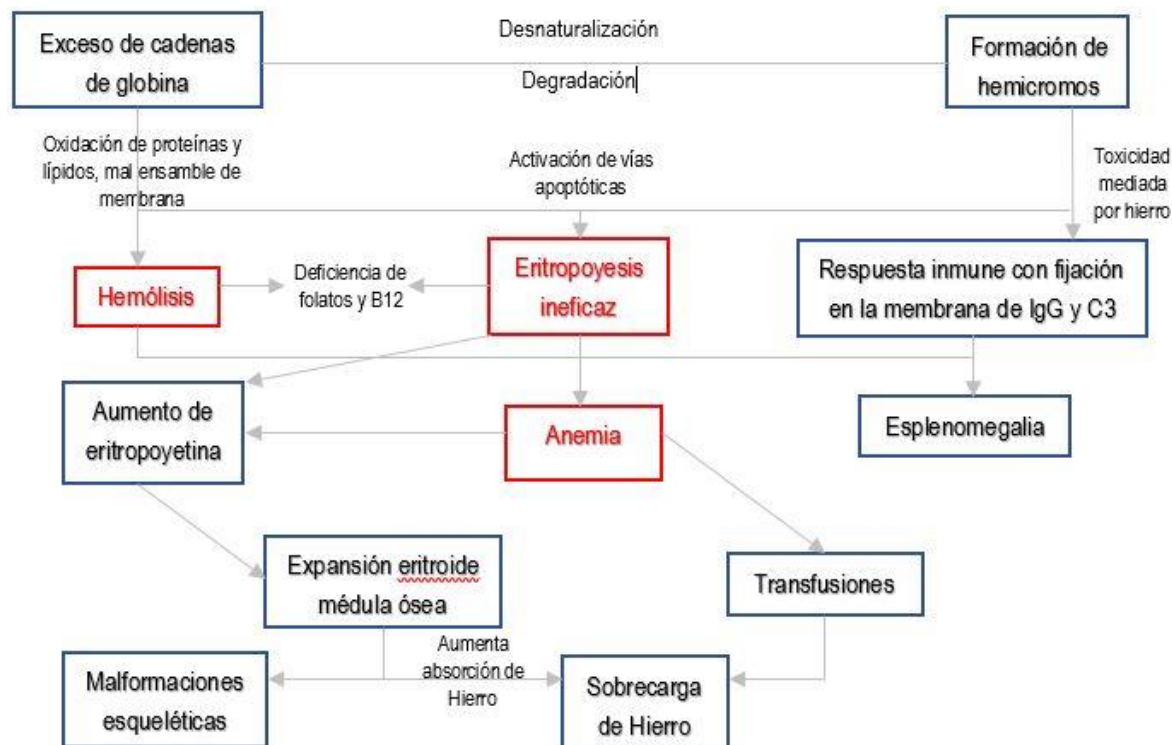


Fig 3. Fisiopatología de las talasemias*

El desequilibrio de la síntesis de cadenas de globina provoca la precipitación de las cadenas no apareadas en los eritrocitos dañando la superficie y produciendo destrucción intra o extravascular, así como la muerte prematura conduce a eritropoyesis ineficaz; siendo estos los dos mecanismos causantes de anemia.

*Con modificaciones agregadas.

La severidad de la anemia puede variar desde anemia leve, hasta casos con dependencia a trasfusiones. La forma clínica más severa se observa cuando hay afección en ambos genes o llamado estado homocigoto, donde los pacientes presentan complicaciones en diversos órganos por hematopoyesis extramedular, así como por depósito de hierro ^{15,16}.

LAS DIFERENCIAS EN TALASEMIA

Existen diferencias relevantes entre α -talasemia y β -talasemia, aunque se trate de la misma patología de base; tal es el caso de la nomenclatura, donde se ha designado una connotación dependiendo de la afección en los genes:

- β -talasemia se describe β^A al gen normal, β^+ cuando hay una deficiencia del 10-50% de la producción de la cadena β , y β^0 cuando la mutación provoca la ausencia en la producción de la cadena globínica.

-En α -talasemia cambia por los genes heredados, denominándose α^+ (ó - α), cuando hay una delección de un gen α en un cromosoma, y en el caso del haplotipo α^0 (ó - -) es cuando hay delección de ambos genes en un cromosoma ^{7,14,17}.

A lo largo de la historia tanto en α como β - talasemia se han dividido en síndromes clínicos dependiendo de los genes afectados, logrando simplificar su estudio y descripción:

-Se divide en β -talasemia menor (β^+/β^A , β^0/β^A , $\delta\beta^0/\beta^A$) o estado heterocigoto presentando datos clínicos leves por la presencia de un gen normal, se observa anemia hemolítica leve, microcítica e hipocrómica; β -talasemia mayor (β^+/β^+ , β^+/β^0 , β^0/β^0) o estado homocigoto por la afección de ambos genes, clínicamente con anemia grave que conduce a la dependencia de transfusiones; β -talasemia intermedia con síntomas de gravedad entre las otras dos; y un estado portador asintomático.

-En el caso de α -talasemia se distinguen cuatro síndromes clínicos, portador asintomático incluso con parámetros hematológicos normales (- α/α α); menor estado clínico causado por formas homocigotas (- $\alpha/-$ α) o heterocigotas ($\alpha^0/$ α α) son pacientes asintomáticos con manifestaciones leves por laboratorio; enfermedad por Hemoglobina H es causada por un solo gen en ambos cromosomas que produce cadenas α (- $-/-$ α) presentando anemia hemolítica moderada con microcitosis e hipocromía importante, con requerimientos escasos de transfusiones; Hb Bart son pacientes con α^0 homocigota, presentando 4 cadenas γ , presentan anemia grave, es letal, ya que los niños nacen muertos o mueren horas después de nacer^{7,14,17}.

Estos síndromes clínicos son de gran utilidad clínica en la orientación médica de los estados homocigotos o heterocigotos, sin embargo, no se relacionan con la mutación que pudiera presentar el paciente ^{7,14,17}.

DIAGNOSTICO DE TALASEMIA

Para el diagnóstico son importantes diferentes aspectos, como los antecedentes individuales y familiares, así como examen físico detallado.

Dentro de los estudios de laboratorio el hemograma completo o biometría hemática es el primer estudio serológico a solicitar, donde podemos encontrar una amplia variedad de alteraciones, principalmente se caracteriza por la presencia de conteo de eritrocitos elevado con hipocromía y microcitos, con o sin anemia; también hay reticulocitosis como resultado de la eritropoyesis ineficaz.

En el frotis de sangre se pueden observar diversas formas en el eritrocito, como eritrocitos fragmentados secundario a hemolisis, microcitos, poiquilocitosis, dianocitos, punteado basófilo incluso eritrocitos nucleados por el alto recambio celular.

Otros estudios complementarios que ayudan al diagnóstico, son la cuantificación de Hb A₂ y/o Hb F, las cuales se encuentran elevadas usualmente en β -talasemia o en el caso de $\delta\beta$ -talasemia donde existe elevación importante de Hb F no así Hb A₂; estas pruebas pueden ser realizadas por diferentes métodos como son electroforesis en gel y cuantificación por cromatografía^{7,14}.

ESTUDIO MOLECULAR

Los métodos de clonación molecular y secuenciación del DNA han ayudado a la revelación múltiples defectos genéticos. En el caso de talasemia, se comenta su inicio a partir de 1970, cuando fue aislado el RNA mensajero de los reticulocitos de individuos sanos y enfermos, seguido del descubrimiento del desbalance cuantitativo en las cadenas de globina característico en α y β -talasemia; posteriormente el descubrimiento de la técnica de PCR (reacción en cadena de polimerasa) ayudó a revolucionar en esta patología, ya que mutaciones tan pequeñas como de 2 kb o incluso deleciones se han logrado diagnosticar, dicha técnica se ha utilizado por cerca de 30 años, revelando cientos de mutaciones en α y β -talasemia. En la actualidad el análisis de DNA ha facilitado el diagnóstico prenatal desde el primer trimestre de embarazo por la detección directa del DNA fetal¹⁸.

Los defectos genéticos más frecuentes que causan alteración en la producción de una cadena de globina son mutaciones puntuales en un único nucleótido, pequeñas inserciones o deleciones, o grandes deleciones. En el caso de β -talasemia las mutaciones puntuales en el grupo génico de dicha globina son el tipo más frecuente; mientras que para α -talasemia las deleciones grandes son el defecto genético predominante, y menos frecuente las mutaciones puntuales ^{7,14}.

Debido a la mezcla de portadores de hemoglobinopatías (α o β - talasemia), puede ocurrir una variedad de mutaciones y sus interacciones complicando el diagnóstico clínico y el asesoramiento médico, por tanto, es de gran importancia combinar el curso clínico y los defectos moleculares ⁶.

Cada grupo étnico presenta un espectro de mutaciones particular, incluso algunas son únicas a una región específica; en el caso de México los centros que han reportado el espectro de mutaciones en talasemia, son muy escasos; encontrándose en bases de datos un máximo de 5 referencias sobre espectro génico de talasemia en nuestro país.

En el 2004 se estudiaron a 54 individuos mexicanos con diagnóstico de β -talasemia y se encontraron que las mutaciones más frecuentes, documentadas en el 78.3% fueron 6 diferentes: HBB:c. 118C>T (Cd39 C>T), HBB:c. 92 + 1 G>A (IVS1:1 G>A), HBB:c.93-21 +110 G>A (IVS1:110 G>A), IVS1:5 G>A, HBD/HBB 104 kb del, y $\delta\beta$ -talasemia. Doce años después algunas de estas mutaciones se vuelven a documentar por De la Cruz Salcedo y cols. como las más frecuentes en la población mexicana, agregando $\delta\beta$ -talasemia a la lista ^{6, 19}.

En el caso de α - talasemia, en el 2006 Virginia Reyes y cols. estudiaron 48 pacientes mexicanos con talasemia de los cuales 22.9% se reportaron con diagnóstico de α -talasemia documentando solamente 2 alelos diferentes: $-\alpha$ ^{3,7} y α^{Hph} ($-\alpha$) en la población estudiada. Más tarde, en el 2016 en un estudio realizado en población mexicana se reportan 35 pacientes con 7 alelos diferentes: 3 mutaciones por deleción g.34164_37967del3804 ($-\alpha^{3.7}$), g.26264_45564del19301 ($--\text{SEA}$), g.11684_43534del31851 ($-\text{FIL}$), $-\text{Mex1}$ (6.8–8.9 kb) y $-\text{Mex2}$ (77.6–135.7 kb); un alelo

no delecional HBA2:c.95 + 2_95 + 6delTGAGG (a2IVSI(_5nt)), y un alelo triplicado (aaaanti3.7) ^{6,8}.

Actualmente se sabe que la mutación genética documentada en un paciente, aparte del diagnóstico molecular, también presenta un papel muy importante en la severidad del cuadro clínico, aunque pocos países han estudiado esta relación; incluso en México no existe ningún estudio al respecto¹².

Se ha documentado en algunos países como es el caso de Grecia, donde Stefanis L. estudió el fenotipo hematológico en 55 pacientes portadores de 3 mutaciones de β -talasemia (IVS1:110 G>A, IVS1:6 T>C y Cd39 C>T) en estado heterocigoto, reportando niveles estadísticamente significativos de Hb F en la mutación Cd39 C>T mayores al resto de las mutaciones ²⁰.

En el 2011 se publicó un estudio por Supawadee Yamsri y cols. en 849 pacientes del noreste de Tailandia, donde se reportaron 17 mutaciones causantes de β -talasemia en estado heterocigoto; encontrando en la deleción 3.4kb niveles mayores de VCM, HCM y HB F que en el resto de las mutaciones²¹.

En América Latina existen pocos estudios que comentan sobre el fenotipo hematológico, en América del Sur es donde se ha documentado; uno de ellos es en Argentina donde se estudiaron 99 pacientes con β -talasemia donde presentaron 6 mutaciones diferentes, encontrándose diferencias levemente significativas en los valores de HCM ²².

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las hemoglobinopatías son las enfermedades monogénicas más comunes a nivel mundial; en México los defectos cuantitativos en la hemoglobina tienen una prevalencia calculada elevada, sin embargo, la información sobre este tema es muy limitada incluso la epidemiología de estas patologías se desconoce con exactitud.

Se cuenta con pocos estudios en México sobre la prevalencia de las mutaciones tanto en alfa como beta-talasemia, incluso no existe literatura que comente sobre los indicadores clínicos de estos pacientes; en nuestro hospital no se tiene documentado la cantidad de pacientes que cuentan con este diagnóstico, a pesar de que es un centro de referencia del occidente del país.

Estos datos ayudarían a enfocar el estudio molecular desde las primeras visitas al consultorio médico.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la prevalencia de las mutaciones -a37, --SEA, -FIL de alfa talasemia y Cd39 C>T, IVS1:110 G>A, IVS1:1 G>A, y _28A>C, IVS1:5G>A en beta talasemia en pacientes pediátricos mexicanos?

JUSTIFICACIÓN

Talasemia se conoce al defecto en la producción o síntesis de α o β de las cadenas de globina, con una prevalencia en México aproximada de 1 hasta el 15% dependiendo del defecto del que se trate.

Cada grupo étnico presenta un espectro de mutaciones particular, incluso algunas son únicas a una región específica; en el caso de México los centros que han reportado el espectro de mutaciones en talasemia son pocos, hasta el momento no se conoce en nuestro centro médico.

La importancia en el diagnóstico completo radica en que los defectos a nivel molecular son ampliamente heterogéneos; y en la actualidad se sabe que no solo el estado homocigoto o heterocigoto del paciente tiene un papel importante en el cuadro clínico, sino también la mutación específica encontrada.

Magnitud:

Las hemoglobinopatías, ya sea alteración estructural o anomalía en la síntesis, son las enfermedades monogénicas más comunes a nivel mundial; según la Organización Mundial de la Salud 5-7% de la población es portadora.

En el caso de β -talasemia se comenta que el 3% de la población a nivel mundial tiene la enfermedad; en México se calcula una prevalencia mayor al 15%; en cuanto a la α -talasemia se presenta en 1% de la población mexicana; sin embargo, la epidemiología de los estados portadores no se conoce.

En la UMAE Hospital de Pediatría es un centro de referencia para siete estados de la república mexicana; aunque es una patología que se observa con frecuencia no se cuentan con datos epidemiológicos concretos, por lo que es indispensable saber la prevalencia, así como la variabilidad en los genotipos e incluso los datos clínicos de los pacientes.

Trascendencia:

Este estudio es el primero en realizarse en un hospital de referencia, por lo que este conocimiento sentará un precedente y servirá como referencia para mejorar la calidad de atención del paciente con Talasemia.

El saber las mutaciones más frecuentes en nuestra población, así como los datos clínicos característicos en cada una, pudiera ayudar a realizar el estudio molecular enfocado con un presupuesto menor.

Factibilidad:

El servicio de Hematología del Hospital de Pediatría de CMNO, es un centro de referencia del país que incluye 7 estados de la república, a donde son referidos pacientes con sospecha de talasemia para su valoración, estudio genético y seguimiento.

Contamos con personal médico con la habilidad, capacitación y experiencia que se necesita para la sospecha clínica, estudio y tratamiento de estos pacientes; además el personal de laboratorio capacitado, instalaciones y equipos de diagnóstico que se encuentra dentro de la institución, capaces de realizar el procesamiento adecuado de las muestras; y con apoyo del centro de investigación biomédica se realizan estudios moleculares completos para el diagnóstico preciso del paciente.

Este estudio no implicó costo adicional para la institución ni para el servicio de Hematología, ya que ante la sospecha de un paciente con talasemia se le realiza protocolo de estudio completo incluyendo estudios genéticos.

Vulnerabilidad:

Por ser un estudio retrospectivo, está sujeto a la disponibilidad de la información que se encuentre en el expediente clínico, lo cual implica la omisión del reporte de ciertos parámetros.

Aunque la muestra es la cantidad completa de pacientes de la unidad, no resultó estadísticamente no significativa, limitando los resultados a solo validez interna pero no son extrapolables a población abierta.

HIPÓTESIS

No requiere de hipótesis por tratarse de un estudio descriptivo.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Determinar la prevalencia de las mutaciones -a3.7, --SEA, -FIL de alfa talasemia y Cd39 C>T, IVS1:110 G>A, IVS1:1 G>A, y _28A>C, IVS1:5 G>A en beta talasemia en pacientes pediátricos mexicanos.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Identificar la frecuencia de α -talasemia y β -talasemia en la población pediátrica de la UMAE Hospital de pediatría CMNO.
2. Describir los parámetros de laboratorio de la biometría hemática (Cantidad de eritrocitos, Hemoglobina, VCM, HCM) y deshidrogenasa láctica, e indicadores clínicos como número de transfusiones presentes al momento del diagnóstico y en el seguimiento.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio:

Descriptivo-retrospectivo.

Universo de trabajo:

Población pediátrica con rango de 0-15 años 11 meses de edad, referida a la unidad de tercer nivel en la que se estableció el diagnóstico completo de α -talasemia o β -talasemia.

Lugar de estudio:

Hospital de Pediatría, Unidad Médica de Alta Especialidad, Centro Médico Nacional de Occidente, del Instituto Mexicano del Seguro Social; en Belisario Domínguez 735, Colonia Oblatos, Guadalajara, Jalisco, Teléfono 36170060.

Temporalidad:

Una vez obtenida la aprobación por parte del Comité de Ética y Comité de Investigación del hospital, se revisaron expedientes clínicos y estudios de laboratorio de la totalidad de los pacientes pediátricos con diagnóstico molecular de α -talasemia o β -talasemia, valorados desde enero 2010 hasta enero 2017 en el hospital de pediatría CMNO.

Tamaño de la muestra:

No se realizó cálculo muestral ya que se incluyeron a los pacientes que presenten diagnóstico de α -talasemia o β -talasemia desde 0 años hasta 15 años 11 meses de edad, que cumplieron con los criterios de selección requeridos, en el periodo comprendido de enero 2010 hasta enero 2017.

Tipo de muestreo:

No probabilístico, por conveniencia de casos consecutivos.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión:

- Pacientes pediátricos con rango de 0-15 años 11 meses de edad, atendidos por lo menos en una ocasión en el servicio de Hematología Pediátrica del CMNO.
- Pacientes con reporte de estudio molecular de α -talasemia o β -talasemia.
- Pacientes que tengan resultado de estudios de laboratorio de interés (biometría hemática) de por lo menos en una ocasión en el expediente.

Criterios de exclusión:

- Pacientes que no cuenten con expediente clínico completo.
- Pacientes con diagnóstico de agregado de drepanocitosis o esferocitosis.

DESCRIPCIÓN OPERATIVA DE VARIABLES

VARIABLE DEPENDIENTE:

- Estudio genético de α -talasemia o β -talasemia

VARIABLE INDEPENDIENTE:

- Sexo del paciente
- Edad

VARIABLES INTERVINIENTES:

- Hemoglobina
- Volumen Corpuscular Medio
- Hemoglobina Corpuscular Media
- Cantidad de Eritrocitos
- Deshidrogenasa Láctica
- Número de Trasfusiones

OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala	Unidad de Medición
Sexo	División del género humano en dos grupos, mujer u hombre	Condición aceptada como hombre y mujer	Cualitativa nominal	1= Femenino 2= Masculino
Edad	Tiempo transcurrido en años a partir del nacimiento	Años cumplidos desde el nacimiento hasta el diagnóstico	Cuantitativa continua	En años
Estudio genético α-talasemia o β-talasemia	Provee información acerca de los genes de una persona y de sus cromosomas, identificando mutaciones en el genoma	Estudio de mutaciones α -talasemia o β -talasemia	Cualitativa nominal	1= SI 2= NO
Hemoglobina (Hb)	Proteína de estructura cuaternaria presente en los eritrocitos, que permite el transporte de oxígeno y el intercambio gaseoso con dióxido de carbono en los tejidos	Cuantificada por métodos automatizados durante el análisis en la biometría hemática, calculando los gramos de esta proteína en un volumen determinado	Cuantitativa continua	Gramos/decilito (g/dL)
Volumen Corpuscular Medio (VCM)	Descripción morfológica del tamaño de los glóbulos rojos	Cuantificada por métodos automatizados durante el análisis de la biometría hemática	Cuantitativa continua	Femtolitros (fL)
Hemoglobina Corpuscular Media (HCM)	Medida de concentración de hemoglobina contenida en un glóbulo rojo	Calculada dividiendo la masa total de la hemoglobina por la cuenta total de glóbulos rojos	Cuantitativa continua	Picogramos (pg)
Cantidad de eritrocitos	Proporción de glóbulos rojos que tiene un individuo	Calculada por métodos automatizados durante el análisis	Cuantitativa continua	millones/mm ³

		de la biometría hemática		
Deshidrogenasa Láctica (DHL)	Enzima presente en casi todos los tejidos del cuerpo, está principalmente involucrada en la producción de energía, daño y ruptura celular.	Cantidad de enzima en la sangre, valor normal en pediatría es 150-500 U/L	Cuantitativa continua	Unidades/Litro U/L
Trasfusiones	Transferencia de sangre o componentes sanguíneos de un sujeto (donante) a otro (receptor).	Transfusión de concentrado eritrocitario referido en la nota del expediente clínico.	Cuantitativa discreta	1,2,3....

DESARROLLO DEL ESTUDIO

Previa autorización correspondiente del personal indicado, se tomaron los expedientes que se encuentran en archivo de esta institución Hospital de Pediatría UMAE CMNO, que cuenten con el diagnóstico de base α -talasemia o β -talasemia, donde se especifique el diagnóstico, resultado del estudio molecular y estudios de laboratorio con los que cuente el paciente y la evolución durante su seguimiento en nuestro servicio.

No se requirió autorización o consentimiento informado para revisión de expedientes.

Primera fase: recopilación de los datos del archivo clínico (nombre completo, seguro social, edad, etc), de los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión.

Segunda fase: Se obtuvieron del archivo clínico de la UMAE de Pediatría, los datos del expediente clínico de los pacientes utilizando la ficha técnica de recolección de datos.

Tercera fase: Se realizó el análisis de las variables mediante programa estadístico SPSS, los resultados fueron expresados en forma de gráficas, tablas y redacción.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El trabajo de investigación que se llevó a cabo, se sujetó a los comités locales de investigación del Instituto Mexicano del Seguro Social, así como a la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos en Materia de Investigación en Salud, en relación a los aspectos éticos de investigación en seres humanos, apegándose completamente a los artículos 13,14, 16, 17, 18 y 23 entre otros. Dicha investigación, de acuerdo al artículo 17 de esta Ley, es considerada como tipo I, investigación sin riesgo, en la cual no se realizó intervención alguna, ni interacción directa con los pacientes, únicamente la recolección de información de expedientes clínicos.

Esta investigación no requirió de consentimiento bajo información, debido a lo expresado anteriormente. Dentro de las consideraciones éticas se respetó en todo momento lineamientos importantes, como lo son el anonimato y la confidencialidad a los que tienen derecho los pacientes.

El estudio está respaldado por las premisas de investigación internacional establecidas en la declaración de Helsinki. El protocolo fue sometido al comité local de investigación interinstitucional para su autorización.

Confidencialidad:

Los datos obtenidos de cada uno de los participantes fueron y serán utilizados única y exclusivamente para la realización de la presente investigación, asegurando que los pacientes no podrán ser identificados en las presentaciones o publicaciones que deriven del estudio, y los datos respecto a su privacidad serán tratados de una forma confidencial. Todos los datos obtenidos fueron y serán utilizados para brindar conocimiento, con la finalidad de mejorar el abordaje diagnóstico de esta patología.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para análisis descriptivo se utilizaron frecuencias absolutas y porcentajes, así como media o medianas con desviación estándar o límites.

La base de datos se realizó en Excel 2015, y los datos recabados fueron capturados en el paquete estadístico Statistical Package for Social Sciences para Windows (SPSS versión 23.0).

RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD

RECURSOS HUMANOS

Investigador principal y asociado con experiencia en la realización de protocolos, tesis y en la recolección de información.

Tesista es un médico residente cursando el segundo año del curso de especialización en hematología pediátrica, quien realizó recolección de información.

Investigadores asociados, revisores, lectores y doctores en genética.

Personal archivo y laboratorio.

RECURSOS FÍSICOS Y MATERIALES

Instalaciones de la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital.

Hoja de recolección de datos elaborada por los investigadores.

Equipo de cómputo y programa estadístico.

Bolígrafos, lápices, fotocopias, impresora y tinta de impresión.

RECURSOS FINANCIEROS

Los gastos derivados de la presente investigación, quedaron a cargo del investigador principal, asociado y tesista sin generar ningún costo para la institución donde se realizó.

La realización del presente estudio no requirió de recursos adicionales, agregados a la elaboración del manuscrito de tesis derivado de la investigación, los cuales fueron a cargo del tesista.

EXPERIENCIA DEL GRUPO

La Dra. Janet Margarita Soto Padilla investigadora principal cuenta con un posgrado en hematología pediátrica; con más de 12 años de experiencia en el tema a tratar, incluso ha sido invitada como ponente en congresos nacionales para compartir su experiencia en el tema; actualmente labora en el servicio de hematología en el hospital de pediatría.

La Dra. Rosa Ortega Cortes pediatra adscrita a la unidad, encargada del servicio de enseñanza cuenta con posgrado en investigación; amplio conocimiento en la realización de protocolos de investigación, presentación en foros de investigación a nivel nacional y publicación de trabajos en revistas científicas; así como apoyo en tesis a múltiples médicos.

La Dra. Yuliana Medina López concluyó estudios de pediatría en el 2016 con título emitido por la Universidad de Monterrey, y actualmente se encuentra cursando el 2do año de la subespecialidad de hematología pediátrica en la CMNO Hospital de pediatría avalada por Universidad Nacional Autónoma de México.

RESULTADOS

Se encontraron 23 expedientes clínicos completos de pacientes pediátricos atendidos en el servicio de hematología pediátrica desde enero 2010 a enero 2017 de CMNO HP con diagnóstico α y β -talasemia, de los cuales se excluyeron 4 pacientes por presentar rasgo heterocigoto con drepanocitosis o esferocitosis.

DATOS SOCIODEMOGRAFICOS

Se incluyeron 19 pacientes que cumplieron con los criterios del estudio, con un rango de edad de 1 a 11 años, con una mediana de 4 años, de los cuales 7 (36.8%) fueron del sexo masculino, y 12 (63.2%) del femenino. El diagnóstico de 14 pacientes (73.7%) fue β -talasemia, 1 paciente heterocigoto para α y β -talasemia, y el 21% restante con α -talasemia (**Fig 4**).

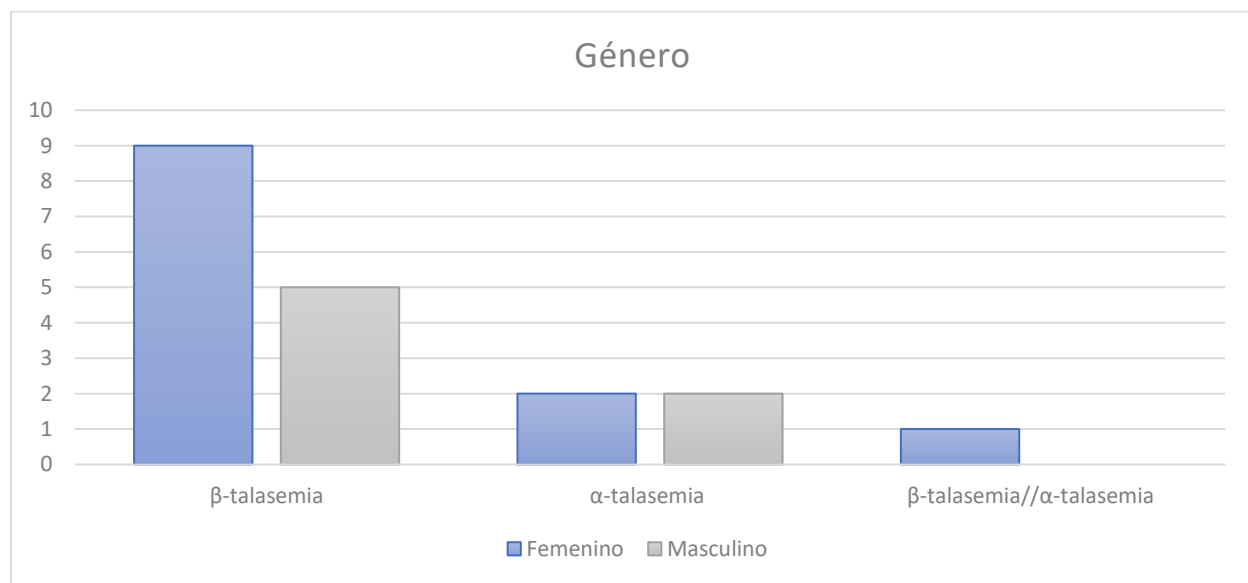


Fig 4. Distribución por género de los pacientes estudiados.

En el estudio molecular de los pacientes con β -talasemia, se encontraron 5 mutaciones distintas, la más frecuente fue a/bA en el 35.7% de los casos, seguida de IVS1:110 G>A /bA en 3 pacientes (21.4%) e IVS1:1G>A/bA con la misma frecuencia; la mutación db-tal/bA se encontró en 2 pacientes (14.2%) y la IVS1:5/bA en 1 paciente. En el caso de α -

talasemia se documentaron 4 mutaciones diferentes entre las cuales 1 paciente resultó homocigoto para -3.7 a/-3.7 a y el 75% restantes fueron pacientes heterocigotos para las mutaciones a a / - -MEX4, a a /-3.7 a y a a / - -FIL con una frecuencia cada una del 25%. Se encontró con alteración heterocigota para ambas talasemias reportándose el estudio molecular con IVS1:1G>A/bA//a a /-3.7 a (**Fig 5**).

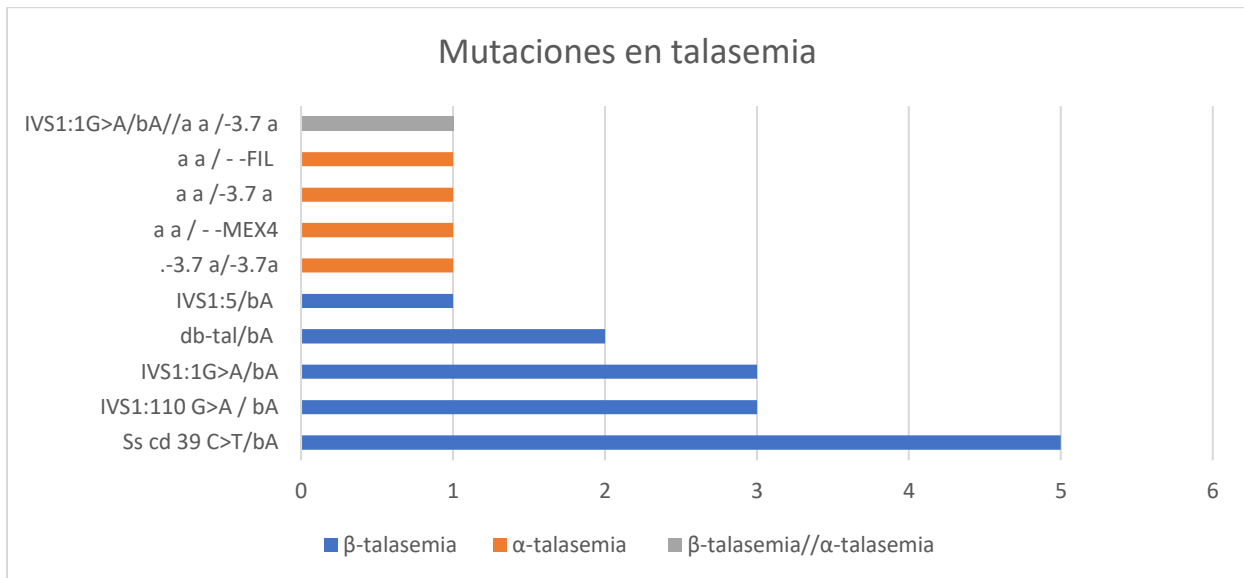


Fig 5. Distribución de pacientes según el resultado de estudio molecular.

INDICADORES CLÍNICOS EN A O B-TALASEMIA SEGÚN LA MUTACIÓN

En el caso de β-talasemia se observaron en los parámetros clínicos, principalmente en la biometría hemática variaciones importantes, como es el caso de la mutación Ss cd 39 C>T/bA, que es la mutación más frecuente, se documentaron medianas en hemoglobina de 11 g/dL, a diferencia de la mutación IVS1:1G>A/bA donde se encontró de 10.2 g/dL. En el caso de la mutación IVS1:110 G>A / bA se observa una mediana en volumen corpuscular medio de 65.3 fL, no así el caso de IVS1:1G>A/bA con resultado de 58.4 fL. En db-tal/bA se observaron valores mayores en Hb F con una mediana de 9.25% comparado a el resto de las mutaciones en esta patología, con resultados máximos de 3.65%. En ningún paciente se documentó transfusión de hemoderivados (**Tabla 1**).

	Cantidad eritrocitos [millones/mm ³]	HB [g/dl]	VCM [fL]	HCM [pg]	DHL [U/L]	HBF B* [%]	HBF S+ [%]	HBA ₂ [%]
IVS1:110 G>A / bA	5.8 (5.4)	11.9 (2.4)	65.3 (3.2)	20.3 (0.6)	550 (60)	3.33 (3.76)	3.65 (2.83)	5.4 (0.26)
Ss cd 39 C>T/bA	6 (1.1)	11.0 (1.6)	59.6 (3.7)	18.2 (0.8)	542 (91)	2.55 (1.69)	2.37 (0.91)	4.27 (1.99)
db-tal/ba	5.2 (0.4)	10.5 (0.2)	60.8 (6.4)	20.0 (2.1)	511.5 (319)	9.25 (4.9)	9.9 (3.45)	2.5 (0.66)
IVS1:5/bA	6.1 (0.18)	11.3 (0.3)	60.3 (2.3)	18.5 (0.4)	551	2.24	2.5	4.65
IVS1:1G>A/bA	5.7 (0.4)	10.2 (0.5)	58.4 (1.3)	18.0 (1.1)		3.65 (2.61)	4.0 (2.88)	4.3 (1.9)

Tabla 1. Características clínicas de las mutaciones de β -talasemia.

Valores en mediana (rango) y valores absolutos.

[] Unidad de medida.

* Por método de Betke-Serjeant.

+Por método de Singer-Schroeder.

Para α -talasemia se observa un VCM y HCM menor en la mutación a a / - -FIL con una mediana de 58.1 y 18.9 respectivamente. En el estado heterocigoto para ambas talasemias (IVS1:1G>A/ba//a a /-3.7 a), se hace notar Hb A₂ elevada. No se documentó transfusión de hemoderivados (**Tabla 2**).

	Cantidad eritrocitos [millones/mm ³]	HB [g/dl]	VCM [fL]	HCM [pg]	DHL [U/L]	HBF B* [%]	HBF S+ [%]	HBA ₂ [%]
-3.7 a/-3.7 a	5.7 (0.18)	12.8 (0.8)	72.1 (1.6)	22.3 (0.5)	638	1.77	1.61	2.1
a a / - -MEX4	5.8 (0.23)	11.4 (0.6)	63 (1.7)	19.7 (0.2)		2.31	2.22	2.4
a a /-3.7 a	4.3 (0.86)	10.9 (2.7)	74.7 (4.5)	24.6 (1.4)	774	4.25	4.32	2.08
a a / - -FIL	5.9 (1.41)	10.9 (2.8)	58.1 (7.1)	18.9 (1.3)		2.53	2.37	2.69
IVS1:1G>A/ba//a a /-3.7 a	6.0 (0.67)	11.6 (1.2)	59.1 (5.5)	19 (0.7)		1.25	1.96	5.45

Tabla 2. Características clínicas de las mutaciones de α -talasemia y estado heterocigoto β -talasemia/ α -talasemia.

Valores en mediana (rango) y valores absolutos.

[] Unidad de medida.

* Por método de Betke-Serjeant.

+Por método de Singer-Schroeder.

DISCUSIÓN

Se tiene documentado por estadísticas nacionales e internacionales que la prevalencia en talasemia va de 3 al 15% en β -talasemia y en α -talasemia es alrededor del 1%; proyectándose en un hospital pediátrico de referencia para siete estados de la república, una cantidad de pacientes importante, sin embargo la muestra fue de 23 pacientes en un periodo de siete años, considerándose no significativa para realizar estudios epidemiológicos de alto impacto, pero es población considerable; esto debido a que en el 2004 el centro a nivel nacional que más estudios genéticos realiza en esta patología, reportó en el mismo lapso de tiempo una cantidad 54 pacientes; es importante tener esto en cuenta para investigaciones posteriores sobre esta patología, considerando realizar estudios multicéntricos para incrementar la cantidad de pacientes estudiados ^{6,8}.

En el estudio la relación β -talasemia: α -talasemia es de 3.5-3.75:1, la cual está dentro de lo esperado con los datos de prevalencia que se cuenta⁶.

El estudio molecular es el diagnóstico más preciso para las alteraciones monogénicas, Aproximadamente desde 1991 Economou EP junto con un grupo de científicos en genética identificaron 16 genes de β -talasemia en 13 pacientes, mostrando que los más comunes son Ss cd 39 C>T con 5 pacientes (31.2%) el resto con una menor frecuencia (uno o 2 casos), entre las que se encuentran IVS1:110 G>A, IVS1:5, IVS1:1G>A y _28A>C, esto marcó un parteaguas en el estudio de estos pacientes; en publicaciones posteriores se continúan corroborando estos datos, como en un estudio publicado por Ibarra B en 1995 documentando la misma mutación como la más frecuente en un 28% de la población estudiada, y se comenta la presencia de 2 mutaciones en α -talasemia (-FIL y -SEA). Existe un estudio reciente realizado en el 2016 por el mismo grupo de investigadores de occidente los cuales estudian pacientes de todo el país, donde De la Cruz Salcedo y cols. reportan el espectro molecular en β -talasemia corroborando las mutaciones ya comentadas y agrega $\delta\beta$ -talasemia, y se continúa demostrando son las más frecuentes; y para α -talasemia se comentan como las más representativas -3.7 a, -FIL, -SEA, -Mex1 y -Mex2; similar a lo observado en nuestro grupo de pacientes donde el 35.7% de los casos β -talasemia fue la mutación fue Ss cd 39 C>T/bA, y aunque en nuestro centro no hubo casos de mutación _28A>C el resto sin se documentaron aunque

en menor cantidad de pacientes; en α -talasemia se documentaron 3 alelos diferentes - - MEX4, -3.7 a y - -FIL con una frecuencia cada una del 25%, corroborando que los datos obtenidos son muy similares a la estadística nacional^{6, 23, 24}.

En este estudio, se documentaron las alteraciones en la biometría hemática y otros parámetros como Hemoglobina fetal y Hemoglobina del Adulto; documentándose estos parámetros en cada mutación, encontrándose variaciones importantes, como es el caso de la mutación más frecuente en nuestra población (Ss cd 39 C>T/bA) donde se observan parámetros en la biometría hemática similares a los rangos comentados en una publicación del 2005 en Argentina donde junto con IVS1:1G>A/bA, IVS1:110 G>A / bA entre otras mutaciones, se describieron los parámetros de laboratorios los cuales son similares a los que muestran nuestros pacientes; aunque la población sea diferente, secundario a la migración de la población la mutación es la misma, por lo que presentan clínicamente alteraciones similares²².

En el caso de la mutación db-tal/bA se encontraron en nuestros pacientes una mediana de Hemoglobina Fetal >9%; similar a lo encontrado en la literatura, inclusive documentado recientemente en un estudio de Brasil en el 2017, donde se estudiaron las variaciones de esta mutación con los porcentajes de Hemoglobina Fetal²⁵.

Debido a la muestra pequeña de pacientes y a las diferentes mutaciones encontradas, con una variabilidad muy amplia ya comentada en México, no se logró hacer estudios comparativos entre los parámetros clínicos presentes en cada mutación, por lo que se sugieren estudios multicéntricos para profundizar el conocimiento en estos pacientes.

CONCLUSIONES

La frecuencia de alfa talasemia en pacientes pediátricos del CMNO HP es de 21% y de beta talasemia es de 73.7%.

La prevalencia de las mutaciones en alfa talasemia documentadas como las más frecuentes, fue de 66.6% para el alelo -3.7 a, documentado en 3 pacientes (β -talasemia// α -talasemia, heterocigoto y homocigoto), para el alelo -FIL fue de 16% (1 caso), no se encontraron casos de --SEA. En beta talasemia se encontró en 5 pacientes alteraciones en alelo Cd39 C>T con un 33.3%, IVS1:110 G>A en un 20% (3 pacientes), IVS1:1 G>A documentado en 4 pacientes (β -talasemia// α -talasemia, 3 pacientes heterocigotos) con un 26.6%, IVS1:5 G>A en el 6.6% del total de los alelos observados, no se documentaron alteraciones del tipo _28A>C.

Por ser una muestra pequeña sin significancia estadística no es posible realizar estudios comparativos entre las mutaciones y sus indicadores clínicos, se requieren estudios multicéntricos o estudios epidemiológicos a gran escala que caractericen a esta población.

RECOMENDACIONES

La importancia de este trabajo es principalmente para el servicio de Hematología Pediátrica de nuestro hospital, ya que no se contaba con base de datos de estos pacientes, mucho menos con las mutaciones más frecuentes o las características clínicas. Uno de los beneficios principales de este estudio, sería disminuir el costo del estudio genético ya que, a sabiendas de las mutaciones más frecuentes, el estudio molecular debe iniciar por las mismas, incluso con los valores de laboratorio observados en la consulta externa se pudiera orientar el diagnóstico, disminuyendo el costo del estudio completo del paciente.

Después de evaluar a estos pacientes en el aspecto clínico y genético, aunque sea una población pequeña y no extrapolable, las características que se muestran son similares a las de la población en otros países.

Este estudio marcará un parteaguas en este tema, ya que en las publicaciones en nuestro país no se habla sobre las características clínicas de estos pacientes, se espera que se realicen estudios multicéntricos para incrementar la población y se logren estudios estadísticos.

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Higgs DR, Engel JD, Stamatoyannopoulos G. Thalassaemia. *Lancet*. 2012; 379 (9813): 373-83.
- 2- Cooley TB, Lee P. A series of cases of splenomegaly in children with anemia and peculiar bone changes. *Trans Am Pediatr* 1925; 37:29-30.
- 3- Lichtman MA, Boxer LA, Spivak JL. *Hematology: landmark papers of the twentieth century*. 1st ed. San Diego: Academic Press; 2000.
- 4- Weatherall DJ, Clegg JB. Inherited haemoglobin disorders: an increasing global health problem. *Bull World Health Organ*. 2001; 79 (8): 704-12.
- 5- Weatherall D. The inherited disorders of haemoglobin: an increasingly neglected global health burden. *Indian J Med Res*. 2011; 134: 493-7.
- 6- De-la-Cruz-Salcedo EI, Ibarra B, Rizo-de-la-Torre LC, et al. Molecular analysis of complex cases of alpha- and beta-thalassemia in Mexican mestizo patients with microcytosis and hypochromia reveals two novel alpha(0) -thalassemia deletions - - (Mex1) and - -(Mex2). *Int J Lab Hematol*. 2016; 38 (5): 535-42.
- 7- Rodak BF, Fritsma GA, Keohane EM. *Hematología: Fundamentos y aplicaciones clínicas*. 4ta ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2014.
- 8- Reyes-Núñez V, Garcés-Eisele J, Jorge S, et al. Molecular characterization of alpha-thalassemia in the Mexican population. *Rev Invest Clin*. 2006 ;58 (3): 234-6.
- 9- Da-Costa L. [Hemolytic anemias of the newborn]. *EMC-Pediatr*. 2011; 46 (4): 1-13. Spanish. doi:10.1016/S1245-1789(11)60467-8.
- 10- F. Gary Cunningham. *Williams Obstetrics* [online]. 24th ed, New York : McGraw-Hill Education/Medical; 2014. URL: <https://accessmedicine.mhmedical.com/book.aspx?bookid=1057>.
- 11- Ibarra B, Marín A, Perea FJ. [Genes involved in the clinical and hematological variability of sickle cell syndromes and thalassemias]. *Rev Hematol Mex* 2015; 16(1): S45-6. Spanish.
- 12- Nathan DG, Gunn RB. Thalassemia: the consequences of unbalanced hemoglobin synthesis. *Am J Med* 1966; 41: 815–30.
- 13- Martin A, Thompson AA. Thalassemias. *Pediatr Clin North Am*. 2013; 60 (6): 1383-91. doi: 10.1016/j.pcl.2013.08.008. PubMed PMID: 24237977.

- 14- Rizo-de-la-Torre LC. Estimación de frecuencias genotípicas de variantes en genes modificadores de hemoglobinopatías y su relación con las características hematológicas y bioquímicas en pacientes mestizos mexicanos con talasemia beta. [Tesis doctoral]. Guadalajara: Universidad de Guadalajara; 2017.
- 15- Amid A, Saliba AN, Taher AT, et al. Thalassaemia in children: from quality of care to quality of life. *Arch Dis Child*. 2015; 100 (11): 1051-7. doi: 10.1136/archdischild-2014-308112. PubMed PMID: 26289062.
- 16- Telfer PT, Prestcott E, Holden S, et al. Hepatic iron concentration combined with long-term monitoring of serum ferritin to predict complications of iron overload in thalassaemia major. *Br J Haematol*. 2000; 110 (4): 971-7.
- 17- Kohne E. Hemoglobinopathies: clinical manifestations, diagnosis, and treatment. *Dtsch Arztebl Int*. 2011; 108 (31-32): 532-40. doi: 10.3238/arztebl.2011.0532. PubMed PMID: 21886666; PubMed Central PMCID: PMC3163784.
- 18- Rund D. Thalassaemia 2016: Modern medicine battles an ancient disease. *Am J Hematol*. 2016; 91(1): 15-21. doi: 10.1002/ajh.24231. PubMed PMID:26537527.
- 19- Perea FJ, Magaña MT, Cobián JG, et al. Molecular spectrum of beta-thalassaemia in the Mexican population. *Blood Cells Mol Dis*. 2004; 33(2): 150-2.
- 20- Stefanis L, Kanavakis E, Traeger-Synodinos J, et al. Hematologic phenotype of the mutations IVS1-n6 (T-->C), IVS1-n110 (G-->A), and CD39 (C-->T) in carriers of beta-thalassaemia in Greece. *Pediatr Hematol Oncol*. 1994; 11(5): 509-17.
- 21- Yamsri S, Sanchaisuriya K, Fucharoen G, et al. Genotype and phenotype characterizations in a large cohort of β -thalassaemia heterozygote with different forms of α -thalassaemia in northeast Thailand. *Blood Cells Mol Dis*. 2011; 47(2): 120-4. doi: 10.1016/j.bcmd.2011.05.003. PubMed PMID:21664157.
- 22- Bragós IM, Noguera NI, Raviola MP, et al. [Molecular genetics of beta thalassaemic heterozygous. Interrelation with hematological parameters]. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* [online]. 2005;21(1). Spanish. http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892005000100005&lng=es.
- 23- Economou EP, Antonarakis SE, Dowling CC, et al. Molecular heterogeneity of β -thalassaemia in mestizo Mexicans. *Genomics* 1991; 11:474.
- 24- Ibarra B, Perea FJ, Villalobos A, et al. [Thalassaemia alleles in Mexicans mestizos]. *Rev Invest Clíc*. 1995; 47(2): 127-31. Spanish.
- 25- Carrocini GC, Zamaro PJ, Bonini-Domingos CR. What influences Hb fetal production in adulthood?. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2011; 33(3): 231-6. doi: 10.5581/1516-8484.20110059. PubMed PMID: 23049301.

ANEXOS

ANEXO 1: Hoja de recolección de datos.

REGISTRO DE DATOS

Fecha de registro: __/__/__ **Investigador** _____

Nombre: _____ **Fecha Nac:** __/__/__

Edad: _____ años **Sexo:** Masc 1 (___) Fem 2 (___)

Estudio genético: Si 1 (___) α -talasemia: (___) β -talasemia: (___) No 2 (___)

Mutación: _____

Número de Trasfusiones: _____

Número de Biometrías Hemáticas: _____

Fecha de Laboratorios:	__/__/__	__/__/__	__/__/__
Cantidad de Eritrocitos			
Hemoglobina			
Volumen Corpuscular Medio			
Hemoglobina Corpuscular Media			
Deshidrogenasa Láctica			