



**UNIVERSIDAD  
NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
NICARAGUA,  
MANAGUA**

UNAN - MANAGUA

**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**

**Tesis para optar al título de doctor en Medicina y Cirugía**

**Comportamiento clínico de la Talasemia en niños atendidos en el Hospital Infantil**

**Manuel de Jesús Rivera, “La Mascota”, años 2015 - 2020.**

**Autor:**

**Bra. Graciela del Carmen Castillo Martínez**

**Tutor Científico:**

**Dra. Yesly García López**

**Médico Pediatra Hematóloga**

**Tutor Metodológico:**

**Dra. Anagabriela Duarte**

**Msc en Epidemiología**

**Managua, Nicaragua, agosto 2022**

## **Dedicatoria**

Mi tesis la dedico con todo amor y cariño a mis padres, Francisca Martínez Rayo, por su amor incondicional, comprensión, bondad, sacrificio y esfuerzo, por brindarme la oportunidad de superación con una carrera profesional pese a las dificultades a su alrededor, por creer en mi capacidad y motivarme todos los días de mi vida.

A mi hermanos y hermanas, que, a pesar de los tiempos difíciles y diferencias entre nosotros, fueron el pilar fundamental para seguir adelante, en especial a mis dos hermanos menores, por ser uno de los motivos para brindarles un futuro mejor.

Y, por último, a mi padre Victoriano Castillo Orozco (Q.E.P.D) quien me dio la vida y a mi padrino, Evenor Antonio González Corea (Q.E.P.D) quien fue como mi segundo padre, hermano y amigo, por darme acompañamiento y creer en mi... Dónde quiera que estén, este logro también se los debo a ustedes.

Gracias a Todos.

## **Agradecimientos**

A Dios y mi madre, motor principal que me permitió la vida e inspiró día a día a luchar para lograr mis objetivos, por su infinita bondad, amor, sabiduría y fortalecer mi corazón e iluminar mi mente durante todo el período de mi carrera.

Al cuerpo de docentes de la Facultad de Ciencias Médicas y médicos de los hospitales que fueron mi soporte durante mi formación, por brindarme el conocimiento, sabiduría, paciencia y perseverancia.

A la Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua, UNAN-Managua por permitirme la oportunidad de estudiar y culminar con éxitos mi carrera;

Al hospital infantil Manuel de Jesús Rivera "La Mascota", por permitir realizar mi tesis y brindar un nuevo aporte a la investigación científica.

A mis colegas que en el transcurso compartimos llantos, alegrías, triunfos, tristezas y recuerdos inmemoriales.

A mis tutores, doctora Yesly García y doctora Anagabriela Duarte, por su apoyo incondicional, motivación para realizar y finalizar mi estudio, acompañándome durante todo el proceso de la elaboración de esta tesis.

### **Siglas y Abreviaturas:**

ACTH: Hormona adrenocorticotropa

ADE: Ancho de Distribución Eritrocitaria

ADN: Acido desoxirribonucleico

AST: Aspartatoaminotransferasa

ALT: Alaninoaminotransferasa

BHC: Biometría Hemática Completa

CHCM: Concentración Media de Hemoglobina Corpuscular

CMV: Citomegalovirus

DE: Desviación estandar

DGCE: Denaturinggradient gel electrophoresis

EE. UU: Estados Unidos de América

Fl: Fentolitro

Gr/dl: Gramos sobre decilitro

G-6PDH: Glucosa 6 Fosfato deshidrogenasa

Hb: Hemoglobina

HbA1: Hemoglobina A1

Hb A2: Hemoglobina A2

Hb F: Hemoglobina Fetal

HbH: Hemoglobina H

HbE: Hemoglobina E

Hb B: Hemoglobina de Bart's

HIMJR: Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera

HTO: Hematocrito

HCM: Concentración Media de Hemoglobina

HLA: Complejo Mayor de Histocompatibilidad

LDH: Lactato Deshidrogenasa

MINSA: Ministerio de Salud

Mg/dl: Miligramo sobre decilitro

Ng/ml: Nanogramo por mililitro.

PCR-ARMS: amplification-refractory mutation system

PCR-RFLP: Restriction fragment Length polymorphism

Pg: Pico gramo

OMS: Organización Mundial de la Salud

RAAN: Región Autónoma Atlántico Norte

RAAS: Región Autónoma Atlántico Sur

SEHOP: Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátrica,

SPSS: Programa estadístico statistical package for the social sciences

TSH: Hormona Estimulante de Tiroides

U/L: Unidades por Litro

UNAN: Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua

VCM: Volumen corpuscular medio

VHB: Virus de la Hepatitis C

VHB: Virus de la Hepatitis B

VIH: Virus de la Inmunodeficiencia humana

$\alpha$ -Talasemia: Alfa Talasemia

$\beta$ -Talasemia: Beta Talasemia

$\delta$ -Talasemia: Delta Talasemia

## **Opinión del tutor**

La talasemia, una enfermedad hematológica monogénica, se caracteriza por alteraciones cuantitativas anormales en la cadena de globina de la hemoglobina (Hb), el componente transportador de oxígeno de glóbulos rojos (RBC)

La deficiencia de las cadenas de globina  $\alpha$  o  $\beta$  da como resultado la incapacidad de los glóbulos rojos para formarse correctamente, por lo que no puede transportar suficiente oxígeno. En estos pacientes, la anemia comienza en la primera infancia y persiste durante toda la vida. El primer contacto de estos pacientes generalmente es con su pediatra quien al encontrar una BHC con anemia microcítica hipocrómica suele confundir con anemia por deficiencia de hierro y llegar de manera tardía a la consulta de hematología. Lo ideal es realizar el diagnóstico con electroforesis de hemoglobina.

No contamos por el momento de la realización de electroforesis en el hospital para realizar el diagnóstico, es por eso que en Nicaragua no se ha analizado el comportamiento clínico de la Talasemia.

Considero que la tesis de la Bra. Graciela del Carmen Castillo Martínez cumple con los objetivos establecidos sobre el comportamiento clínico de la Talasemia en niños y nos permitirá sembrar las bases para próximos estudios.

---

Dra. Yesly García López

Especialista en pediatría

Subespecialista en Hematología

Tutora Científica

## Opinión del tutor

En los últimos años la incidencia de las hemoglobinopatías se ha incrementado producto de la migración desde países mediterráneos a Latinoamérica. Dentro de estas hemoglobinopatías, las talasemias son de los síndromes más frecuentes. En el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera, "La Mascota", se encuentra la unidad de hemato-oncología de referencia nacional, debido a la expresividad y severidad clínica variable de la talasemia, así como los retos que supone su diagnóstico, es relevante una investigación que describa el comportamiento de dicha enfermedad en Nicaragua, abordando la presentación clínica, abordaje diagnóstico, alternativas de tratamiento y complicaciones derivadas de la talasemia o su tratamiento.

La tesis presentada por la bachillera Graciela del Carmen Castillo Martínez brinda datos epidemiológicos y clínicos sobre el comportamiento de la talasemia en la población pediátrica de Nicaragua. Con los resultados, esta investigación contribuye de forma satisfactoria en la descripción de la presentación y evolución clínica de esta enfermedad, lo que facilitará al personal de salud la sospecha clínica temprana, abordaje diagnóstico así como la elección del tratamiento adecuado.

Doy fe como tutora, que el informe final de tesis cumple con todos los requisitos científicos y académicos establecidos en la Normativa de Modalidad de Graduación de la Facultad de Ciencias Médicas y que la bachiller Graciela del Carmen Castillo Martínez ha mostrado gran disciplina y dedicación en la realización de su trabajo.

Atentamente,

---

Dra. Anagabriela Duarte

Máster en Epidemiología

Docente Departamento de Microbiología y Parasitología.

Tutora metodológica

## Resumen

**Introducción:** La Talasemia es un grupo de trastornos hematológicos hereditarios de carácter autosómica recesiva, que afecta la producción de la hemoglobina, por la síntesis disminuida o ausente de cadenas de globina, provocando destrucción precoz de los eritrocitos, que da como resultado un estado de anemia hemolítica y alteración de la eritropoyesis. A nivel mundial, cada año nacen alrededor de 60000 nuevos pacientes con talasemia y aproximadamente el 5% de la población mundial tiene una alteración en la cadena de globina que afecta tanto hombres como mujeres. **Objetivo:** Caracterizar el comportamiento clínico de la talasemia en niños atendidos en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera, la Mascota, 2015-2020. **Método:** se realizó un estudio descriptivo de corte transversal donde se incluyeron 45 niños con diagnóstico de talasemia, se describieron características sociodemográficas, cuadro clínico, exámenes de laboratorio y abordaje terapéutico. **Conclusión:** En el presente estudio se encontró que todos los pacientes fueron referidos por anemia refractaria al tratamiento con hierro, en su mayoría procedentes de Managua con edad media al diagnóstico de 4.93 años, predominio del sexo masculino y etnia mestiza. La manifestación clínica más frecuente fue la palidez, con estado nutricional adecuado. Los resultados de laboratorio detectaron anemia leve microcítica hipocrómica en el 75.6%, con ferritina normal, HbA1 normal, elevación de HbA2 y HbF, correspondientes a Beta talasemia menor. La mayoría de los niños fueron tratados con ácido fólico y no presentaron complicaciones propias de la enfermedad ni derivadas del tratamiento.

**Palabras claves:** Talasemia, Beta Talasemia, Talasemia Menor, Hemoglobinopatías



## Abstract

**Introduction:** Thalassemia is a group of autosomal recessive hereditary hematological disorders, which affects the production of hemoglobin, due to the decreased or absent synthesis of globin chains, causing early destruction of erythrocytes, which results in a state of anemia. hemolytic and impaired erythropoiesis. Worldwide, around 60,000 new patients with thalassemia are born each year and approximately 5% of the world's population has a globin chain disorder that affects as many men as women. **Objective:** To characterize the clinical behavior of thalassemia in children treated at the Manuel de Jesús Rivera Children's Hospital, La Mascota, 2015-2020. **Method:** a descriptive cross-sectional study was carried out where 45 children diagnosed with thalassemia were included; sociodemographic characteristics, clinical picture, laboratory tests and therapeutic approach were described. **Conclusion:** All patients were referred for anemia refractory to iron treatment, mostly from Managua with a mean age at diagnosis of 4.93 years, predominance of males and mestizo ethnicity. The most frequent clinical manifestation was paleness, with adequate nutritional status. Laboratory results detected mild hypochromic microcytic anemia in 75.6%, with normal ferritin, normal HbA1, elevated HbA2 and HbF, corresponding to Beta thalassemia minor. Most of the children were treated with folic acid and did not present complications of the disease or derived from the treatment.

**Keywords:** Thalassemia, Beta Thalassemia, Thalassemia Minor, Hemoglobinopathies

## Índice

Dedicatoria.....	ii
Agradecimientos.....	iii
Siglas y Abreviaturas.....	iv
Opinión del tutor.....	vi
Resumen.....	viii
Abstract.....	ix
<b>CAPÍTULO I. GENERALIDADES.....</b>	<b>xi</b>
<b>1.1. Introducción.....</b>	<b>1</b>
<b>1.2. Antecedentes.....</b>	<b>2</b>
<b>1.3. Justificación.....</b>	<b>4</b>
<b>1.4. Planteamiento del problema.....</b>	<b>5</b>
<b>1.5. Objetivos.....</b>	<b>6</b>
<b>1.6. Marco teórico.....</b>	<b>7</b>
<b>CAPÍTULO II. DISEÑO METODOLÓGICO.....</b>	<b>23</b>
<b>2.1. Tipo de estudio.....</b>	<b>24</b>
<b>2.2. Caracterización del estudio.....</b>	<b>24</b>
<b>2.3. Universo.....</b>	<b>24</b>
<b>2.4. Muestra.....</b>	<b>24</b>
<b>2.5. Criterios de selección.....</b>	<b>24</b>
<b>2.6. Técnicas y procedimientos.....</b>	<b>25</b>
<b>2.7. Plan de Tabulación.....</b>	<b>26</b>
<b>2.8. Plan de análisis.....</b>	<b>27</b>
<b>2.9. Enunciado de variables.....</b>	<b>27</b>
<b>2.10. Operacionalización de variables.....</b>	<b>29</b>
<b>2.11. Aspectos éticos.....</b>	<b>39</b>
<b>CAPÍTULO III. DESARROLLO.....</b>	<b>40</b>
<b>3.1. Resultados.....</b>	<b>41</b>
<b>3.2. Discusión y análisis.....</b>	<b>45</b>
<b>3.3. Conclusiones.....</b>	<b>51</b>
<b>3.4. Recomendaciones.....</b>	<b>52</b>
<b>CAPÍTULO IV: REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....</b>	<b>53</b>
<b>CAPÍTULO V. ANEXOS.....</b>	<b>57</b>

## **CAPÍTULO I. GENERALIDADES:**

## **1.1. Introducción**

La Talasemia es un grupo de trastornos hematológicos hereditarios de carácter autosómica recesiva, que afecta la producción de la hemoglobina normal (Hb), por la síntesis disminuida o ausente de ciertas cadenas de globina, provocando destrucción precoz de los glóbulos rojos, que da como resultado un estado de anemia hemolítica y alteración de la eritropoyesis. De acuerdo a la disminución del tipo de síntesis de cadenas, se denomina: Alfa Talasemia, Beta Talasemia, la de cadenas delta y beta simultáneamente, Delta/Beta Talasemia; así mismo, dependiendo de la gravedad clínica se determina con los términos: Talasemia Mayor, Intermedia y Menor. (Alharbi *et al.*,2020)

A nivel mundial, cada año nacen alrededor de 60,000 nuevos pacientes con talasemia y aproximadamente el 5% de la población mundial tiene una alteración en la cadena de globina que afecta tanto hombres como mujeres y ocurre en 4.4 de cada 10,000 nacidos vivos. (Muncie & Campbell, 2009). Según la Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátrica (SEHOP), alrededor del 1.5 % de la población mundial son portadores de beta talasemia, crecimiento poblacional que se está expandiendo a áreas no endémicas del mundo debido a la alta tasa de migración extranjera. (SEHOP, 2015)

No se encuentran datos estadísticos públicos sobre la talasemia en Nicaragua ni datos de su comportamiento clínico. El diagnóstico temprano del tipo de talasemia, asesoramiento familiar, genético, tratamiento oportuno y vigilancia de las complicaciones del mismo, podrían disminuir las altas tasas de complicación y mortalidad, el diagnóstico tardío que se atribuyen al desconocimiento de la enfermedad y sus aspectos genéticos mejorará el pronóstico de los pacientes. (Ruíz *et al.*, 2013)

El presente estudio tiene como propósito, describir el comportamiento clínico de la Talasemia en niños atendidos en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera, la Mascota, hospital de referencia nacional de Nicaragua, en un período de años 2015 a 2020 con el objetivo de proporcionar información epidemiológica, estadística, clínica y práctica a nivel nacional, sobre los tipos de talasemia, manifestaciones clínicas, complicaciones propias de la enfermedad y del tratamiento, lo que permite proponer estrategias de diagnóstico temprano y seguimiento para reducir la morbi-mortalidad y mejorar el pronóstico de los pacientes.

## 1.2. Antecedentes

### A Nivel Internacional se encuentra los siguientes estudios realizados:

Erroju *et al.* (2022), en la India, realizaron un estudio sobre manejo de beta talasemia en un hospital pediátrico de atención terciaria en 65 pacientes, encontrando más prevalente el sexo masculino con 37 casos (56.9%), procedentes de área rural (87.6%). El tratamiento recibido por todos los pacientes fue ácido fólico, multivitaminas, calcio más transfusión en 9 pacientes, con intervalos de 2 transfusiones mensuales (13.8%), tratamiento quelante de hierro en 60 casos (92.3%). En el 58.4% de los casos no se presentaron complicaciones; sin embargo, el restante de pacientes tuvo: 10 pacientes esplenomegalia (15.5%), 4 hepatoesplenomegalia (6%), esplenectomía, infección por hepatitis, TSH aumentada y nódulo pruriginoso múltiple en todo el cuerpo en 2 casos (3%), respectivamente.

Nuinoon *et al.* (2022), en Tailandia, realizaron un estudio sobre predicciones genéticas de la esperanza de vida en pacientes con  $\beta$ -talasemia/Hb E en 181 pacientes con  $\beta$ -talasemia, según sus genotipos: 24 pacientes con  $\beta$ -talasemia homocigotos y 157 pacientes con  $\beta$ -talasemia/Hb E. Se agruparon en 2 grupos de estudios para determinar la esperanza de vida: menor o igual a 30 años y mayor de 30 años (33 casos) con esperanza de vida baja y más alta, respectivamente. La gravedad representó el 78% de la  $\beta$  0 -talasemia/Hb E, divididas en: 34 casos leves, 95 moderados y 52 graves, con estándar de crecimiento en el 73% entre percentil 10 al 25 y 67% del 3 al 10.

Khawaji *et al.* (2020), en Arabia Saudita, realizaron un estudio sobre las características clínicas de la beta talasemia mayor en 36 pacientes. La edad media encontrada fue de 18 años y 7 años, el sexo predominante fue el masculino en 23 casos (63.9%), datos de peso normal en 21 casos (58.6%) y bajo peso en 15(41.4%). El tratamiento empleado fue esplenectomía en 22(62%), presencia de anemia moderada en 22 pacientes (61.8%) y severa en 11(32.4%) de características microcítica hipocrómica, leucocitos anormalmente altos en 21(58.8%), plaquetas normales en 23(64.7%). La complicación más frecuente fue la sobrecarga de hierro con un nivel de ferritina en 27 casos (77,1%) superiores a 2500 ng / ml.

Traivaree *et al.* (2018), en Tailandia, realizaron un estudio sobre la correlación genotipo-fenotipo entre la beta talasemia y beta-talasemia/HbE en 70 pacientes. Se encontró 63 casos (90%) de beta talasemia/HbE, y 7(10%) casos de beta talasemia homocigota o heterocigota compuesta, de ellas, 58 casos (83%) de talasemia mayor dependientes de transfusión. La edad media al diagnóstico fue de  $0,8 \pm 0,49$  para BT-Homocigota y  $3,43 \pm 3,5$  años para BT/HbE, sexo prevalente masculino (64.2%). La mayoría con estatura baja, 5 pacientes con esplenectomía y media de 12-19 transfusiones anual. El patrón del hemograma disminuido y HbF 15.9%.

Hamizah *et al.* (2017), en Indonesia, estudiaron las manifestaciones clínicas de la talasemia mayor en 47 niños en seguimiento de 1 año posterior al diagnóstico, concluyendo que: el sexo predominante fue el masculino en 31(66%), manejados con transfusión regular cada 4 a 5 semana, la hemoglobina promedio de 7.5 gr/dl y la mayoría con terapia de quelación de hierro en 45 pacientes(97%), tamaño del bazo mayor de 3 cm (esplenomegalia), 24 (49%) pacientes con bajo peso y todos ellos con terapia de transfusión dependiente.

#### **A Nivel Nacional, se realizaron los siguientes estudios:**

Pernudy-Ubau *et al.* (2018), en Nicaragua, realizaron un estudio sobre la identificación de beta talasemia en anemias microcíticas hipocrómicas refractarias al tratamiento con hierro, en el cual se cuantificó la HbA2 en 30 pacientes con 3 meses de manejo con sales de hierro sin respuesta adecuada, donde se encontró 20 casos (67%) con HbA2 mayor a 3.3 %, siendo pacientes diagnosticados para  $\beta$ -Talasemia menor. El resto de pacientes 10(33%) con valores normales de HbA2 con microcitosis e hipocromía, concluyendo que el diagnóstico diferencial se realiza por el historial clínico del paciente y necesariamente la cuantificación de HbA2.

Marenco (2015), en Nicaragua, realizó un estudio sobre el comportamiento clínico epidemiológico de los pacientes con diagnóstico de anemias hemolíticas en un período de 5 años en 140 pacientes. Encontrando: sexo prevalente femenino en 88(63%), edad al diagnóstico de 1 a 5 años 71(47.8%) y menor de 1 año 38(25.7%). El comportamiento clínico por tipo de anemia hemolítica fue principalmente: ictericia (65%), drepanocitosis el (35%), esferocitosis el (24.2%) y talasemias (4.2%), tratadas con ácido fólico (93.5%) y transfusión sanguínea (79.3%).

### **1.3. Justificación**

La talasemia es un trastorno de hemoglobinopatías hereditario tratadas inicialmente como anemias microcíticas hipocrómicas con tratamiento de hierro, el cual debido al elevado polimorfismo genético y a la existencia de diversos mecanismos fisiopatológicos en el desarrollo de la anemia, la expresividad clínica de la talasemia puede variar, desde una situación prácticamente asintomática (talasemia menor), hasta la anemia intensa con fallecimiento del paciente antes de alcanzar la edad adulta (talasemia mayor) con formas intermedias de expresividad clínica muy variable (talasemia intermedia). (Ruíz *et al.*, 2013)

En Nicaragua, uno de los principales motivos de consulta en las unidades de salud de atención primaria e ingresos en unidades hospitalarias, es la anemia, que se presenta en aquellos pacientes que no responden adecuadamente o son refractarias al tratamiento con terapia de hierro, lo que supone, en el manejo médico que se debe estudiar para valorar si estos pacientes posiblemente estén debutando con una talasemia. La sospecha de diagnóstico temprano, tratamiento oportuno y manejo adecuado ayuda a reducir la morbi-mortalidad y complicaciones.

Por este motivo, es importante realizar estudios que permitan conocer el comportamiento de la talasemia e identificar las principales manifestaciones clínicas del paciente, la edad más frecuente en la que se presenta, principales hallazgos de laboratorio para brindar mayor información a los responsables de la salud y así, puedan realizar un abordaje integral con sospecha diagnóstica temprana, manejo oportuno de los pacientes pediátricos, disminución de posibles complicaciones propias de la enfermedad durante su evolución y derivadas del tratamiento de la misma, favoreciendo a un mejor asesoramiento a la familia sobre la talasemia.

#### **1.4. Planteamiento del problema**

Las hemoglobinopatías causan aproximadamente un 3.4% de las defunciones entre los niños menores de 5 años. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la anemia afecta en todo el mundo a 1620 millones de personas, lo que corresponde al 24.8% de la población mundial y su prevalencia máxima se da en los niños en edad preescolar. Su importancia ha sido reconocida por las regiones de África, las Américas, Asia Sudoriental y el Mediterráneo Oriental, con el fin de que la prevenir futuras complicaciones y que el manejo empleado tenga éxito tanto en los países desarrollados como en los países en desarrollo. A nivel mundial, el porcentaje de portadores de talasemia es mayor que el de portadores de drepanocitosis; sin embargo, debido a la mayor frecuencia del gen de la anemia drepanocítica en algunas regiones, el número de recién nacidos afectados por esta enfermedad es mayor que el de los afectados por la talasemia. (OMS, 2020)

En Nicaragua, en el seguimiento de las anemias microcíticas hipocrómicas refractarias al tratamiento con hierro, se sabe que el 67% de estos pacientes tras seguimiento continuo la principal causa es por hemoglobinopatías, especialmente por talasemia. (Pernudy-Ubau *et al.*, 2018). Debido a la frecuencia de este tipo de anemia, la severidad variable de la talasemia y la ausencia de estudios públicos sobre este trastorno en Nicaragua, es importante determinar:

#### **¿Cuál es el comportamiento clínico de la Talasemia en niños atendidos en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera, “La Mascota”, años 2015- 2020?**

Dicha pregunta responderá las siguientes interrogantes:

1. ¿Cuáles son las características sociodemográficas de los niños con talasemia atendidos en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera?
2. ¿Cuál es el cuadro clínico de los pacientes pediátricos estudiados?
3. ¿Cómo son los resultados de los exámenes de laboratorio indicados en el abordaje diagnóstico de los pacientes pediátricos estudiados?
4. ¿Cuál fue el abordaje terapéutico recibido en la población en estudio?



## **1.5. Objetivos**

### Objetivo general

Caracterizar el comportamiento clínico de la Talasemia en niños atendidos en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera, “La Mascota”, años 2015-2020.

### Objetivos específicos

1. Identificar las características sociodemográficas de los niños con talasemia atendidos en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera.
2. Mencionar el cuadro clínico de los pacientes pediátricos estudiados.
3. Describir los resultados de los exámenes de laboratorio indicados en el abordaje diagnóstico de los pacientes pediátricos estudiados.
4. Detallar el abordaje terapéutico recibido en la población en estudio.

## **1.6. Marco teórico**

### **Definición de Talasemia**

Es un grupo heterogéneo, desde un punto de vista molecular, fisiopatológico y clínico, de anemias hereditarias caracterizadas por la disminución o ausencia total de síntesis de una o varias cadenas de globina que forman la hemoglobina por mutaciones puntuales, deleciones o inserciones en los genes que las codifican. (Madero *et al.*, 2015)

### **Clasificación de Talasemia**

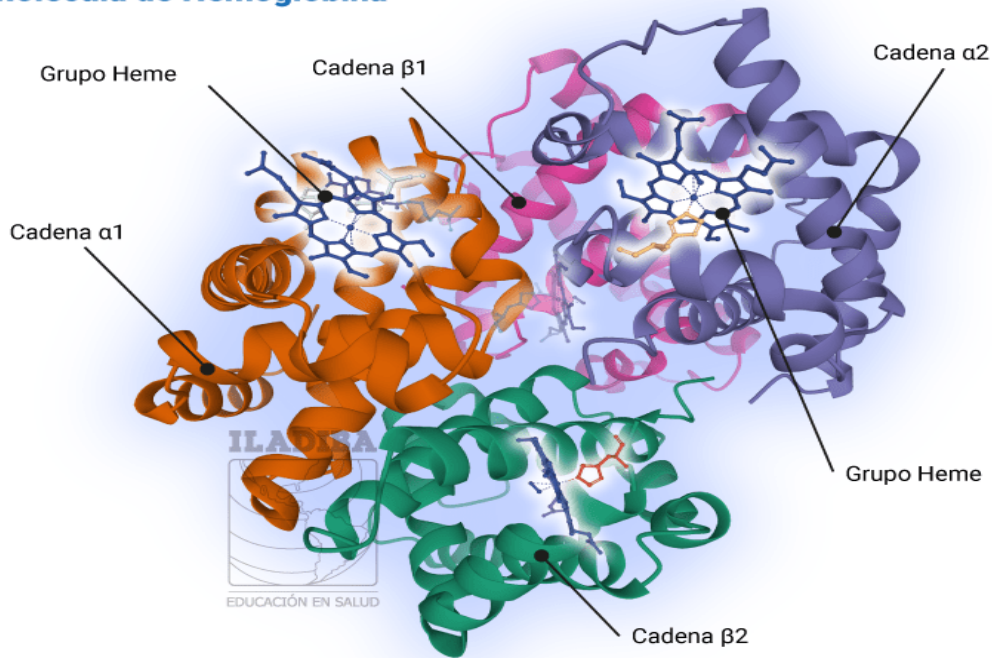
La hemoglobina es la proteína que transporta el oxígeno de los pulmones a los tejidos y está formada por un tetrámero compuesto por dos cadenas tipo alfa y dos cadenas tipo no alfa (Beta). Normalmente, a lo largo del desarrollo del individuo se da la síntesis de diversas cadenas que derivan en variantes de hemoglobina, como es el caso de la producción de  $\alpha$ -globina que comienza durante el desarrollo fetal y es constante a lo largo de la vida, mientras que, la  $\gamma$ -Globina se activa durante el desarrollo embrionario temprano para crear HbF ( $\alpha 2\gamma 2$ ), que generalmente disminuye en los primeros 6 meses después del nacimiento. (SEHOP, 2015)

Por otro lado, se da también la producción de  $\beta$ -globina, esta comienza a finales de la gestación para crear HbA ( $\alpha 2\beta 2$ ), que alcanza los niveles de adultos en 1 año de vida. Normalmente en las personas mayores de un año de edad, cerca del 95% de la hemoglobina corresponde a hemoglobina A ( $\alpha 2\beta 2$ ), el 3,5% a hemoglobina A<sub>2</sub> ( $\alpha 2\delta 2$ ) y menos de 1% a hemoglobina fetal ( $\alpha 2\gamma 2$ ). Las cadenas  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$  y  $\epsilon$  son ligeramente más largas, constituidas por 146 aminoácidos y se denominan tipo  $\beta$  o no  $\alpha$  (imagen 1). De las combinaciones dos a dos de las diferentes cadenas de globina tipo  $\alpha$  y tipo  $\beta$  se van a formar las diferentes hemoglobinas en los periodos embrionario, fetal, neonatal y adulto. Una persona adulta sana, posee 2 genes beta y 4 genes alfa, que codifican la síntesis de las 3 fracciones de Hb. (Goñi *et al.*, 2008)

- 1) HbA, formada por 2 cadenas  $\alpha$  y 2  $\beta$ . Representa el 96-98% del total de Hb.
- 2) HbA<sub>2</sub>, formada por 2 cadenas  $\alpha$  y 2  $\delta$ . Representa el 2,5-3,5% del total de Hb.
- 3) HbF, formada por 2 cadenas  $\alpha$  y 2 cadenas  $\beta\delta$ . Supone menos del 1,5% del total de Hb.

Figura 1: Descripción de la molécula de Hemoglobina.

### Molécula de Hemoglobina



Fuente: (Salazar *et al.*, 2016)

Hay dos copias del gen que produce la hemoglobina  $\alpha$  (HbA1 y HbA2), y cada uno codifica una cadena  $\alpha$ , y ambos genes están localizados en el cromosoma 16. El gen que codifica las cadenas  $\beta$  (HbB) está localizado en el cromosoma 11. Lo que genera las siguientes patologías: alfa talasemia: cuando el cuerpo tiene dificultades produciendo alfa globina y beta talasemia: cuando el cuerpo tiene dificultades produciendo beta globina. (Goñi *et al.*, 2008)

Tabla 1. Clasificación de Talasemia según la estructura.

Beta Talasemia	Alfa Talasemia	Delta Beta Talasemia
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Deficiencia o ausencia de síntesis de cadenas de beta globina, conlleva a exceso de cadenas alfa.</li> <li>• Controlada por un gen en cada cromosoma 11.</li> <li>• Se produce por cualquiera de más de 200 mutaciones puntuales y (raramente) deleciones de los dos genes.</li> <li>• <b>Beta talasemia menor:</b> defectoúnico con electroforesis de HbA2, con Hb F normal, (aunque puede aumentar hasta 5%).</li> <li>• <b>Beta talasemia intermedia:</b> síntesis de cadenas beta reducida menos severamente.</li> <li>• <b>Beta talasemia mayor (Anemia de Cooley):</b> Si la síntesis de ambos genes es severamente reducida o ausente.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Síntesis deficiente o ausente de cadenas de alfa globina, produce exceso de cadenas de beta globina.</li> <li>• Controlada por dos genes en cada cromosoma 16.</li> <li>• Puede ser causada por la eliminación de una o más de estos genes.</li> <li>• <b>Portador silente:</b> deleción de un solo gen que da el estado de portador silencioso de alfa talasemia.</li> <li>• <b>Alfa talasemia menor:</b> deleción de dos genes.</li> <li>• <b>Alfa talasemia intermedia:</b> deleción de tres genes da como resultado una producción significativa de hemoglobina H (HbH), que tiene cuatro cadenas beta.</li> <li>• <b>Alfa talasemia mayor:</b> deleción de cuatro genes. Producción significativa Hb Bart.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Defecto en la síntesis de cadenas beta (<math>\beta</math>) y delta (<math>\delta</math>).</li> <li>• La expresión clínica depende del carácter heterocigoto u homocigoto.</li> <li>• <b><math>\delta\beta</math>-Talasemia heterocigota.</b></li> <li>• <b><math>\delta\beta</math>-Talasemia homocigota</b></li> </ul>

Fuente: Elaboración propia con base en datos de (Alharbi *et al.*, 2020).

Tabla 2. Clasificación de Talasemia según características clínicas.

Talasemia Mayor	Talasemia Intermedia	Talasemia menor
<p><b>Alfa talasemia:</b> o Hb Bart se caracteriza por hidropesía fetal con anemia grave, insuficiencia cardíaca con anasarca intrauterina, hepatoesplenomegalia, deformidades cardiovasculares y esqueléticas, crecimiento cerebral deficiente y agrandamiento de la placenta más muerte fetal en útero o al nacimiento.</p> <p><b>Beta Talasemia:</b> o anemia de Cooley se caracteriza por anemia grave hipocrómica microcítica dependiente de transfusiones, retraso del crecimiento, palidez, ictericia y colelitiasis, alteración y deformidad esquelética: osteopenia y osteoporosis; esplenomegalia y hepatomegalia, masas paravertebrales. Las complicaciones son por sobrecarga de hierro, fibrosis hepática, miocardiopatía, disfunción endocrina, diabetes e hipotiroidismo.</p>	<p><b>Alfa talasemia:</b> o HbH presentan anemia hemolítica crónica leve a moderada con microcitosis, requerimiento intermitente sin dependencia de transfusión, esplenomegalia, retraso del crecimiento y desarrollo. Las complicaciones: deformidades óseas y facial, masas eritropoyéticas con consecuencias neurológicas, cálculos biliares, hipertensión pulmonar y trombóticas.</p> <p><b>Beta talasemia:</b> hemólisis moderada crónica con anemia microcítica intensa en ocasiones, no depende de transfusiones, gravedad clínica variable entre rasgo talasémico y talasemia mayor. Aparece aumento de reticulocitos y HbA2 (5-8%), y Hb F &gt; 2%.</p>	<p><b>Alfa talasemia:</b> en portador silente es asintomático con hemograma normal y en rasgo talasémico, anemia leve asintomático, microcitosis e hipocromía.</p> <p><b>Beta talasemia:</b> anemia leve asintomática o síntomas discretos, microcitosis e hipocromía, hemograma: VCM &lt; 80 FL, ADE normal o levemente elevada, reticulocitos elevados, aumento de HbA2, con HbF normal, (aunque puede aumentar hasta 5%).</p>

Fuente: Elaboración propia con base en datos de (Jiménez *et al.*, 2021).

## **Epidemiología**

Se piensa que las talasemias, junto con la mayoría de las hemoglobinopatías, se han originado en países donde la malaria fue o es endémica, donde se confinan la mayoría de los casos, porque suelen producir una cierta protección frente a la enfermedad. La talasemia, incluyendo la HbE es más prevalente en el área Mediterránea, Oriente Próximo, Sur y Este asiático, Sur del Pacífico y Sur de China, con un porcentaje de portadores entre el 2%-25%. (SEHOP, 2015). En la actualidad, se ha visto una generalización mundial de las hemoglobinopatías, debido al aumento de los movimientos migratorios, convirtiéndose en un problema de salud global emergente con un número cada vez mayor de casos en regiones originariamente no endémicas. (Jiménez *et al.*, 2021)

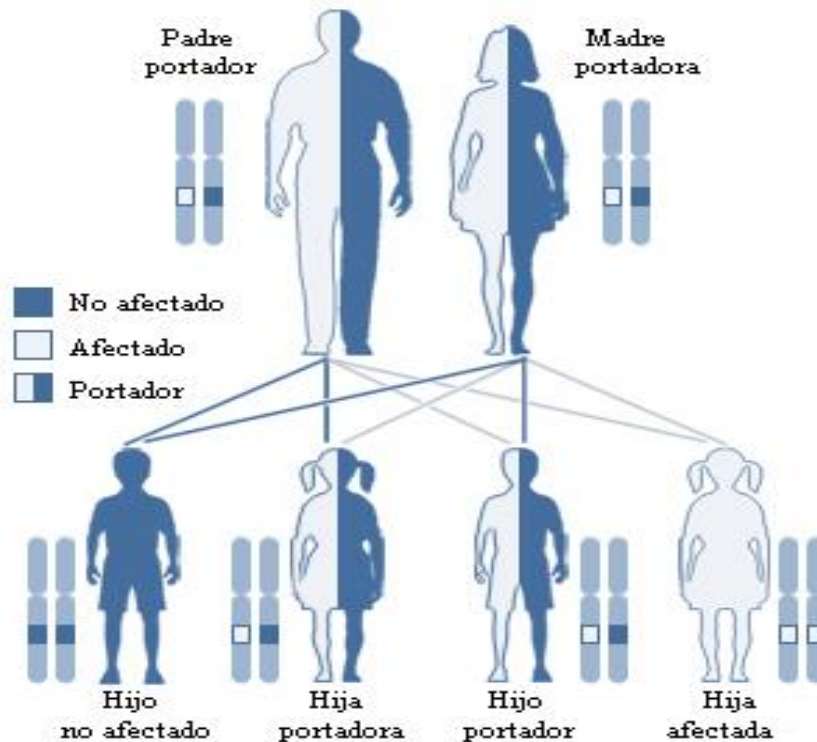
Aproximadamente el 5% de la población mundial tiene una variante de globina, pero solo 1.7% tiene rasgo alfa o beta talasemia, que afectan a hombres y mujeres por igual y ocurre en aproximadamente 4.4 de cada 10,000 nacidos vivos. La Alfa talasemia ocurre con mayor frecuencia en personas de África y ascendencia del sudeste asiático; la beta talasemia, en personas del Mediterráneo, África y el sudeste asiático. (Traivaree *et al.*, 2018)

Las personas con beta talasemia menor, debido al fenotipo heterogéneo puede presentarse en la edad adulta con anemia leve y supervivencia mayor de 40 años; los casos graves se presentan a edad temprana (2 a 6 años). La alfa talasemia mayor normalmente se presenta como hidropesía fetal provocando muerte intrauterina entre las semanas 23 y 38 o después del nacimiento, la alfa talasemia intermedia y menor, se desarrollan en los primeros años de vida, pero puede diagnosticarse hasta la edad adulta o durante un análisis hematológico de rutina en un individuo asintomático. (Zayani & Khiatkowski, 2015).

## **Herencia genética de la Talasemia**

La alfa y la beta-talasemia se heredan en una configuración recesiva de un autosoma, que corresponde a los varones y a mujeres igualmente, no implica el cromosoma sexual y ambos padres deben ser portadores de una mutación del gen. Se requiere dos alelos mutados presentes (una de cada padre), para que el rasgo se exprese y manifieste el fenotipo. Si ambos padres llevan una mutación del gen, hay una probabilidad del 25% que la condición afecte a su descendencia. (Muncie & Campbell, 2009)

Figura 2. Herencia genética en Talasemia

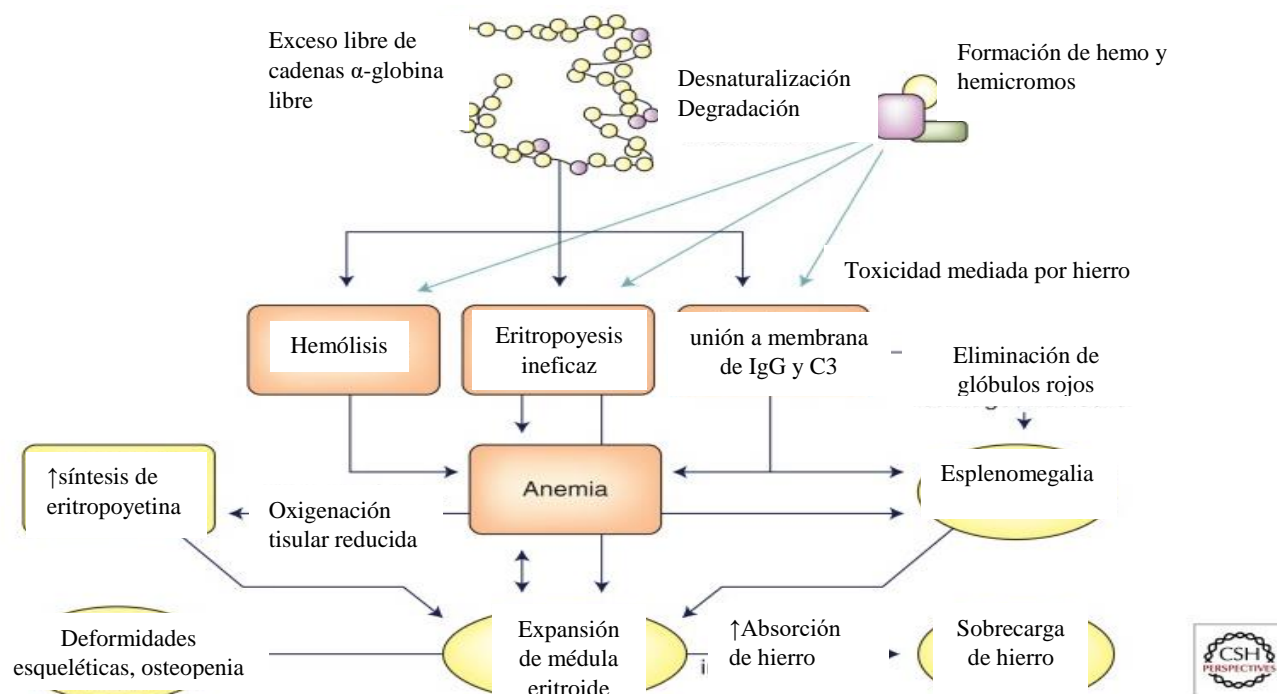


Fuente: (Biga *et al.*, 2017)

### Fisiopatología

La repercusión fisiopatológica y las consecuencias clínicas derivadas de estos trastornos vienen determinadas, en primer lugar, porque al sintetizarse menos cantidad de una cadena de globina se forma menos hemoglobina normal, dando lugar a la aparición de microcitosis e hipocromía. Por otro lado, otro mecanismo que juega un papel fundamental en la anemia que caracteriza a la talasemia consiste en que la cadena producida en cantidad normal, al no poderse aparear con la cadena deficitaria, se agrupa en homotetrámeros más o menos estables o se precipita en el interior de la célula roja como hemicromos. (SEHOP, 2015)

Figura 3: Fisiopatología de la Talasemia.



Fuente: (Nienhuis & Nathan, 2012)

La cadena producida en cantidad normal, al no unirse con la cadena deficitaria forma tetrámeros de cadenas libres que precipitan en el interior celular, lo que produce su desestructuración, ocasionando una muerte celular precoz en la médula ósea o en sangre periférica. En el caso de la  $\beta$ -talasemia, las cadenas  $\alpha$  son muy inestables y se precipitan en los precursores eritroides de la médula ósea (eritropoyesis ineficaz), en cambio, en la  $\alpha$ -talasemia, las cadenas  $\beta$  precipitan tetrámeros estables tardíamente en el hematíe maduro (hemólisis) que condiciona la existencia de microcitosis e hipocromía con una disminución del VCM y HCM de los hematíes. (Jiménez *et al.*, 2021)

Las manifestaciones clínicas en las formas graves son debidas a la anemia y a la eritropoyesis ineficaz, signos y síntomas debido a un aumento de los precursores eritroides en medula ósea, como alteraciones esqueléticas y osteoporosis, extramedular, hepatoesplenomegalia y masas paravertebrales. Además, por la anemia, la hipoxia y la expansión de la eritropoyesis, existe disminución de hepcidina que determina un aumento de la absorción intestinal del hierro con una sobrecarga de hierro secundaria que se acentuará por la transfusión dependiente. (Madero *et al.*, 2015)



## Complicaciones de la talasemia

Las complicaciones que ocurren con la beta talasemia mayor o Intermedia están relacionadas con la sobre estimulación de la médula ósea, la eritropoyesis ineficaz y la sobrecarga de hierro por transfusiones de sangre regulares. Los bebés que no reciben tratamiento tienen un crecimiento deficiente, anomalías esqueléticas e ictericia. La alfa talasemia intermedia, causa hemólisis y anemia grave; la alfa talasemia mayor causa hidropesía fetal no inmune en el útero. Con múltiples transfusiones de sangre y la absorción continua de hierro intestinal, se desarrolla una sobrecarga de hierro, el cual se deposita en los órganos viscerales (principalmente el corazón, el hígado y las glándulas endocrinas) y la mayoría de las muertes de pacientes son causadas por complicaciones cardíacas. (Madero *et al.*, 2015)

- Endocrinológicas

La quelación intensiva y el buen cumplimiento disminuyen las complicaciones endocrinas. Una vez instauradas parece posible revertirlas con la intensificación del tratamiento quelante, principal causa de disfunción glandular en los pacientes con talasemia (mayor e intermedia) son: por Sobrecarga de hierro, Incremento de la absorción intestinal (duodeno) de hierro (secundario a la disminución de expresión de hepcidina), Peroxidación lipídica, Estrés oxidativo (desequilibrio entre prooxidantes /antioxidantes). Provocando las principales alteraciones endocrinológicas en los pacientes con talasemia en orden de frecuencia son (SEHOP, 2015):

1. Hipogonadismo: Se define como ausencia de agrandamiento testicular (<4 ml) en niños y del desarrollo mamario en niñas a la edad de 16 años y retraso puberal a la falta del desarrollo puberal completo en niñas a los 13 años y niños a los 14 años.
2. Talla baja: Se define talla baja como la altura por debajo del percentil tres para sexo y edad; y velocidad de crecimiento baja cuando la velocidad de crecimiento (cm/año) está por debajo de 1 DE para la edad y el sexo.
3. Hipoparatiroidismo: Es una complicación tardía de la sobrecarga de hierro y/o anemia. Comienza después de los 16 años de edad y se debe a depósitos de hierro en las glándulas paratiroides con hipoparatiroidismo. En la mayoría son asintomáticos o

síntomas leves, casos severos presentan tetania, convulsiones o insuficiencia cardíaca.

4. Intolerancia a la glucosa /Diabetes mellitus: Puede ser consecuencia de la destrucción de las células B por la sobrecarga de hierro, enfermedad hepática crónica, infección viral o factores genéticos. Inicio precoz antes de la segunda década de la vida.
5. Insuficiencia adrenal: Se presenta principalmente como una insuficiencia suprarrenal primaria (depósitos de hierro en la suprarrenal), aunque también puede presentarse secundaria al daño hipofisario (Insuficiencia suprarrenal primaria: cortisol bajo, ACTH elevado e Insuficiencia suprarrenal secundaria: cortisol bajo, ACTH bajo).
6. Hipotiroidismo: Aparece en la segunda década de la vida. La mayoría de los pacientes presentan una disfunción tiroidea primaria, rara vez se produce hipotiroidismo por daño en la glándula pituitaria a causa de depósitos de hierro y anemia. Los datos clínicos son tiroides no palpable, anticuerpos antitiroideos negativos. Hipotiroidismo subclínico o sintomático.

- Esplenomegalia

La esplenomegalia se desarrolla invariablemente en las talasemias sintomáticas, puede empeorar la anemia y ocasionalmente causar neutropenia y trombocitopenia. Los eventos tromboembólicos, venosos y arteriales, no son infrecuentes. Las personas con beta talasemia mayor o intermedia pueden desarrollar un estado de hipercoagulabilidad crónica, especialmente después de la esplenectomía.

- Complicaciones óseas

La osteopenia y la osteoporosis se encuentran con mayor frecuencia a medida que las personas con talasemia mayor viven más tiempo. Es una de las complicaciones más frecuentes se puede encontrar del 70 al 80%, se ha asociado a dolor de la cadera y columna, así como fracturas patológicas por fragilidad, especialmente la columna lumbar. (Madero *et al.*, 2015)

- Cardiopatías

Los pacientes con considerable sobrecarga de hierro pueden permanecer asintomáticos. Una vez establecida la disfunción miocárdica, los síntomas guardan relación con el grado de afectación ventricular. Signos sutiles de inicio precoz pueden confundirse con los efectos de la enfermedad de base (menor capacidad respiratoria durante el ejercicio). En estadios avanzados, la presentación clínica no difiere de la vista en enfermedad grave del músculo cardíaco de otra etiología: severa limitación para el ejercicio con disnea, congestión hepática y edema periférica. (SEHOP, 2015)

- Hipertensión pulmonar

Es la principal causa de insuficiencia cardíaca en pacientes con diagnóstico de beta talasemia intermedia, se da por el resultado del aumento del gasto cardíaco y la resistencia vascular pulmonar secundaria a la hipoxia tisular crónica y la hemolisis crónica, asociados a otros mecanismos individuales, tales como: estado anémico prolongado, el aumento HbF, alteraciones hepáticas, hipercoagulabilidad (especialmente en edad avanzada, trombosis, esplenectomía, trombocitosis y poliglobulia). (SEHOP, 2015)

- Infecciosas

El estrés oxidativo generado por la sobrecarga férrica desestabiliza a los lisosomas de los macrófagos perdiendo su función protectora. Por otro lado, la sobrecarga férrica afecta a la función fagocítica; y, por último, los linfocitos también presentan alteraciones funcionales relacionadas con el exceso de hierro. Los agentes infecciosos más comunes transmitidos por vía sanguínea a través de las transfusiones son: virus de la Hepatitis C (VHC), virus de la Hepatitis B (VHB), virus de la Inmunodeficiencia humana (VIH), así mismo, existen agentes infecciosos adicionales que ser transmitidos por las transfusiones sanguíneas: Parvovirus B19, virus del Dengue, *Babesiamicroti*, *Plasmodium* especies, *Leishmania*, *Brucella*, *Trypanosoma cruzii*, *Treponema pallidum* y priones de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. (SEHOP, 2015)

## Diagnóstico de Talasemia

La sospecha diagnóstica se basa a partir de la Anemia leve marcada con microcitosis hipocromía, ausencia indudable de ferropenia y cuadro familiar positivo. La coexistencia de una ferropenia puede muchas veces dificultar el diagnóstico de un síndrome talasémico, su diagnóstico diferencial se complementa con pruebas de laboratorio como hierro sérico, ferritina. (Pernudy-Ubau *et al.*, 2018)

Se puede establecer en tres niveles de certeza: un primer nivel de sospecha, basado en las manifestaciones clínicas, los datos hematimétricos y la morfología del frotis de sangre periférica. Un segundo nivel de presunción o alta probabilidad, que se basa en pruebas de laboratorios específicas para cada patología en concreto, como cuantificación de HbA2, HbF, HbH, Hb Bart, la existencia de cuerpos de inclusión y la identificación de variantes de Hb por electroforesis o cromatografía. Y un tercer nivel de certeza absoluta o confirmación molecular, que consiste en la identificación de la alteración genética a nivel molecular. (Madero *et al.*, 2015)

Tabla 3. Índices hematológicos de deficiencia de hierro, alfa y beta talasemia

Prueba	Deficiencia de hierro	Beta talasemia	Alfa talasemia
Volumen corpuscular medio VCM	Bajo	Bajo	Bajo
Ancho de la distribución de los glóbulos rojos	Alto	Normal, o alto	Normal
Ferritina	Bajo	Normal	Normal
Índice de Mentzer para niños (VCM/recuento de glóbulos rojos)	>13	<13	<13
Electroforesis de Hb	Normal (o HbA2 reducida)	↑HbA2, ↓HbA o probable ↑HbF	Recién nacidos: pueden tener HbH o Hb Bart

Fuente: (Muncie & Campbell, 2009)

- **Diagnóstico de sospecha**

La historia clínica, la edad de comienzo, la raza, el tiempo de instauración, la toma de medicamentos, los antecedentes familiares, antecedentes de Abortos o *Hydrops Fetalis*, malformaciones somáticas, manifestaciones extra hematológicas que orientan al tipo y la severidad de la talasemia. La microcitosis y la hipocromía constituye un marcador diagnóstico de la enfermedad que se correlaciona con el grado de reducción de síntesis de la cadena deficitaria y por disminución del Volumen Corpuscular Medio (VCM) en el caso de la microcitosis y por disminución de Hemoglobina Corpuscular Media (HCM) y la Concentración de Hemoglobina Corpuscular Media (CHCM) en caso de hipocromía. Se valora el grado de anisocitosis a través del Amplitud de Distribución Eritrocitaria (ADE).

Morfología en el frotis de sangre periférica, en las  $\beta$  Talasemias hay presencia de dianocitosis, dacriocitosis, eliptocitos, poiquilocitos, microcíticos y punteado basófilo. En las formas severas (talasemia mayor e intermedias) estas alteraciones son mucho más pronunciadas y se suelen observar eritroblastos. En hemoglobinopatía de cadena  $\beta$  hiperinestables con patrón de herencia dominante se pueden demostrar los precipitados de las cadenas y de las  $\alpha$  sobrantes en los eritroblastos en médula ósea. (Madero *et al.*, 2015)

- **Diagnóstico de presunción**

Las  $\beta$  Talasemias se caracterizan porque presentan una elevación de HbA2 debido a la disminución de síntesis de cadena  $\beta$  va a permitir que las cadenas  $\delta$  puedan combinarse con mayor facilidad con las cadenas  $\alpha$ . Es un marcador diagnóstico de  $\beta$  talasemia entre 3,4 a 3,8%. Los valores de HbA2 superiores al 8-9% son indicativos de la existencia de variantes de hemoglobina que por técnicas de cromatografía eluden en el mismo tiempo de retención de HbA2, como la Hb Lepore de 10-15% y la HbE sea superior al 20% que también presenta un fenotipo de  $\beta$  talasemia. (Madero *et al.*, 2015)

El diagnóstico para alfa talasemia: síndrome de Hb Bart y enfermedad por HbH se establece con hallazgos hematológicos, hemoglobina y pruebas genéticas moleculares que identifican variantes patogénicas bialélicas tanto en HbA1 como en HbA2 que resultan en la eliminación o inactivación de los cuatro alelos de globina  $\alpha\gamma$  y tres alelos de globina  $\alpha$ , respectivamente. (Tamary *et al.*, 2020)

○ **Diagnóstico de Certeza (estudio molecular)**

El estudio molecular de las mutaciones puntuales se puede realizar por diferentes técnicas derivadas de la PCR como: PCR-ARMS (amplification-refractory mutation system) en la que se utilizan primers mutados y no mutados; PCR-RFLP (restriction fragment length polymorphism) en los casos en los que las mutaciones determinan la aparición y desaparición de zonas específicas de corte determinadas por enzimas de restricción; DGCE (Denaturing gradient gel electrophoresis) en la que amplifica por PCR un segmento del gen beta para determinar si en esos fragmentos hay mutaciones y todas las mutaciones puntuales se pueden estudiar en secuenciación directa del gen.

El estudio molecular es indispensable para realizar el diagnóstico prenatal de los casos afectados en las primeras semanas de la gestación y la selección de embriones sanos, que no presenten talasemia y sirvan como donantes HLA idénticos para un hermano afecto, por posibilidades de trasplante. (Madero *et al.*, 2015)

Tabla 4. Patrón de electroforesis de Hemoglobina.

	Hb A	Hb A2	Hb F	Otras Hb
Persona adulta sana	96-98%	2.5-3.5%	<1.5%	
<b>β-Talasemia</b>				
• β-Talasemia menor	↓	↑ (3-7%)	N o ↑ (5-15%)	
• β-Talasemia mayor	(20-30%)	↑ (3-9%)	↑↑↑ (60-98%)	
• β-Talasemia Intermedia		↑ (5-8%)	↑ (2-10%)	
<b>δβ-Talasemia</b>				
– heterocigota		Normal	N (5-15%)	
– homocigota			Prácticamente el 100%	
<b>α-Talasemia</b>				
– α+-Talasemia	N	N	N	Hb H (5-40%)
– α0-Talasemia	N	N o ↓ (1.2-5%)	(Nunca ↑)	Hb Bart's 80%
– hemoglobinopatía H		↓ (1.5-2.5%)	(Nunca ↑)	Hb H y Hb Pórtland
– hemoglobinopatía de Bart's				

Fuente: (De la Fuente, 2015)

## **Tratamiento**

Las formas asintomáticas (portadores silentes y talasemia menor) no necesitan ningún tipo de tratamiento, se ha recomendado el uso profiláctico con ácido fólico, aunque el aporte diario de la dieta suele ser suficiente. No obstante, en las formas sintomáticas comprende varios aspectos que incluyen corrección de la anemia, el tratamiento de las diferentes complicaciones derivadas de la enfermedad y un apoyo psicológico e integración social en un enfoque multidisciplinario. (Madero *et al.*, 2015)

## **Transfusión**

El objetivo se basa en la corrección de la anemia, la supresión de la expansión de la médula ósea, eritropoyesis extramedular y la inhibición de la absorción gastrointestinal de hierro que se produce como consecuencia de eritropoyesis ineficaz. Con ello se mejora el desarrollo y el crecimiento del niño y se frena la progresión de la hepatoesplenomegalia y las alteraciones esqueléticas. La decisión de iniciar se basa en los hallazgos clínicos y datos de laboratorio: la presencia de anemia grave con Hb menor de 7 gr/dl durante más de dos semanas, con exclusión de otras causas concomitantes, como las infecciones, déficit de ácido fólico, sangrado, déficit de G-6PDH. En Hb mayor de 7 gr/dl, se debe considerar otros factores que indiquen la necesidad del soporte transfusional.

En general, la cantidad de hematíes a transfundir no debe exceder de 15 a 20 ml/kg/día, con una velocidad máxima de infusión de 5 ml/kg/hora, para evitar un rápido aumento de volumen sanguíneo y una sobrecarga circulatoria. Se debe monitorizar la eficacia mediante niveles de Hb pretransfusionales y postransfusionales, los intervalos entre transfusiones y el peso y los niveles de hematocrito de las unidades de concentrados de hematíes para calcular los requerimientos de sangre anuales y la cantidad de hierro aportada.

Las dos complicaciones más importantes de la transfusión son: la transmisión de agentes infecciosos y la sobrecarga de hierro. En pacientes candidatos a trasplantes de progenitores hematopoyéticos es recomendable transfundir hematíes de donantes Citomegalovirus (CMV) negativos y evitar la transfusión de parientes de 1er grado para evitar sensibilizaciones frente a antígenos de Complejo Mayor de Histocompatibilidad (HLA). (Madero *et al.*, 2015)

## **Esplenectomía**

En pacientes con aumento de los depósitos de hierro a pesar de un buen tratamiento quelante, la esplenectomía puede reducir la sobrecarga de hierro transfusional al disminuir los requerimientos transfusionales. En general se considera que, si estos requerimientos superan los 200 a 220 ml de eritrocitos/kg/año, en ausencia de otros motivos que determinen un aumento de las necesidades transfusionales como las reacciones hemolíticas por aloanticuerpos, se debe valorar la esplenectomía. Se debe considerar en esplenomegalia importantes con síntomas tales como: dolor en el cuadrante superior izquierdo o saciedad precoz, leucopenia o trombocitopenia por hiperesplenismo.

La cirugía generalmente se retrasa hasta al menos los 4 años de edad debido al papel del bazo en la eliminación de bacterias y la prevención de la sepsis. Al menos un mes antes de la cirugía, los pacientes deben recibir la vacuna anti neumocócica polisacárida. Los niños también deben recibir la serie de vacunas anti neumocócicas conjugadas. Se recomienda la profilaxis antibiótica con penicilina, 250 mg por vía oral dos veces al día, para todas las personas durante los dos primeros años después de la cirugía y para los niños menores de 16 años. (Muncié & Cambell, 2009)

## **Quelación**

Los pacientes dependientes de transfusiones desarrollan sobrecarga de hierro porque no tienen un proceso fisiológico para eliminar el exceso de hierro de múltiples transfusiones. Por tanto, requieren tratamiento con un quelante de hierro a partir de los 5 y 8 años. La deferoxamina (Desferal), por vía subcutánea o intravenosa, ha sido el tratamiento de elección. Aunque esta terapia es relativamente no tóxica, es engorrosa y cara. La Administración de alimentos y medicamentos de EE. UU aprobó recientemente el deferasirox oral (Exjade) como tratamiento alternativo. Los efectos adversos del deferasirox fueron de naturaleza transitoria y gastrointestinal, y no se informaron casos de agranulocitosis. (Muncié & Cambell, 2009)



## **Trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos**

Es el único tratamiento curativo de la enfermedad y el resultado depende, fundamentalmente, de la situación clínica previa del paciente de forma que la existencia de hepatomegalia, fibrosis hepática y la ausencia de una adecuada quelación, que reflejan un alto grado de sobrecarga de hierro, se consideran factores desfavorables. En ausencia de estas condiciones, la supervivencia libre de enfermedad del trasplante de hermano HLA idéntico supera el 90% en centros experimentados y se sitúa en el 55% en el grupo con factores de riesgo. (Madero *et al.*,2015)

Según la Sociedad Americana contra el Cáncer (CS por sus siglas en inglés: *American Cancer Society*), el trasplante de médula es el más barato que el tratamiento convencional durante toda la vida. Sin embargo, en la práctica, sólo se encuentran donantes compatibles para menos del 30% de los pacientes, y la tasa de éxitos de la intervención depende de la edad y de la calidad de la atención clínica que hayan recibido a lo largo de su vida. La inducción farmacológica de la síntesis de hemoglobina F y la terapia génica son muy prometedoras para el tratamiento de las hemoglobinopatías, aunque son necesarias más investigaciones, en especial sobre la terapia génica. (ACS, 2020)

## **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. La beta talasemia tiene una característica única: los portadores sanos se pueden identificar con análisis de sangre simples, baratos y exactos. Actualmente, la Organización Mundial de la Salud se basa en la detección temprana de la anemia, al realizar el tamizaje a partir de los seis meses de nacido y principalmente durante los períodos de crecimiento y desarrollo rápidos, como la primera infancia y la adolescencia. (OMS, 2020)

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. (OMS, 2006)

## **CAPÍTULO II. DISEÑO METODOLÓGICO**

### **2.1. Tipo de estudio:**

El estudio por sus características es cuantitativo de tipo Observacional, descriptivo, retrospectivo de corte transversal. Cuantitativo porque se tomarán datos estructurados y estadísticos, de tipo observacional, ya que el registro de la información se realizó por medio de la observación directa y el registro de fenómenos sin ejercer ninguna intervención. Descriptivo por caracterizarse en describir todas las dimensiones del estudio. Retrospectivo de corte transversal, por los hechos ocurridos y registrados en tiempo pasado y en un período de tiempo determinado.

### **2.2. Caracterización del estudio:**

Se realizó en el Servicio de Hemato-oncología del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera, Hospital de referencia nacional, ubicado en el Distrito V del Municipio de Managua, Barrio Ariel Darce, departamento Managua, Nicaragua

### **2.3. Universo:**

El universo estuvo conformado por 45 expedientes de pacientes con diagnóstico de Talasemia.

### **2.4. Muestra:**

No se aplicó ninguna fórmula de cálculo para muestra, ya que se tomó todos los expedientes de pacientes como muestra por ser la cantidad total representativa en el período de tiempo establecido.

### **2.5. Criterios de selección:**

#### **Criterios de inclusión:**

- ✓ Pacientes con diagnóstico de Talasemia en el registro del servicio de Hemato oncología del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera.
- ✓ Pacientes menores de 15 años.
- ✓ Pacientes que tengan en su expediente clínico los exámenes completos de abordaje de anemia.

#### **Criterios de exclusión:**

- ✓ Pacientes con diagnóstico de otras hemoblobinopatías o enfermedades hematológicas.
- ✓ Expedientes de pacientes con información incompleta para los fines del estudio.

- ✓ Pacientes que en su expediente no cumplen de manera regular con sus citas o ausencia mayor a 1 año.
- ✓ Pacientes con patologías asociadas a problemas autoinmunitarios.

## **2.6. Técnicas y procedimientos:**

La fuente de recolección de datos fue secundaria, ya que el origen de la información se basó en datos registrados en el expediente clínico, de manera directa de cada uno de expedientes de la población en estudio. A través de un instrumento de recolección de datos, conformado por 6acápites: primero, los datos generales la edad al momento del diagnóstico, sexo, procedencia, fecha de nacimiento, raza, historia familiar de talasemia, motivo de referencia; segundo acápites; el cuadro clínico por sistemas, tales como: mucocutáneo, osteomioarticular, hematológico, endocrino, estado general, estado nutricional.

El tercer acápites de los métodos diagnóstico: biometría hemática completa, que corresponde a hematocrito, hemoglobina, VCM, HCM, CHCM. Examen de química sanguínea, que corresponde a: glucemia, creatinina, bilirrubinas totales y fraccionadas, enzimas hepáticas; pruebas especiales como lactato deshidrogenasa (LDH), ferritina sérica, electroforesis de hemoglobina (HbA1, HbA2 y HbF), reporte de ultrasonido abdominal, extendido periférico: reticulocitos, clasificación de la talasemia según estructura y datos clínicos.

El cuarto acápites, sobre el tratamiento recibido según la enfermedad: que contempla el ácido fólico y transfusiones, la cantidad de transfusiones y según complicaciones: terapia ferroquelante, esplenectomía; el quinto acápites, describe las complicaciones propias de la enfermedad: endocrinas, talla baja, osteopenia, osteoporosis, cardíaca y retraso psicomotor y derivadas del tratamiento: sobrecarga de hierro, infecciosas, hipogonadismo e hipotiroidismo. Por último, el diagnóstico clínico del paciente: de acuerdo a la cadena que afecta (alfa talasemia, beta talasemia, delta beta talasemia), según datos clínicos (talasemia mayor, intermedia y menor) y la clasificación de la anemia (leve grado I, moderada grado II, grave grado III y IV).

La técnica empleada fue una revisión documental, que es una técnica de observación complementaria, a partir de la existencia del registro de datos y estadísticas sobre los pacientes con Talasemia y su documentación el comportamiento clínico y aplicación del tratamiento. En el primer momento con previa autorización para disponer del acceso de la información solicitada mediante los expedientes clínicos de los pacientes con diagnóstico talasemia, ya realizado el instrumento de recolección, seleccionando y aplicando los criterios de inclusión y exclusión, se llenaron los acápite de los datos pertinentes a la investigación por cada expediente seleccionado respetando los aspectos éticos de la Asamblea Médica Mundial, 2020.

Una vez elaborado el protocolo, mediante la solicitud del permiso en docencia, dirección médica del hospital, y carta previa de la facultad de ciencias médicas dirigidas al SILAIS Managua, para el acceso de la información necesaria contenida en los expedientes clínicos, se procedió a la recolección de los datos en 4 encuentros establecidos de acuerdo a horario y disponibilidad de tiempo por parte del investigador y el tiempo de acceso al expediente en el área de estadística del hospital la Mascota, destinado a 2 encuentros al mes en un período de 2 meses, con horario establecido de un día semana de 8:00 am a 4:00 pm a través del cual se realizó el llenado correcto de los acápite establecidos en el instrumento de recolección de los datos. Posteriormente a eso, se continuó con la elaboración de la base de datos de la información buscada.

### **2.7. Plan de Tabulación:**

En relación al plan de tabulación se construyeron tablas de frecuencia y porcentaje para variables cualitativas y tablas de medidas de tendencia central para variables cuantitativas, realizando los siguientes cruces:

- ✓ El Grado de anemia versus estado nutricional y estatura.
- ✓ Tipo de tratamiento versus complicaciones derivadas del tratamiento.
- ✓ Tipo de talasemia versus complicaciones de la enfermedad.

## **2.8. Plan de análisis:**

Se elaboró base de datos en el programa estadístico SPSS Versión 20. Una vez obtenida la información, se procedió a elaborar las tablas simples y de cruces de variables. Para variables cualitativas, con tablas de frecuencia y porcentaje y para variables cuantitativas, tablas de medidas de tendencia central. Los gráficos de barra, histogramas y de pastel se elaboraron en el programa excel versión 2016.

## **2.9. Enunciado de variables:**

**Objetivo 1: Identificar las características sociodemográficas de los niños con talasemia atendidos en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera.**

- Edad al momento diagnóstico
- Procedencia
- Sexo
- Etnia/Raza
- Antecedente patológico familiar

**Objetivo 2: Mencionar el cuadro clínico de los pacientes pediátricos estudiados.**

- Motivo de referencia
- Manifestaciones Mucocutánea
- Manifestaciones Osteomiarticulares
- Manifestaciones Hematológicas
- Manifestaciones Endocrinas
- Manifestaciones Infectológicas
- Manifestaciones Generales
- Crecimiento y desarrollo: estado nutricional
- Crecimiento y desarrollo: estatura
- Complicaciones propias de la enfermedad
- Grados de anemia por valor de hemoglobina

**Objetivo 3: Describir los resultados de los exámenes de laboratorio indicados en el abordaje diagnóstico de los pacientes pediátricos estudiados.**

- Biometría hemática completa
- Química sanguínea
- Electroforesis de hemoglobina
- Ultrasonido abdominal
- Extendido periférico: reticulocitos
- Clasificación de la talasemia estructural
- Clasificación de la talasemia por clínica

**Objetivo 4: Detallar el abordaje terapéutico recibido en la población en estudio.**

- Tratamiento de la enfermedad
- Tratamiento de las complicaciones
- Número de Transfusiones
- Complicaciones derivadas del tratamiento

## 2.10. Operacionalización de variables:

No	Variable	Definición operacional	Indicador	Escala/Valor
<b>Objetivo 1: Identificar las características sociodemográficas de los niños con talasemia atendidos en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera.</b>				
1	Edad al momento diagnóstico	Edad cumplida en años de los pacientes al momento del diagnóstico de Talasemia.	Años	<1 1 - 5 6 - 10 11– 15
2	Procedencia	Área de origen geográfico correspondiente al habitat de los pacientes estudiados por departamentos de Nicaragua.	Departamentos	RAAN RAAS Chinandega León Managua Masaya Carazo Granada Rivas Río San Juan Nueva Segovia



No	Variable	Definición operacional	Indicador	Escala/Valor
2	Procedencia	Área de origen geográfico correspondiente al habitat de los pacientes estudiados por departamentos de Nicaragua.	Departamentos	Madriz Estelí Jinotega Matagalpa Boaco Chontales
3	Sexo	Características biológicas, físicas y anatómicas que diferencian a niños y niñas presentes en el estudio.	Sexo	Femenino Masculino
4	Etnia/Raza	Grupos étnicos en los que se dividen de acuerdo a rasgos fenotípicos.	Etnia	Blanca Negra Mestizo Miskito
5	Historia Familiar de Talasemia	Antecedente patológico familiar de Talasemia de niños estudiados.		Sí No

No	Variable	Definición operacional	Indicador	Escala/Valor
<b>Objetivo 2: Mencionar el cuadro clínico de los pacientes pediátricos estudiados.</b>				
6	Motivo de referencia	Procedimiento administrativo asistencial en el que se refiere a los niños para recibir atención integral por motivo médico.	Anemia	Anemia refractaria al tratamiento Retraso del crecimiento y psicomotor Anemia a estudio
7	Manifestaciones mucocutáneas	Conjunto de signos y síntomas en piel y mucosas que presentan los niños con diagnóstico de talasemia.	Mucocutánea	Palidez Ictericia Ninguna
8	Manifestaciones osteomioarticular	Conjunto de signos y síntomas en sistema óseo, muscular y articular que presentan los niños con diagnóstico de talasemia.	osteomioarticular	Artralgia Mialgia Ninguna
9	Manifestaciones hematológicas	Conjunto de signos y síntomas secundarios a la alteración en los componentes de la sangre y órganos que la generan en niños con diagnóstico de talasemia.	Hematológica	Anemia Petequias Esplenomegalia Hepatomegalia Ninguna

No	Variable	Definición operacional	Indicador	Escala/Valor
10	Manifestaciones endocrinas	Conjunto de signos y síntomas secundarios a la alteración de las glándulas endocrinas y hormonas en niños con diagnóstico de talasemia.	Endocrina	Hipoglucemia Hiperglucemia Ninguna
11	Manifestaciones infectológicas	Conjunto de signos y síntomas secundarios a la presencia de un agente externo ante el sistema de defensa de niños con diagnóstico de talasemia.	Infectológica	Fiebre Adenopatías Ninguna
12	Manifestaciones generales	Conjunto de signos y síntomas de características constitucionales en niños con diagnóstico de talasemia.	Generales	Astenia Adinamia Anorexia Pérdida de peso Ninguna
13	Crecimiento y desarrollo: Estado nutricional	Conjunto de cambios somáticos y funcionales en la medición y evaluación del estado de nutrición de acuerdo a la condición del organismo.	Obesidad  Sobre peso  Peso adecuado  Bajo peso	$Z \geq + 2$ o ( $< p$ 97) Z entre +1 y +2 o (p85 a p97) Z entre +1 y - 1 o (p3 a p85) Z entre -1 y $< - 2$ o ( $> p$ 3)

No	Variable	Definición operacional	Indicador	Escala/Valor
14	Evaluación Crecimiento y Desarrollo: Estatura	Medida antropométrica de niños clasificada por desviaciones estándar y unidad Z.	Talla adecuada Riesgo de Talla baja Talla baja	> Z -1 Z-1 y Z-2 Z >- 2
15	Complicaciones propias de la enfermedad	Conjuntos de eventos presentados en la población estudiada durante la evolución de la talasemia.		talla baja osteopenia osteoporosis retraso del crecimiento y psicomotor hipertensión pulmonar Ninguna
16	Grados de anemia	Disminución de la masa eritrocitaria y concentración de hemoglobina por debajo de los límites normales.	Leve grado I Moderada grado II Grave grado III Grave grado IV	Hb 10-13 gr/dl Hb 8-9.9 gr/dl Hb 6-7.9 gr/dl Hb <6 gr/dl

No	Variable	Definición operacional	Indicador	Escala/Valor
<b>Objetivo 3: Describir los resultados de los exámenes de laboratorio indicados en el abordaje diagnóstico de los pacientes pediátricos estudiados.</b>				
16	Biometría hemática completa  BHC	Método diagnóstico que permite la medición de la biometría hemática completa de la composición de la sangre de pacientes con talasemia.	Hematocrito HTO	<36% /Anemia 36 – 48 % /Normal >48% /Poliglobulia
			Hemoglobina Hb	12 gr/dl /Anemia 12-15gr/dl/Normal >15gr/dl/Poliglobulia
			Volumen Globular/ Corpuscular Medio  VCM	<80Fl/ Microcítica 80-100 Fl/ Normocítica >100Fl/ Macrocítica
			Concentración Media de Hemoglobina HCM	<28 pg/Hipocromía 28-32 pg/ Normocromía >32 pg/ Hiper Cromía
			Concentración Media de Hemoglobina Corpuscular CHCM	<32gr/dl/ Hipocromía 32–36gr/dl/ Normocromía >36 gr/dl/ Hiper Cromía

No	Variable	Definición operacional	Indicador	Escala/Valor
16	BHC	Método diagnóstico que permite la medición de la biometría hemática completa de la composición de la sangre de pacientes con talasemia.	Plaquetas	<150x10 <sup>9</sup> /Trombocitopenia 150-500x10 <sup>9</sup> /Normal >500x10 <sup>9</sup> /Trombocitosis
			Leucocitos	<4.5x10 <sup>9</sup> /Leucopenia 4.5-11.0 x 10 <sup>9</sup> Normal >11.0x10 <sup>9</sup> / Leucocitosis
17	Química sanguínea	Conjunto de pruebas que permiten medir los niveles de los componentes en sangre de niños con talasemia.	Glucemia	<60gr/dl/Hipoglucemia 60-100 gr/dl/ Normal >100 gr/dl/ Hiperglucemia
			Creatinina	0.2-1.1mg/dl /Normal >1.1mg/dl/ Elevado
			Bilirrubina Total	0.2-1mg/dl/ Normal <1 mg/dl/ Elevado
			Bilirrubina Directa	0-0.2mg/dl /Normal >0.2mg/dl /Elevado
			Bilirrubina Indirecta	0.2 – 0.7 mg/dl/Normal >0.7 mg/dl/Elevado

No	Variable	Definición operacional	Indicador	Escala/Valor
17	Química sanguínea	Conjunto de pruebas que permiten medir los niveles de los componentes en sangre de niños con talasemia.	Aspartato aminotransferasa AST	10-50 U/L/Normal >50 U/L/Elevado
			Alanino aminotransferasa ALT	5-45 U/L/ Normal >45 U/L/Elevado
			Lactato Deshidrogenasa LDH	150 - 300U/L/Normal >300 U/L/Elevado
			Ferritina sérica	7-140 ng/ml/ Normal >140 ng/dl/ Elevado
18	Electroforesis de Hemoglobina	Método diagnóstico que permite la medición de los diferentes tipos de hemoglobina en sangre de pacientes con talasemia.	Hemoglobina A1	<94.5 %/ Bajo 94.5-98%/ Normal >98 %/ Elevado
			Hemoglobina A2	<2 %/ Bajo 2 -4 %/ Normal >4 %/Elevado
			Hemoglobina Fetal	0 %/ Normal >0%/ Elevado
19	Ultrasonido Abdominal	Método diagnóstico imagenológico utilizado para visualizar estructuras anatómicas abdominales en pacientes con talasemia.		Normal Hepatomegalia Esplenomegalia

No	Variable	Definición operacional	Indicador	Escala/Valor
20	Extendido periférico: reticulocitos	Método de diagnóstico que permite la medición de glóbulos rojos inmaduros en sangre de pacientes con talasemia.	Reticulocitos	<0.2%/Bajo 0.2-2%/Normal >2%/ Elevado
21	Clasificación de la talasemia estructural	Tipo de hemoglobinopatía que se clasifica según alteración de cadena afectada.	Estructura	Alfa Talasemia Beta Talasemia Delta Beta Talasemia
22	Clasificación de la talasemia por clínica	Trastorno hematológico por alteración en la síntesis de hemoglobina, de acuerdo a la clínica.	Clínica	Talasemia Mayor Talasemia Intermedia Talasemia Menor
<b>Objetivo 4: Detallar el abordaje terapéutico recibido en la población en estudio.</b>				
23	Tratamiento de la enfermedad	Conjunto de medios utilizados para el manejo de la talasemia en los pacientes estudiados.	De la enfermedad	Ácido fólico transfusión



No	Variable	Definición operacional	Indicador	Escala/Valor
24	Tratamiento de las complicaciones	Conjuntos de medios y procedimientos utilizados en el manejo y abordaje de las complicaciones de la talasemia en los pacientes estudiados.	De las complicaciones	Terapia Ferroquelante Esplenectomía
25	Número de transfusiones	Cantidad de transfusión de hemoderivados empleados en pacientes con talasemia.	Cantidad	Mayor de 10 Menor de 10
26	Complicaciones derivadas del tratamiento	Conjunto de eventos presentados secundarios a la terapéutica empleada en la población estudiada con Talasemia.	Tratamiento	Sobrecarga de hierro Hipogonadismo Hipotiroidismo Hipoparatiroidismo Diabetes mellitus Insuficiencia adrenal complicaciones

### **2.11. Aspectos éticos:**

Los aspectos éticos están basados en los principios generales en investigaciones médicas según la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, de acuerdo con(Asamblea Médica Mundial, 2020):

La presente investigación es como fin comprender las causas, evolución y efectos de la enfermedad, para mejorar las intervenciones preventivas, diagnósticas y terapéuticas evaluadas continuamente a través de la investigación para que sean seguras, eficaces, efectivas, accesibles y de calidad. Igualmente, sujetas a normas éticas que incluyen el respeto, dignidad, integridad, intimidad, confidencialidad de la información personal y la responsabilidad de proteger sus derechos humanos sin general el mínimo posible daño.

La investigación respeta los principios básicos de: El deber del médico es promover y velar por la salud, bienestar y derechos de los pacientes; comprender las causas, evolución y efectos de las enfermedades y mejorar las intervenciones preventivas, diagnósticas y terapéuticas (métodos, procedimientos y tratamientos). De la misma manera, generar nuevos conocimientos sin tener primacía e intereses sobre los derechos; proteger la vida, la salud, la dignidad, la integridad, el derecho a la autodeterminación, la intimidad y la confidencialidad de la información persona a través de datos codificados y, por último, respetar las normas y estándares éticos, legales y jurídicos.

Se realizó cartas de solicitud de aprobación y permiso desde decanatura de la facultad de ciencias Médicas dirigidas al SILAIS Managua, para posteriormente ser llevado protocolo y autorizado para pasar al comité científico del hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera. Se comprometió a resguardar el anonimato y confidencialidad de los sujetos en estudio.

### **CAPÍTULO III. DESARROLLO**

### **3.1. Resultados:**

#### **Objetivo 1:**

De las características sociodemográficas, la edad media al momento del diagnóstico fue de 4.93 años y la desviación estándar de 3.4. Los grupos etarios más frecuentes fueron: de 1 a 5 años en el 57.8%(26) de los casos, seguido de 6 a 10 años con 24.4%(11) y, por último, menor de 1 año y de 11 a 15 años con el 8.9%(4) de los casos cada uno. Los lugares de procedencia de la población estudiada encontrados fueron: Managua con 51.1%(23) de los casos, Carazo con 8.9%(5), León y Matagalpa cada uno 6.7%(3), Chinandega, Masaya, RAACS- Nueva Guinea y Rivas con 4.4%(2) respectivamente y, por último, Estelí, Chontales Y RAACS- Bluefields cada uno 2.2%(1). En relación al sexo, predominó el masculino en el 55.6%(25) de los casos, frente al 44.4%(20) del sexo femenino, la etnia más frecuente fue la mestiza en el 93.3% (42) de los casos, frente al 6.7%(3) de la etnia miskita. En relación a los antecedentes familiares, se obtuvo que en el 97.8%(44) de los casos no había nexos familiares y sólo el 2.2%(1) de los casos si había antecedente familiar de talasemia. (Ver anexos tabla 5 y 6)

#### **Objetivo 2:**

En relación al motivo de referencia de los pacientes con Talasemia a la unidad de salud hospitalaria, el 100% de los casos (45) fueron referidos por anemia refractaria al tratamiento con hierro. (Ver anexos tabla 7). Dentro del cuadro clínico correspondientes a las manifestaciones mucocutáneas se encontró la presencia de palidez en el 66.7%(30), seguida de ninguna manifestación en el 31.1%(14) y solo el 2.2%(1) para ictericia. De las manifestaciones osteomioarticulares, en la mayoría de los casos 73.3%(33) no se presentó, seguido de artralgias en el 17.8%(8), mialgias en el 6.7%(3) y solo el 2.2%(1) de los casos artralgia y mialgia. En relación a las manifestaciones hematológicas, la más frecuente fue la anemia en el 77.8%(35) de los casos, frente al 20%(9) de los casos que no presentaron y el 2.2%(1) con presencia de hepatomegalia y anemia. Dentro de las manifestaciones endocrinas el 100%(45) de los casos, no presentaron ninguna alteración. En relación a las manifestaciones infectológicas en la mayoría de los casos 88.9%(40) no se presentó, seguido de la fiebre en el 8.9%(4) y solo el 2.2%(1), presentó fiebre y adenopatías. De las manifestaciones generales, la mayoría 88.9%(40), no presentó y solo el 11.1%(5) de los casos tuvo adinamia. (Ver anexos tabla 8)

La evaluación del crecimiento y desarrollo, de acuerdo al estado nutricional: la mayoría tenía peso adecuado en el 68.9%(31) de los casos, sobre peso en el 24.4%(11), bajo peso en el 4.5%(2) y obesidad en el 2.2%(1). En relación a la estatura: se encontró que la mayoría tenía talla adecuada en el 95.5%(43), frente al 4.5%(2) de los casos con talla baja. Dentro de las complicaciones propias de la talasemia, se encontraron las siguientes: la mayoría de los casos en el 93.3%(42) no presentó, seguido de talla baja en el 4.4%(2) y el 2.2%(1) de los casos con retraso del crecimiento y psicomotor. (Ver anexos tabla 8). En relación a los grados de anemia de acuerdo a los valores de hemoglobina según la OMS, fueron: leve grado I en el 75.5%(34) de los casos, moderada grado II en el 17.8%(8) y grave grado III en el 6.7%(3). (Ver anexos tabla 9)

### **Objetivo 3:**

De acuerdo a los resultados de los exámenes de laboratorio, los valores de la biometría hemática completa fueron: hematocrito con anemia ( $Ht < 36\%$ ) en el 82.2%(37) de los casos, en rango normal en 17.8%(8) de los casos, la media encontrada fue de 33.16% y desviación estándar de  $\pm 4.10$ ; hemoglobina con anemia ( $< Hb 12 \text{ gr/dl}$ ) en el 64.4%(29) de los casos, valores normales en el 35.6%(16), con una media de 10.86gr/dl y desviación estándar  $\pm 1.51$ ; VCM que reportó microcitosis ( $< 80 \text{ Fl}$ ) en el 68.8%(31) de los casos, en rango normal en el 31.2%(14), con media de 74.84Fl y desviación estándar  $\pm 9.58$ ; HCM con hipocromía ( $< 28 \text{ pg}$ ) en la mayoría de los casos 95.3%(43) y normocromía en el 4.6%(2), con media 24.31 pg y desviación estándar  $\pm 3.86$ ; CHCM con hipocromía ( $< 32 \text{ gr/dl}$ ) en el 66.7%(30) de los casos, normocromía en el 31.1%(14) e hipercromía en el 2.2%(1), con media de 29.37gr/dl y desviación estándar  $\pm 4.92$ . Recuento de plaquetas: la mayoría en el 95.6%(43) de los casos se encontró en rangos normales y solo el 4.4%(2) con trombocitopenia, con media de  $262.4 \times 10^9$  y DE  $\pm 55.39$ ; recuento de leucocitos, la mayoría en rangos normales en el 53.3%(24) de los casos, frente al 46.7%(21) con leucopenia, la media  $4.87 \times 10^9$  y DE  $\pm 1.23$ . (Ver anexos tabla 10 y 11)

Los valores encontrados de la química sanguínea, fueron: glucemia en rangos normales en el 100%(45) de los casos, con una media de 86.6gr/dl y desviación estándar  $\pm 8.84$ ; creatinina en rangos normales en todos los casos 100%(45), con media de 0.42mg/dl y desviación

estándar  $\pm 1.19$ ; LDH dentro de valores normales en el 77.8%(35), elevado en el 22.2%(10), con media de 237.2 U/L y desviación estándar  $\pm 75.9$ . La ferritina sérica dentro de rango normales en el 100%(45) de los casos, con media 24.31ng/ml y desviación estándar  $\pm 15.87$ . Los valores de pruebas hepáticas encontrados: bilirrubina total en rangos normales en el 77.8%(35) de los casos, elevado en el 22.2%(10), con media de 29.37 mg/dl y desviación estándar  $\pm 0.28$ ; bilirrubina directa elevada en la mayoría de los casos 93.3%(42) y rango normal en el 6.7%(3), media 0.54 mg/dl y desviación estándar  $\pm 0.20$ ; la bilirrubina indirecta se encontró en rango normal en la mayoría de los casos 91.1%(41) y elevado en el 8.9%(4), media 0.38 mg/dl y desviación estándar  $\pm 0.18$ ; los valores de transaminasas AST y AST en rangos normales en el 100%(45) de los casos, la media de AST 18.61U/L y desviación estándar  $\pm 7.76$ , la media de ALT 23.23 U/L y DE  $\pm 6.83$ . (Ver anexos tabla 12 y 13)

En relación a los valores de electroforesis de hemoglobina, se encontró: hemoglobina A1 en rango normal en el 55.6%(25) de los casos, elevado en el 44.4%(20), con media de 92.23% y DE  $\pm 6.3$ ; hemoglobina A2 elevada en el 55.6%(25) de los casos, seguida de rango normal en el 42.2%(19) y el 2.2%(1) para menor de 2%, con media de 6% y DE  $\pm 5.62$ ; la hemoglobina fetal se encontró elevada en el 84.4%(38) de los casos y en rango normal en el 15.6(7), con media de 2.27% y DE  $\pm 3.94$ . (Ver anexos tabla 14 y 15). El reporte de ultrasonido abdominal se encontró normal en la mayoría de los casos en el 93.3%(42), seguido de adenopatías mesentéricas, esteatosis hepática y hepatomegalia en el 2.2%(1) de los casos, respectivamente. (Ver anexo tabla 16). En relación al valor encontrado del extendido periférico, correspondiente a los reticulocitos se encontró en rango normal en la mayoría de los casos 57.8%(26), seguido de valores elevados en el 35.6%(16) y un 6.7%(3) bajo, con una media 2.35% y desviación estándar  $\pm 3.04$ . (Ver anexos tabla 17 y 18).

El tipo de talasemia encontrada según la clasificación estructural fue la Beta Talasemia en el 100%(45) de los casos y según sus rasgos clínicos, se encontró que la mayoría de los casos en el 95.6%(43) fue Talasemia menor y solo el 4.4%(2) fue Talasemia menor más rasgo drepanocítico. (Ver anexos tabla 19)

#### **Objetivo 4:**

En relación al abordaje terapéutico según el tipo de tratamiento para la enfermedad, se encontró: la mayoría de los pacientes en el 95.5%(43) de los casos solo recibió suplemento con ácido fólico y solo el 4.4%(2) de los casos, recibieron ácido fólico más transfusiones. Del tratamiento de las complicaciones, el 100%(45) de los pacientes no recibió ningún tipo de tratamiento; así mismo, los 4.4%(2 casos) de los pacientes que recibieron tratamiento con transfusión, el número de ellas fue menor de 10 transfusiones. (Ver anexos tabla 20). Con respecto a las complicaciones derivadas del tratamiento, la mayoría de los pacientes en el 97.8%(44), no presentó ninguna complicación y sólo el 2.2% correspondiente a 1 caso presentó hipotiroidismo. (Ver anexos tabla 21)

#### **Cruce de variable:**

Al cruzar el estado nutricional con el grado de anemia, se encontró: los que tienen anemia leve, el 70.6%(24) de los casos tienen peso adecuado, el 20.5%(7) sobre peso, el 5.8%(2) bajo peso y el 2.9%(1) obesidad; los que tienen anemia moderada, el 50%(4) sobre peso y peso adecuado, respectivamente; los que tienen anemia grave, el 100%(3) tienen peso adecuado. Según la estatura: los que tienen anemia leve, el 94.1%(32) de los casos tienen talla adecuada, el 5.8%(2) tienen talla baja; los que tienen anemia moderada, el 100%(8) tienen talla adecuada y los que tienen anemia grave, el 100%(3) presentaron talla adecuada. (Ver anexos tabla 22)

De acuerdo al tipo de tratamiento y las complicaciones derivadas del tratamiento, se encontró que la mayoría que recibieron ácido fólico no presentó ninguna complicación en el 97.7%(44) de los casos y solo el 2.3%(1) desarrollo la complicación de hipotiroidismo; mientras que los que recibieron tratamiento con ácido fólico y transfusión, el 100%(2) de los casos no tuvieron complicaciones secundarias por sobrecarga de hierro. (Ver anexos tabla 23). En relación al tipo de talasemia según datos clínicos y las complicaciones propias de la enfermedad, de los que tienen talasemia menor más rasgo drepanocítico, el 100%(1) presentó retraso de crecimiento y psicomotor; los que tienen talasemia menor, la mayoría en el 95.5%(42) no presentó complicaciones y solo el 4.5%(2) de los casos con talla baja. (Ver anexos tabla 24)

### **3.2. Discusión y análisis:**

El grupo etario más frecuente al diagnóstico encontrado fue el de 1 a 5 años, seguido de 6 a 10 años, hallazgos que se corresponden con los encontrados por Traivaree *et al.* (2018), en el que la edad media al diagnóstico fue de  $0,8 \pm 0,49$  para Beta talasemia y  $3,43 \pm 3,5$  años para Beta talasemia/HbE; de igual forma Marengo (2015) obtuvo el rango de edad al diagnóstico de 1 a 5 años que representaba el 48.8% de los casos estudiados, lo que demuestra que actualmente que las nuevas directrices de la Organización Mundial de la Salud tratan de la detección temprana de la anemia, al realizar el tamizaje con una frecuencia semestral a partir de los seis meses de nacido y principalmente durante los períodos de crecimiento y desarrollo rápidos, como la primera infancia y la adolescencia. (OMS, 2020)

Los hallazgos encontrados en este estudio sobre la edad al diagnóstico en niños con beta talasemia menor, se contrasta con lo descrito por Jiménez *et al.* (2021), ya que por su fenotipo heterogéneo puede presentarse en la edad adulta con anemia leve en las beta talasemia menor; a diferencia de los casos graves de beta talasemia, que se presentan a edad temprana (2 a 6 años); Sin embargo, en la actualidad, se ha visto una generalización mundial de las hemoglobinopatías, debido al aumento de los movimientos migratorios, convirtiéndose en un problema de salud global emergente con un número cada vez mayor de casos en regiones originariamente no endémicas, aumentando la cantidad de mutaciones en los genes afectados y predisponer la presencia de manifestaciones clínicas a temprana edad. (Jiménez *et al.*, 2021)

El sexo predominante fue masculino, que se relaciona con los resultados encontrados por Errojuet *al.* (2022), Khawaji *et al.* (2020), Nienhuis & Nathan (2020) y Traivaree *et al.* (2018). La expresividad clínica de la talasemia varía según se trate de una persona homocigoto o de un portador heterocigoto, por lo que no tiene ninguna implicancia en el sexo. (Nienhuis & Nathan, 2020)

La etnia predominante fue la mestiza y el lugar de procedencia fue Managua, principalmente, pero con distribución variable en los distintos departamentos. Esto contrasta con lo encontrado según la literatura que en la que indica que las hemoglobinopatías representan condiciones cuya frecuencia de presentación es mayor en zonas costeras, así como en población afrodescendiente, debido a que surge como un mecanismo de defensa a la Malaria, lo que lleva a suponer que la distribución poblacional y etnias afectadas se debe por la



migración poblacional de áreas endémicas a zonas del pacífico, así mismo, las condiciones de acceso geográfico de la unidad de salud y características culturales de la población miskita, lo que pueden provocar un su registro en estas zonas del país.

El patrón de herencia mendeliana es un aspecto muy importante en la presentación y distribución de las enfermedades genéticas, siendo que las talasemias consisten en enfermedades genéticas con patrón de herencia autosómica recesiva, donde es necesario dos copias de la mutación del gen para producir la enfermedad en cuestión, por lo cual habrá generaciones donde no hay individuos enfermos. En el presente estudio, el antecedente familiar de talasemia estuvo ausente en la mayoría de los casos, hallazgo que puede deberse a que en los casos que exista el estado de portador silente o rasgo talasémico, el curso clínico no suele generar ningún problema de salud significativo, lo cual impide la detección de personas con la condición y desconocimiento del registro de casos en las familias; sería importante, tener un asesoramiento genético y las condiciones para realizar pruebas genéticas a las familias de estos pacientes para determinar el rasgo o si son portadores de la enfermedad, ya que al tener un solo alelo mutado, el resultado de la electroforesis de hemoglobina puede ser normal y para detectarlo se necesitan de estudios moleculares de secuenciación de ADN y diferentes técnicas derivadas de la PCR como: PCR-ARMS o PCR-RFLP que son de difícil acceso en el país, siendo una limitación para la detección de dichos portadores. (Madero *et al.*, 2015)

La importancia del diagnóstico oportuno de la anemia se basa principalmente en la sospecha diagnóstica, detección precoz, seguimiento e interconsulta al especialista en tiempo pertinente. El motivo de referencia de todos los pacientes estudiados fue anemias refractarias al tratamiento con hierro, que posteriormente a sus controles de biometría hemática completa, continuaban con anemia, con leve o sin mejoría, sospecha que llevó al personal de salud de atención primaria a referir el paciente. Hallazgo que se relaciona con Pernudy-Ubau *et al.* (2018), que en su estudio se basó a la identificación de beta talasemia en anemias microcíticas hipocrómicas refractarias al tratamiento con hierro.

Dentro de las manifestaciones clínicas por sistemas correspondientes a los datos encontrados, la mayoría presentó síntomas leves o asintomáticos tanto mucocutánea, osteomioarticular, hematológicas, endocrinas, infectológicas, generales, sin complicaciones de la enfermedad; la

manifestación más representativa fue la anemia en el 77.8%, estado nutricional y estatura adecuada para la edad; únicamente, talla baja en el 4.4%, lo que se contrasta con Traivaree *et al.* (2018), por haber encontrado en su estudio que la mayoría tenía talla baja; así mismo, las manifestaciones clínicas pueden ser leves o nulas, ya que, varían de intensidad según el tipo de talasemia. Jiménez *et al.* (2021) resalta las manifestaciones clínicas dependiendo de la severidad, en donde las betas talasemias se pueden comportar como anemias leves asintomáticas o síntomas discretos, sin complicaciones de la enfermedad y con un hemograma normal o levemente elevado.

Conocer los índices hemáticos sugestivos de la enfermedad, brinda a los médicos las bases necesarias para la sospecha inicial de talasemia desde los primeros niveles de atención, todo lo anterior, con el objetivo de realizar a la mayor brevedad una derivación y diagnóstico temprano. Así mismo, es importante tener conocimiento del abordaje de la anemia para poder establecer un diagnóstico diferencial, especialmente con la anemia ferropénica, tal como describe Muncie & Campbell (2009) en los índices hematológicos encontrando en la anemia ferropénica: el VCM bajo, el ADE alto, con una ferritina baja y niveles de electroforesis de hemoglobina normales o HbA2 reducida; en las talasemias estos valores cambian, encontrando el VCM bajo, el ADE normal y principalmente la ferritina en rango normal. Resultados encontrados en el presente estudio, una ferritina en rango normal, VCM bajo, aumento de HbA2 y elevación de HbF, resultado fundamental para diferencial la anemia carencial de otras y así los médicos referir oportunamente los pacientes al especialista.

En relación a los exámenes de laboratorio, con respecto a la biometría hemática completa se encontró que la mayoría tenía un hematocrito que reportaba anemia leve en el 75.6% con microcitosis e hipocromía, siendo una de las características de la beta talasemia menor en la que su expresividad hematológicas más característica es la anemia leve con niveles de hemoglobina entre 10 y 13 gr/dl, con VCM menor de 80 Fl y HCM menor de 28 pg, el CHCM menor de 32 gr/dl, esto es condicionado por la inestabilidad de las cadenas  $\alpha$  que precipitan en los precursores eritroides de la médula ósea, estos hallazgos se contrastan con los encontrados por Nuinoon *et al.* (2022), donde reflejó que la mayoría de casos fueron anemias graves y moderadas, debido a que su estudio estuvo dirigido a pacientes con genotipos de  $\beta$ -talasemia homocigotos y  $\beta$ -talasemia/Hb E, donde las variaciones fenotípicas

en la presentación clínica se debe a las mutaciones genes afectados en la síntesis de cadena de globina y su fisiopatología.

El conteo de plaquetas y leucocitos en rango normal, tal como se describe Nienhuis& Nathan (2020) y Pernudy-Ubau *et al.* (2018) sobre la presencia de anemia microcítica hipocrómica, con conteo de plaquetas y glóbulos blancos normales. Por todo lo expuesto anteriormente, el hemograma es una herramienta de evaluación inicial, que, tomando en cuenta los hallazgos demostrados en este estudio eritrocitosis con microcítisis e hipocromía en un paciente refractario al tratamiento con hierro debe sentar la sospecha inicial de talasemia con el fin de realizar una derivación temprana y posteriormente abordaje oportuno de esta enfermedad.

Los valores de la química sanguínea fueron rangos normales tanto glucemia, creatinina, LDH y transaminasas, indicando la ausencia de las complicaciones de la talasemia y el tratamiento, tanto hepáticas, endocrinas y por sobrecarga de hierro, ya que la ferritina se encontró en rangos normales, estos umbrales además de determinar el grado de sobrecarga férrica de un paciente, evalúa la respuesta al tratamiento, siendo el método de valoración más utilizado como pronóstico y para diferencial las anemias carenciales. Los valores de bilirrubina directa se encontraron elevados en la mayoría de los casos 93.3% por la presencia clínica de anemia leve, ya que las cadenas producidas en cantidad normal, que no se unen a la cadena deficitaria forma tetrámeros de cadenas libres que precipitan en el interior celular, lo que produce su desestructuración, ocasionando una muerte celular (hemólisis) y liberación de los pigmentos por el grupo hemo en sangre periférica. (Jiménez *et al.*, 2021)

El valor encontrado en la electroforesis de hemoglobina describe un valor casi normal de HbA1, aumento de HbA2 y elevación de HbF, asociado con presencia de microcítosis e hipocromía como describe Pernudy-Ubau *et al.* (2018) y Madero *et al.* (2015) sobre las betas talasemias. En las  $\beta$ -talasemia, el déficit de síntesis de cadena se verá reflejado por una disminución de HbA con elevación de niveles de HbA2 y/o HbF. Aunque, en los casos donde la mutación determina una disminución muy leve de la síntesis de cadena  $\beta$ , puede ser normal. De forma similar, en otras situaciones como la asociación de delta talasemias o variantes de la cadena delta o ferropenia severa entre otras, la HbA2 puede no estar aumentada. Por tanto, una HbA2 normal no excluye el diagnóstico de  $\beta$  talasemia.

En la  $\alpha$ -talasemia, el resultado obtenido mediante electroforesis será normal, ya que el déficit de cadena se verá reflejado en una disminución proporcional de síntesis, tanto de HbA1 como de HbA2 y HbF, por tanto, habrá que recurrir a estudios moleculares para su confirmación diagnóstica fuera del país, donde se identifica a nivel molecular la alteración genética, que pueden ser mutaciones extensas (duplicaciones, deleciones y reagrupamientos) responsables de la mayoría de las  $\alpha$  talasemias; sin embargo, De la Fuente (2015) describe que los pacientes con Hb H (alfa talasemia intermedia) o Hb de Barts (alfa talasemia mayor), se diagnostican en la electroforesis de hemoglobina por la presencia de otras hemoglobinas como Hb H (5-40%) y Hb de Barts (80%).

Así mismo, todos los pacientes tuvieron un resultado normal en el ultrasonido abdominal y una minoría con hepatomegalia (2.2%), esto se debe a la variación clínica del tipo de talasemia encontrada con rasgos leves o asintomáticos, ausencia de complicaciones por depósitos de hierro en bazo o hígado por hematopoyesis extramedular, resultados normales de reticulocitos, demostrando ausencia de eritropoyesis ineficaz.

La importancia de la presentación fenotípica encontrada en la población en estudio radica en que muchos casos con Talasemia menor cursan con hallazgos en el hemograma sutiles, lo que puede dirigir a un diagnóstico erróneo como la anemia por carencia de hierro y que se ofrezca un abordaje incorrecto con una terapéutica mal dirigida, y esto conlleve un retraso en la derivación temprana a un especialista. En el estudio todos los pacientes debutaron como beta talasemia, en base a los resultados de electroforesis de hemoglobina relacionados con el cuadro clínico leve o asintomático conocido como talasemia menor o rasgo talasémico y un mínimo porcentaje se comportó con talasemia menor más rasgo drepanocítico.

La beta talasemia presenta fenotipos clínicos y hematológicos de gravedad variable. Así, se reconocen individuos con beta talasemia menor, que presentan solo anemia microcítica hipocrómica leve sin manifestaciones clínicas y, en el otro extremo, se encuentran los pacientes con beta talasemia mayor, con anemia grave desde el primer año de vida y la necesidad de transfusiones regulares y tratamiento quelante para sobrevivir. Todos los pacientes con beta talasemia menor recibieron abordaje terapéutico con ácido fólico, ya que las formas asintomáticas no necesitan ningún tipo de tratamiento, sin embargo, se ha

recomendado un suplemento diario con 1 mg de ácido fólico en talasemia no dependiente de transfusión, aunque el aporte diario de la dieta suele ser suficiente.

La complicación encontrada derivada del tratamiento con ácido fólico fue el hipotiroidismo en el 2.2%, lo que no corresponde con la literatura, si bien la sobrecarga de hierro en repetidas transfusiones se asocia a hipotiroidismo, no es la única causa de hipotiroidismo, sino que esta condición clínica puede ser secundaria a los depósitos de hierro en los tejidos liberados de manera crónica por defectos de la síntesis de hemoglobina y eritropoyesis ineficaz de la talasemia. El resto de pacientes recibió terapia transfusional en el 4.4% en cantidades menores de 10 transfusiones anual, sin ninguna complicación por sobrecarga de hierro, ya que, se necesita una terapia intermitente de trasfusión anual para acumular la cantidad de hierro y poder producir efectos por sobrecarga de hierro, dicho esto, por cada 1 ml de hematíe se deposita 1.16 mg de hierro en las células susceptibles. (SEHOP, 2015)

En relación a los grados de anemia y el estado nutricional, debido a la variedad heterogénea del tipo de talasemia, las manifestaciones clínicas por el tipo de anemia fueron leves sin repercusión clínica por eritropoyesis ineficaz y/o hemólisis, reflejando así pesos y tallas adecuadas en la población estudiada y tratamiento de la enfermedad sin complicaciones significativas. De acuerdo al tipo de talasemia según datos clínicos y las complicaciones propias de la enfermedad, la talasemia menor más rasgo drepanocítico tuvo como complicación retraso del crecimiento y psicomotor, siendo más característico en la anemia drepanocítica y en la talasemia menor, la mayoría sin complicaciones.

### **3.3. Conclusiones:**

Al realizar el estudio sobre el Comportamiento clínico de Talasemia en niños atendidos en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera, “La Mascota”, 2015 - 2020 se logró concluir que:

- Dentro de las características sociodemográficas, el sexo más frecuente fue el masculino, el grupo etario de la edad al diagnóstico de 1 a 5 años, media de edad de 4.93 años. La etnia más frecuente fue la mestiza, con una procedencia principalmente de Managua.
- De las características clínicas, la mayoría de los pacientes presentaron manifestaciones, tales como: palidez, artralgia, anemia, adinamia, estado nutricional con peso adecuado y estatura adecuada. La mayoría no presentó complicaciones de la enfermedad.
- De los resultados de los exámenes de laboratorio, se encontró en la mayoría de casos anemia leve microcítica hipocrómica, valores normales de química sanguínea y reporte de ultrasonido abdominal. La Electroforesis de hemoglobina con presencia de HbA1 normal, aumento de HbA2 con aumento de HbF. Se concluyó que todos los 45 niños del hospital infantil Manuel de Jesús Rivera, presentaron Beta Talasemia menor. El grado de anemia más frecuente encontrado, fue leve y moderado.
- En relación al abordaje terapéutico empleado en todos los casos fue con ácido fólico y en pocos casos con transfusión sin régimen dependiente. La mayoría de niños no presentó ninguna complicación derivada del tratamiento recibido.

### **3.4. Recomendaciones:**

Al Ministerio de salud:

- Elaborar normativas/protocolo institucional sobre el abordaje de los casos de niños con anemias microcíticas e hipocrómicas donde la causa por deficiencia de hierro se haya descartado y se sospeche de talasemia.
- Implementar plan de capacitación en la educación continua en los distintos SILAIS de Nicaragua, especialmente en las regiones de la costa Caribe, sobre el manejo de la anemia en edades pediátricas haciendo énfasis en los diagnósticos diferenciales para lograr captar los casos de talasemia.
- Mejorar el abordaje médico de la talasemia con asesoría y acceso en exámenes genético para realizar un diagnóstico temprano en pacientes con anemia refractarias al tratamiento con hierro y para determinar otras causas.

En atención primaria en salud:

- Crear estrategias nacionales de tamizaje de anemia en niños a partir de los 6 meses de vida hasta el final de la edad escolar.
- Capacitar al personal de los puestos de atención en salud para mejorar la sospecha diagnóstica, realizar un diagnóstico oportuno y referir tempranamente a unidades de mayor resolución.

Al personal de salud:

- Dar seguimiento adecuado a los casos de anemia microcítica hipocrómica que no responden al tratamiento con hierro y que lo refieran oportunamente al especialista.

## CAPÍTULO IV: REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Alharbi, R. E., Alluhaibi, A. H., Alhothli, Z. G., Alhassan, S. F., Almeahmadi, B. M., Al Zaydi, S. A., Al Harbi, R. K., Alotaibi, H. R., & Al Gethami, A. M. (23 de junio de 2020). Review on Thalassemia Epidemiology and Management in Children. *EC Microbiology*, 16(7), 66-71. <https://www.econicon.com/ecmi/ECMI-16-00954.php>
- American Cancer Sociedad. (20 de Marzo de 2020). *Cáncer.org*. (T. A. team, Editor) <https://www.cancer.org/es/tratamiento/tratamientos-y-efectos-secundarios/tipos-de-tratamiento/trasplante-de-celulas-madre/tipos-de-trasplantes.html>
- Biga, L. M., Dawson, S., Harwell, A., Hopkins, R., Kaufmann, J., LeMaster, M., Matern, P., Morrison-Graham, K., Quick, D., & Runyeon, J. (2017). *Anatomy and Physiology*. (OpenStax, Ed.) <https://open.oregonstate.education/aandp/chapter/28-7-patterns-of-inheritance/>
- De la Fuente González, F. (2015). *Caracterización Molecular de la Alfa Talasemia no deleción y Hemoglobinopatías estructurales de Cadena Alfa en España*. [Tesis doctoral, Universidad Complutense de Madrid], España. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=111321>
- Erroju, V., Rapaka, J., Kanakam, S., Puppala, N., & Kumar, A. (20 de febrero de 2022). Management of Beta Thalassemia patients in tertiary care hospital. *World Journal of Pharmaceutical Research*, 11(3), 1298-1309. <https://doi.org/10.20959/wjpr20223-22801>
- García, F., Rodríguez, L., Gómez, Á., Martínez, O., Martínez, S., González, O., Jaime, C., Mancías, C., & Gómez, D. (Julio-septiembre de 2010). Anemias hemolíticas hereditarias desde la perspectiva de un laboratorio. *Revista de Hematología*, 11(3), 136-140. <https://www.medigraphic.com/pdfs/hematologia/re-2010/re103c.pdf>
- Goñi Murillo, M., Galindo Vergara, C., & Goñi Murillo, A. (2008). Actualización de Medicina de familia. Talasemias. *Elsevier*, 34(3). [https://doi.org/10.1016/S1138-3593\(08\)71866-5](https://doi.org/10.1016/S1138-3593(08)71866-5)



- Hamizah, L., Susannah, S., & Rakhmilla, L. E. (20 de marzo de 2017). Clinical manifestations of children with thalassemia major: clinical course one year later. *Asian Journal of Biological and Medical Sciences*, 3(1), 1 - 9. [https://www.researchgate.net/publication/315403556\\_CLINICAL\\_MANIFESTATIONS\\_OF\\_CHILDREN\\_WITH\\_THALASSEMIA\\_MAJOR\\_CLINICAL\\_COURSE\\_ONE\\_YEAR\\_LATER](https://www.researchgate.net/publication/315403556_CLINICAL_MANIFESTATIONS_OF_CHILDREN_WITH_THALASSEMIA_MAJOR_CLINICAL_COURSE_ONE_YEAR_LATER)
- Jiménez Cobo, C., Sebastián Pérez, E., & Sevilla Navarro, J. (Julio-agosto de 2021). Hemoglobinopatías: talasemia y drepanocitosis. *Pediatría integral*, XXV(5), 241.e1–241.e13. <https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2021-07/hemoglobinopatias-talasemia-y-drepanocitosis/>
- Khawaji, M. M., Hazzazi, A. A., Ageeli, M. H., Mawkili, Y. H., Darbashi, A. H., Ali Abo Kathiyah, A. M., & Humedi, R. A. (28 de enero de 2020). Clinical and hematological features among  $\beta$ -thalassemia major patients in Jazan region: A hospital-based study. *Journal of Family Medicine and Primare Care*, 9(1), 412–417. [https://doi.org/10.4103/jfmpe.jfmpe\\_1007\\_19](https://doi.org/10.4103/jfmpe.jfmpe_1007_19)
- Marengo Mercado, G. M. (2015). *Caracterización Clínico Epidemiológico de los pacientes con Diagnóstico de Anemias Hemolíticas en el servicio de Hematología del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera, la Mascota*. [Tesis Doctoral, Universidad Nacional de Nicaragua], Nicaragua. Retrieved 10 de febrero de 2021, from <https://repositorioiidca.csuca.org/Record/RepoUNANM3235>
- Muncie, H. L., & Campbell, J. S. (15 de Agosto de 2009). Alpha and Beta Thalassemia. *Am Fam Physician*, 80(4), 339-344. Retrieved 10 de enero de 2021, from <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2009/0815/p339.html#article-comment-area>
- Nienhuis, A. W., & Nathan, D. G. (Diciembre de 2012). Pathophysiology and Clinical Manifestations of the  $\beta$ -Thalassemias. *Cold Spring Harbor Laboratory Press*, 2(12), 2-12. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a011726>
- Nuinoon, M., Rattanaporn, P., Benjchareonwong, T., Choowet, A., Suwanno, K., Saekoo, N., Lekpetch, K., Thiphara, O., Svasti, S., & Fucharoen, S. (6 de Mayo de 2022). Genetic predictions of life expectancy in southern Thai patients with

$\beta$ 0-thalassemia/Hb E. *Biomedical Reports*, 16(52), 2-9.  
<https://doi.org/10.3892/br.2022.1535>

Organización Mundial de la Salud. (2006). *Talasemia y otras Hemoglobinopatías*.  
[https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwi51qjh4un4AhXEFdABHRQPBCIQFnoECAQQAQ&url=https%3A%2F%2Fapps.who.int%2Fgb%2Farchive%2Fpdf\\_files%2FEB118%2FB118\\_5-sp.pdf&usg=AOvVaw3mnmB30E3nvEchKv7YT4xE](https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwi51qjh4un4AhXEFdABHRQPBCIQFnoECAQQAQ&url=https%3A%2F%2Fapps.who.int%2Fgb%2Farchive%2Fpdf_files%2FEB118%2FB118_5-sp.pdf&usg=AOvVaw3mnmB30E3nvEchKv7YT4xE)

Organización Mundial de la Salud. (20 de Abril de 2020). *Las nuevas orientaciones de la OMS ayudan a detectar la carencia de hierro y a proteger el desarrollo cerebral*.  
<https://www.who.int/es/news/item/20-04-2020-who-guidance-helps-detect-iron-deficiency-and-protect-brain-development>

Pernudy-Ubau, A. X., Campos-Gómez, V. A., Rojas-Vanegas, L. L., Ramírez, M. L., Mejía-Baltodano, G., & Rodríguez-Romero, W. (Octubre-diciembre de 2018). Identificación de  $\beta$ -talasemia en anemias microcíticas. *Acta Médica Costarricense*, 60(4), 162-166. [https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0001-60022018000400162](https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0001-60022018000400162)

Ruíz, A., Briceño, O., Arteaga-Vizcaino, M., Plumacher, Z., González, M., & Quintero, M. (2013). Anemia hemolítica hereditaria y sobrecarga de hierro. (A. B. Digital, Ed.) *Academia Biomédica Digital*, 53, 1-8. <http://www.bioline.org.br/pdf?va13002>

Salazar Montes, A. M., Sandoval Rodríguez, A. S., & Armendáriz Borunda, J. S. (2016). *Bases Moleculares de las hemoglobinopatías. Fundamentos y aplicaciones en las ciencias de la salud* (2 ed.). México: McGraw-Hill.  
<https://accessmedicina.mhmedical.com/book.aspx?bookid=1803>

Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátrica. (2015). *Guía práctica y clínica de Talasemia Mayor e Intermedia en Pediatría*. SEHOP: <http://www.sehop.org/wp-content/uploads/2015/07/Gu%C3%ADa-de-Talasemia-SEHOP.2015.pdf>

Tamary, H., Dgany, O., Adam, M. P., Mirzaa, G. M., Pagon, R. A., Wallace, S. E., Bean, L. J., Gripp, K. W., & Amemiya, A. (1 de Octubre de 2020). Alpha-Thalassemia. *Gene Reviews*, 2-17. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20301608/>

Traivaree, C., Monsereenusorn, C., Rujkijyanont, P., Prasertsin, W., & Boonyawat, B. (10 de Abril de 2018). Genotype–phenotype correlation among beta-thalassemia and beta-thalassemia/HbE disease in Thai children: predictable clinical spectrum using genotypic analysis. *Journal of Blood Medicine*, 9, 35-40. <https://doi.org/10.2147/JBM.S159295>

Zayani, F. A., & Khiatkowski, J. L. (15 de Noviembre de 2015). Increasing prevalence of thalassemia in America: Implications for primary care. *Annals of Medicine*, 47(7), 592–604. <https://doi.org/10.3109/07853890.2015.1091942>

## **CAPÍTULO V. ANEXOS**

**5.1. Instrumento de Recolección de datos:**

Código de la encuesta: .....

Expediente:.....

**Datos generales:**

Edad: .....

Fecha de nacimiento: ...../...../.....

Edad al diagnóstico: .....

Raza:  Blanca  Negra  Mestiza

Sexo:  F  M Procedencia:.....Historia familiar de Talasemia:  Sí  No

Motivo de referencia: .....

**I. Manifestaciones clínicas por aparatos y sistemas del paciente:**

Mucocutáneas	Osteomiarticulares	Hematológicas	Endocrinas	Infectológicas	Generales
Palidez <input type="checkbox"/>	Artralgia <input type="checkbox"/>	Anemia <input type="checkbox"/>	Hiperglucemia <input type="checkbox"/>	Fiebre <input type="checkbox"/>	Astenia <input type="checkbox"/>
Ictericia <input type="checkbox"/>	Mialgia <input type="checkbox"/>	Petequias <input type="checkbox"/>	Hipoglucemia <input type="checkbox"/>	Adenopatías <input type="checkbox"/>	Adinamia <input type="checkbox"/>
Ninguna <input type="checkbox"/>	Ninguna <input type="checkbox"/>	Esplenomegalia <input type="checkbox"/>	Ninguna <input type="checkbox"/>	Ninguna <input type="checkbox"/>	Anorexia <input type="checkbox"/>
		Hepatomegalia <input type="checkbox"/>			Pérdida de peso <input type="checkbox"/>
		Ninguna <input type="checkbox"/>			Ninguna <input type="checkbox"/>

Peso:	Estatura:		Estado Nutricional	
	Talla adecuada	> -1	Obesidad	$Z \geq +2$ o (<p 97)
	Riesgo de Talla baja	-1 y -2	Sobre peso	Z entre +1 y +2 o (p85 a p97)
	Desnutrición	< -2 y > -3	Peso adecuado	Z entre +1 y -1 o (p3 a p85)
IMC:			Bajo peso	Z entre -1 y < -2 o (>p3)

## Métodos Diagnósticos

<b>A) Biometría Hemática Completa (BHC)</b>	Hematocrito HTO	<36%	36 – 48 %	>48%
	Hemoglobina Hb	<12 gr/dl	12 – 15 gr/dl	>15 gr/dl
	Volumen Globular Medio VCM	<80fl	80 – 100 fL	>100fL
	Concentración Media de Hemoglobina HCM	<28 pg	28 – 32 pg	>32 pg
	Concentración Media de Hemoglobina Corpuscular CHCM	<32 gr/dl	32 – 36 gr/dl	>36 gr/dl
	Leucocitos	<4.5 x10 <sup>9</sup>	4.5-11.0 x10 <sup>9</sup>	>11.0 x10 <sup>9</sup>
	Plaquetas	<150 x10 <sup>9</sup>	150-500x10 <sup>9</sup>	>500 x10 <sup>9</sup>
<b>Extendido Periférico</b>	Reticulocitos	<0.2 %	0.2 – 2 %	>2%

<b>B) Química Sanguínea</b>	Glucemia	<60 gr/dl	60 – 100 gr/dl	>100 gr/dl
	Creatinina	0.2 – 1.1 mg/dl		>1.1 mg/dl
	Bilirrubina Total	0.2 – 1 mg/dl		<1 mg/dl
	Bilirrubina Directa	0 – 0.2 mg/dl		<0.2 mg/dl
	Aspartato aminotransferasa AST	10 – 50 U/L		>50 U/L
	Alanino aminotransferasa ALT	5 – 45 U/L		>45 U/L
	Lactato Deshidrogenasa LDH	150 – 300 U/L		>300 U/L
	Ferritina sérica	7 – 140 ng/ml		>140 ng/dl

<b>C) Electroforesis Hemoglobina</b>	<b>de</b> Hemoglobina A1	<94.5 %	94.5 – 98%	>98 %
	Hemoglobina A2	<2 %	2 – 4 %	>4 %
	Hemoglobina Fetal	0 %		>0%

**D) Reporte de Ultrasonido Abdominal:**  Normal  Hepatomegalia  Esplenomegalia

Otro.....

**II. Tratamiento Recibido:**

**De la enfermedad**

Ácido Fólico  Sí  No

Transfusión  Sí  No

¿Número de Transfusiones?

Mayor de 10  Sí  No

Menor de 10  Sí  No

**De las complicaciones**

Terapia ferroquelante  Sí  No

Esplenectomía  Sí  No

**III. Complicaciones**

<b>Propias de la enfermedad</b>	<b>Sí</b>	<b>No</b>	<b>Derivadas del tratamiento</b>	<b>Sí</b>	<b>No</b>
Talla baja			Sobrecarga de hierro		
Osteopenia			Hipogonadismo		
Osteoporosis			Hipotiroidismo		
Retraso del crecimiento y psicomotor			Hipoparatiroidismo		
Hipertensión Pulmonar			Diabetes mellitus		
			Insuficiencia adrenal		
			Cardiológicas		
			VIH		
			VHB		
			VHC		

#### **IV. Clasificación de Talasemia**

- Alfa Talasemia
- Beta Talasemia
- Delta Beta Talasemia
- Talasemia Mayor
- Talasemia Intermedia
- Talasemia Menor

#### **Clasificación de la anemia según OMS**

- Leve Grado I: Hemoglobina de 10-13 gr/dl
- Moderada Grado II: Hemoglobina de 8- 9.9 gr/dl
- Grave Grado III: Hemoglobina de 6-7.9 gr/dl
- Grave Grado IV: Hemoglobina <6 gr/dl

Fuente: Propia.



## 5.2. Tablas:

**Tabla 5**

*Características sociodemográficas de niños con talasemia atendidos en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera, 2015-2020.*

<b>Variable</b>	<b>Categoría</b>	<b>Frecuencia n: 45</b>	<b>Porcentaje %</b>
<b>Edad al momento diagnóstico</b>	>1 año	4	8.9
	1 a 5 años	26	57.8
	6 a 10 años	11	24.4
	11 a 15 años	4	8.9
<b>Procedencia</b>	Carazo	5	11.1
	Chinandega	2	4.4
	Estelí	1	2.2
	Chontales	1	2.2
	León	3	6.7
	Managua	23	51.1
	Masaya	2	4.4
	Matagalpa	3	6.7
	RAACS – Bluefields	1	2.2
	RAACS - Nueva Guinea	2	4.4
	Rivas	2	4.4
	<b>Sexo</b>	Femenino	20
Masculino		25	55.6

<b>Etnia</b>	Mestizo	42	93.3
	Miskito	3	6.7
<b>Historia familiar de Talasemia</b>	Sí	1	2.2
	No	44	97.8

Fuente: Ficha de recolección de datos

**Tabla 6**

*Media y desviación estándar de la edad al momento diagnóstico de niños con Talasemia en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera, 2015-2020.*

<b>Estadísticos</b>	<b>Edad al diagnóstico</b>
<b>Media</b>	4.93
<b>Desviación estándar</b>	3.44

Fuente: Ficha de recolección de datos

**Tabla 7**

*Motivo de referencia de los pacientes con Talasemia del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera, 2015-2020.*

<b>Variable</b>	<b>Categorías</b>	<b>Frecuencia n: 45</b>	<b>Porcentaje %</b>
<b>Motivo de referencia</b>	Anemia refractaria al tratamiento	45	100

Fuente: Ficha de recolección de datos

**Tabla 8**

*Cuadro clínico de los pacientes con Talasemia del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera, 2015-2020.*

<b>Variable</b>	<b>Categoría</b>	<b>Frecuencia n: 45</b>	<b>Porcentaje %</b>
<b>Mucocutánea</b>	Ictericia	1	2.2
	Ninguna	14	31.1
	Palidez	30	66.7
<b>Osteomioarticular</b>	Artralgia y mialgia	1	2.2
	Artralgias	8	17.8
	Mialgias	3	6.7
	Ninguna	33	73.3
<b>Hematológicas</b>	Anemia	35	77.8
	Hepatomegalia y anemia	1	2.2
	Ninguna	9	20.0
<b>Endocrina</b>	Ninguna	45	100
<b>Infectológicas</b>	Fiebre	4	8.9
	Fiebre y adenopatias	1	2.2
	Ninguna	40	88.9
<b>Generales</b>	Adinamia	5	11.1
	Ninguna	40	88.9
<b>Estado nutricional</b>	Obesidad	1	2.2

	Sobre peso	11	24.4
	Peso adecuado	31	68.9
	Bajo peso	2	4.5
<b>Estatura</b>	Talla adecuada	43	95.5
	Talla baja	2	4.5
<b>Complicaciones propias de la enfermedad</b>	Talla baja	2	4.4
	Retraso del crecimiento y psicomotor	1	2.2
	Ninguna	42	93.3

Fuente: Ficha de recolección de datos

### Tabla 9

*Grados de anemia de los pacientes con Talasemia del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera, 2015-2020.*

Variable	Categoría	Frecuencia n: 45	Porcentaje %
<b>Grados de anemia</b>	Leve (grado I)	34	75.5
	Moderada (grado II)	8	17.8
	Grave (grado III)	3	6.7

Fuente: Ficha de recolección de datos

**Tabla 10**

*Biometría hemática completa de los pacientes con Talasemia del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera, 2015-2020.*

<b>Variable</b>	<b>Categoría</b>	<b>Frecuencia n: 45</b>	<b>Porcentaje %</b>
<b>Hematocrito</b>	Anemia	37	82.2
	Normal	8	17.8
<b>Hemoglobina</b>	Anemia	29	64.4
	Normal	16	35.6
<b>VCM</b>	Microcítica	31	68.8
	Normocítica	14	31.2
<b>HCM</b>	Hipocromía	43	95.3
	Normocromía	2	4.6
<b>CHCM</b>	Hipocromía	30	66.7
	Normocromía	14	31.1
	Hipercromía	1	2.2
<b>Plaquetas</b>	Trombocitopenia	2	4.4
	Normal	43	95.6
<b>Leucocitos</b>	Leucopenia	21	46.7
	Normal	24	53.3

Fuente: Ficha de recolección de datos

**Tabla 11**

*Medidas de tendencia central y desviación estándar de la biometría hemática completa de los pacientes con Talasemia en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera, 2015-2020.*

<b>Estadísticos</b>	<b>Media</b>	<b>Mediana</b>	<b>Moda</b>	<b>Desviación estándar</b>
<b>HTO</b>	33.16	34.00	36.00	4.10
<b>Hb</b>	10.86	11.20	12.00	1.51
<b>VCM</b>	74.84	77.9	78.00	9.58
<b>HCM</b>	24.31	24.80	26.00	3.86
<b>CHCM</b>	29.37	31.00	31.00	4.92
<b>Plaquetas</b>	262.4	250.0	250.0	55.39
<b>Leucocitos</b>	4.87	4.60	4.00	1.23

Fuente: Ficha de recolección de datos

**Tabla 12**

*Perfil de química sanguínea de los pacientes con Talasemia del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera, 2015-2020.*

<b>Variable</b>	<b>Categoría</b>	<b>Frecuencia n: 45</b>	<b>Porcentaje %</b>
<b>Glucemia</b>	Normal	45	100
<b>Creatinina</b>	Normal	45	100
<b>LDH</b>	Normal	35	77.8
	Elevado	10	22.2
<b>Ferritina sérica</b>	Normal	45	100
<b>Bilirrubina total</b>	Normal	35	77.8

	Elevado	10	22.2
<b>Bilirrubina directa</b>	Normal	3	6.7
	Elevado	42	93.3
<b>Bilirrubina indirecta</b>	Normal	41	91.1
	Elevado	4	8.9
<b>AST</b>	Normal	45	100
<b>ALT</b>	Normal	45	100

Fuente: Ficha de recolección de datos

**Tabla 13**

*Medidas de tendencia central y desviación estándar del perfil químico sanguíneo de los pacientes con Talasemia en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera, 2015-2020.*

<b>Estadísticos</b>	<b>Media</b>	<b>Desviación estándar</b>
<b>Glucemia</b>	86.60	8.84
<b>Creatinina</b>	0.42	1.19
<b>LDH</b>	237.2	75.9
<b>Ferritina sérica</b>	24.31	15.87
<b>Bilirrubina total</b>	29.37	0.28
<b>Bilirrubina directa</b>	0.54	0.20
<b>Bilirrubina indirecta</b>	0.38	0.18
<b>AST</b>	18.61	7.76
<b>ALT</b>	23.23	6.83

Fuente: Ficha de recolección de datos

**Tabla 14**

*Electroforesis de hemoglobina de los pacientes con Talasemia en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera, 2015-2020.*

<b>Variable</b>	<b>Categoría</b>	<b>Frecuencia n: 45</b>	<b>Porcentaje %</b>
<b>Hb A1</b>	Normal	25	55.6
	Elevado	20	44.4
<b>Hb A2</b>	Bajo	1	2.2
	Normal	19	42.2
	Elevado	25	55.6
<b>Hb Fetal</b>	Normal	7	15.6
	Elevado	38	84.4

Fuente: Ficha de recolección de datos

**Tabla 15**

*Medidas de tendencia central y desviación estándar de electroforesis de hemoglobina de los pacientes con Talasemia en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera, 2015-2020.*

<b>Estadísticos</b>	<b>Media</b>	<b>Mediana</b>	<b>Moda</b>	<b>Desviación estándar</b>
<b>Hb A1</b>	92.23	93.90	95.00	6.33
<b>HbA2</b>	6.00	4.80	3.10	5.62
<b>Hb Fetal</b>	2.27	1.50	0.00	3.94

Fuente: Ficha de recolección de datos



**Tabla 16**

*Reporte de ultrasonido abdominal de pacientes con Talasemia en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera, 2015-2020.*

<b>Variable</b>	<b>Categoría</b>	<b>Frecuencia n: 45</b>	<b>Porcentaje %</b>
<b>Ultrasonido Abdominal</b>	Adenopatías	1	2.2
	Mesentéricas		
	Esteatosis hepática leve	1	2.2
	Hepatomegalia	1	2.2
	Normal	42	93.3

Fuente: Ficha de recolección de datos

**Tabla 17**

*Resultado de extendido periférico: reticulocitos de pacientes con Talasemia en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera, 2015-2020.*

<b>Variable</b>	<b>Categoría</b>	<b>Frecuencia n: 45</b>	<b>Porcentaje %</b>
<b>Reticulocitos</b>	Bajo	3	6.7
	Normal	26	57.8
	Elevado	16	35.6

Fuente: Ficha de recolección de datos

**Tabla 18**

*Medidas de tendencia central y desviación estándar de Resultado de extendido periférico: reticulocitos en pacientes con Talasemia el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera, 2015-2020.*

<b>Estadístico</b>	<b>Reticulocitos</b>
<b>Media</b>	2.35
<b>Mediana</b>	1.10
<b>Moda</b>	0.30
<b>Desviación estándar</b>	3.04

Fuente: Ficha de recolección de datos

**Tabla 19**

*Clasificación según estructura y cuadro clínico de la Talasemia en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera, 2015-2020.*

<b>Variable</b>	<b>Categoría</b>	<b>Frecuencia n: 45</b>	<b>Porcentaje %</b>
<b>Estructural</b>	Beta Talasemia	45	100
<b>Clínica</b>	Talasemia menor más rasgo drepanocítico	2	4.4
	Talasemia menor	43	95.6

Fuente: Ficha de recolección de datos

**Tabla 20**

*Tipo de tratamiento según enfermedad y complicaciones en pacientes con Talasemia en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera, 2015-2020.*

Variable	Categoría	Frecuencia n: 45	Porcentaje %
<b>Tratamiento de la enfermedad</b>	Ácido fólico	43	95.5
	Ácido fólico y Transfusión	2	4.4
<b>Tratamiento de las complicaciones</b>	Ninguno	45	100
<b>Número de transfusiones</b>	Menor de 10	2	4.4
	Ninguna	43	95.6

Fuente: Ficha de recolección de datos

**Tabla 21**

*Complicaciones derivadas del tratamiento en pacientes con Talasemia en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera, 2015-2020.*

Variable	Categoría	Frecuencia n: 45	Porcentaje %
<b>Complicaciones derivadas del tratamiento</b>	Hipotiroidismo	1	2.2
	Ninguna	44	97.7

Fuente: Ficha de recolección de datos

**Tabla 22**

*Evaluación del estado nutricional versus grados de anemia de pacientes con Talasemia en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera, 2015-2020.*

Variables	Categorías	Grados de Anemia					
		Leve I		Moderado II		Grave III	
		Fc	P%	Fc	P%	Fc	P%
<b>Estado nutricional</b>	Obesidad	1	2.9	0	0	0	0
	Sobre peso	7	20.6	4	50	0	0
	Peso adecuado	24	70.6	4	50	3	100
	Bajo peso	2	5.9	0	0	0	0
<b>Estatura</b>	Talla adecuada	32	94.1	8	100	3	100
	Talla baja	2	5.9	0	0	0	0

Fuente: Ficha de recolección de datos

**Tabla 23**

*Tipo de tratamiento versus complicaciones del tratamiento en pacientes con Talasemia en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera, 2015-2020.*

Variables	Categoría	Complicaciones derivadas del tratamiento			
		Hipotiroidismo		Ninguna	
		Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
Tipo de tratamiento	Ácido fólico	1	2.3	42	97.7
	Ácido fólico y transfusión	0	0	2	100

Fuente: Ficha de recolección de datos

**Tabla 24**

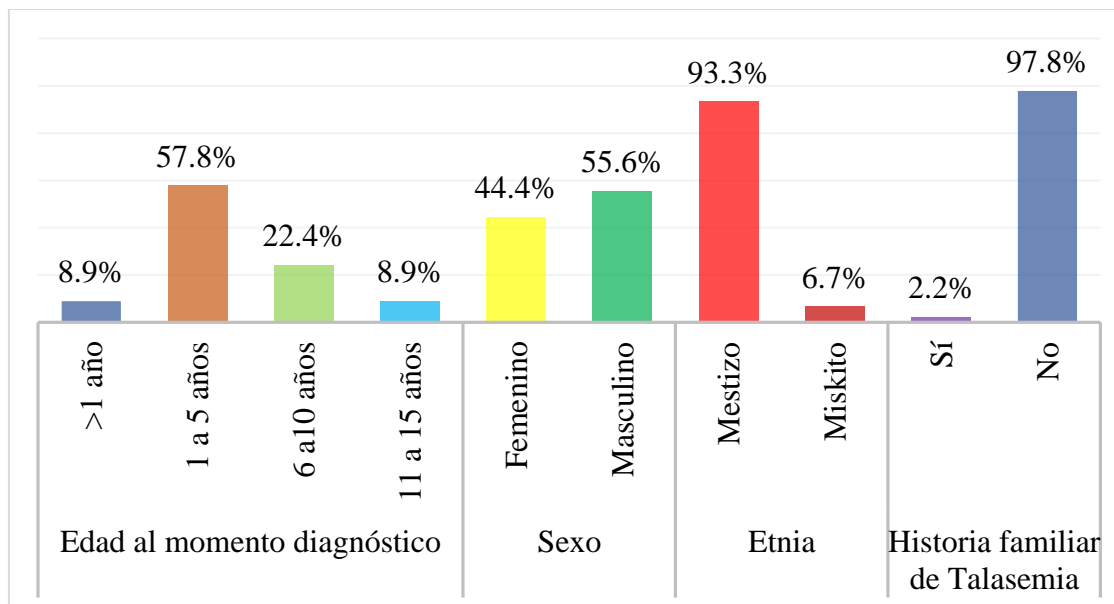
*Clasificación de la talasemia versus complicaciones propias de la enfermedad en pacientes con talasemia en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera, 2015-2020.*

Variable	Categorías	Complicaciones de la enfermedad					
		Talla baja		Retraso del crecimiento y psicomotor		Ninguna	
		Fc	P%	Fc	P%	Fc	P%
Tipo de Talasemia por clínica	Talasemia menor más rasgo drepanocítico	0	0	1	100	0	0
	Talasemia menor	2	4.5	0	0	42	95.5

Fuente: Ficha de recolección de datos

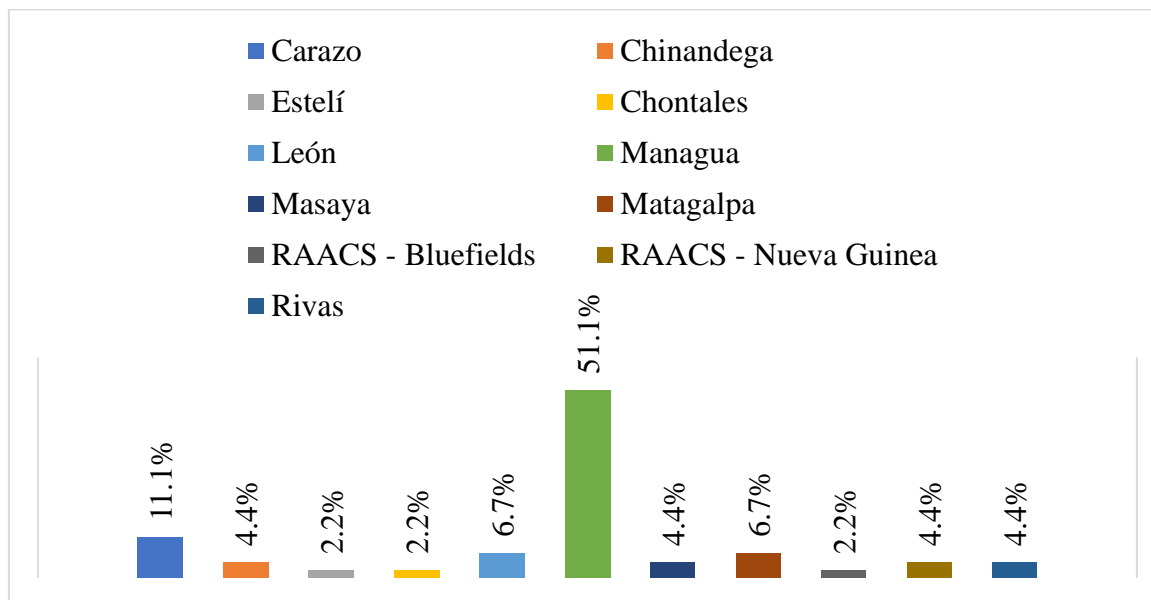
### 5.3. Gráficos:

**Gráfico 1.** Características sociodemográficas: edad, sexo, etnia e historia familiar de talasemia de pacientes con diagnóstico de talasemia en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera, 2015-2020.



Fuente: Tabla 5

**Gráfico 2.** Características sociodemográficas: procedencia de pacientes con diagnóstico de talasemia en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera, 2015-2020.



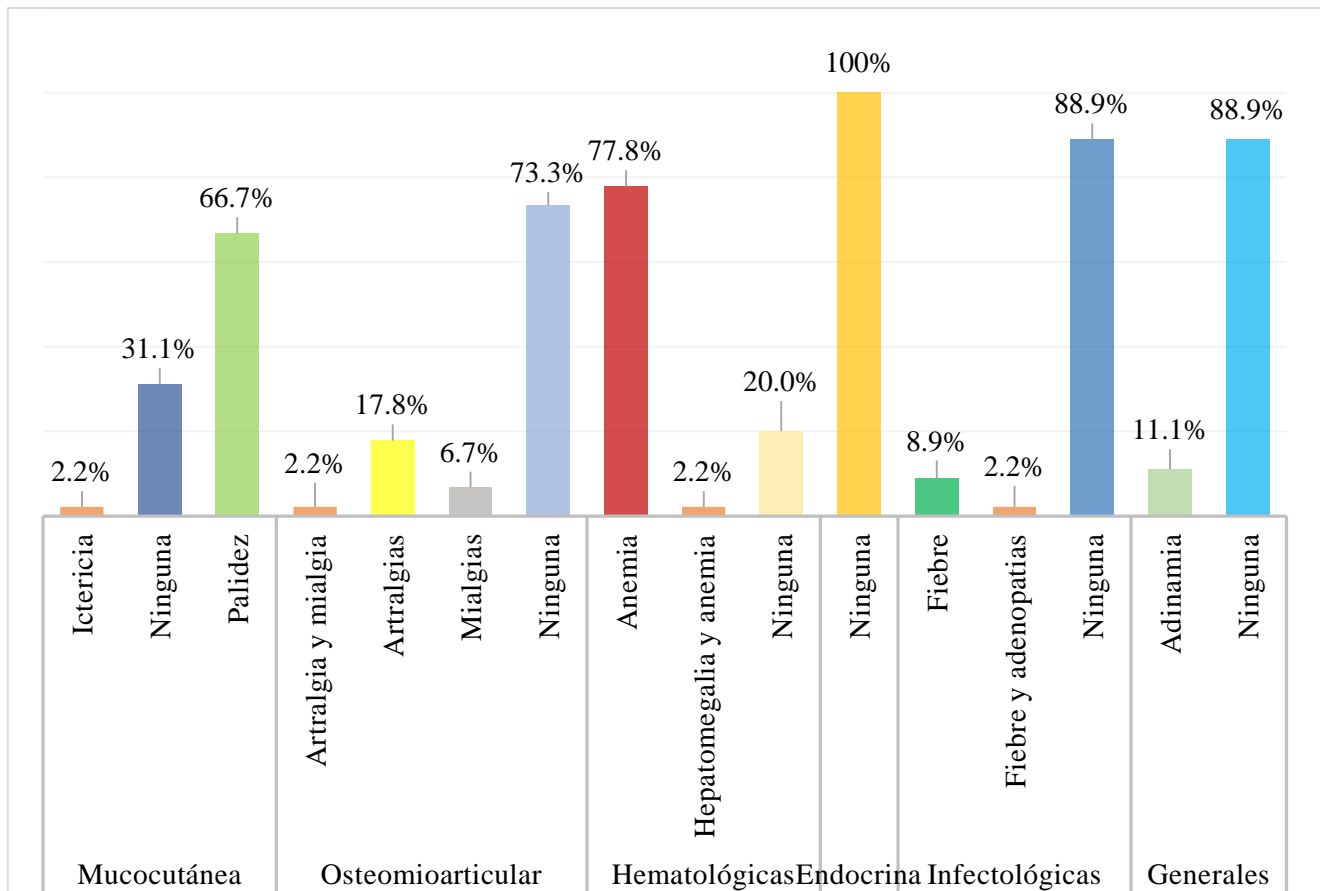
Fuente: Tabla 5

**Gráfico 3.** Motivo de referencia de los pacientes con Talasemia del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera, 2015-2020.



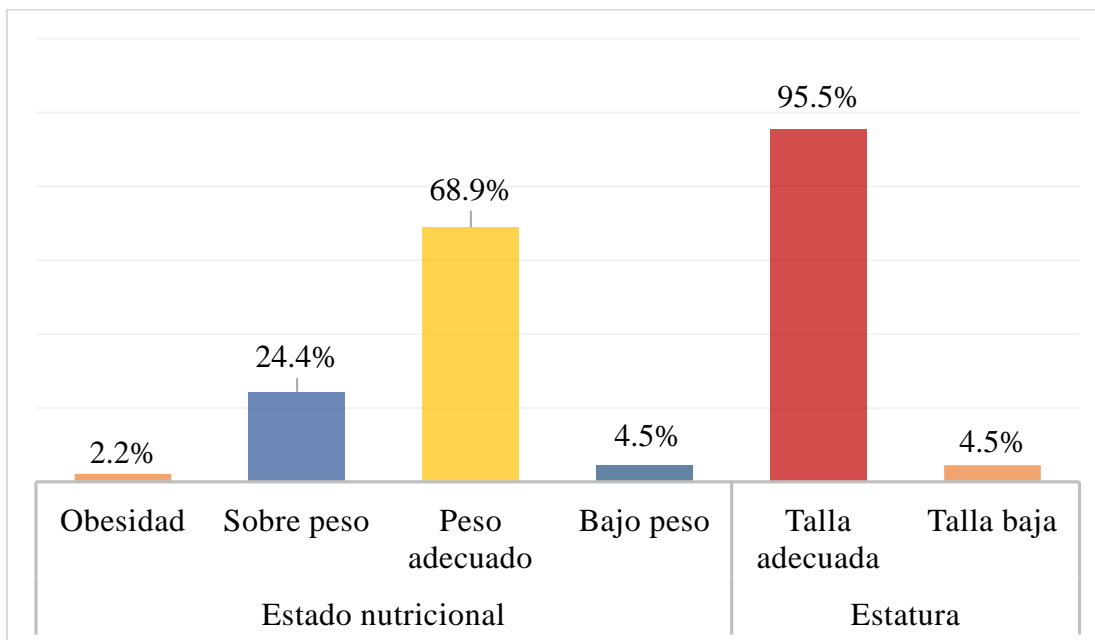
Fuente: Tabla 7

**Gráfico 4.** Cuadro clínico: mucocutáneo, osteomioarticular, hematológico, endocrino, infectológico y general de los pacientes con Talasemia del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera, 2015-2020.



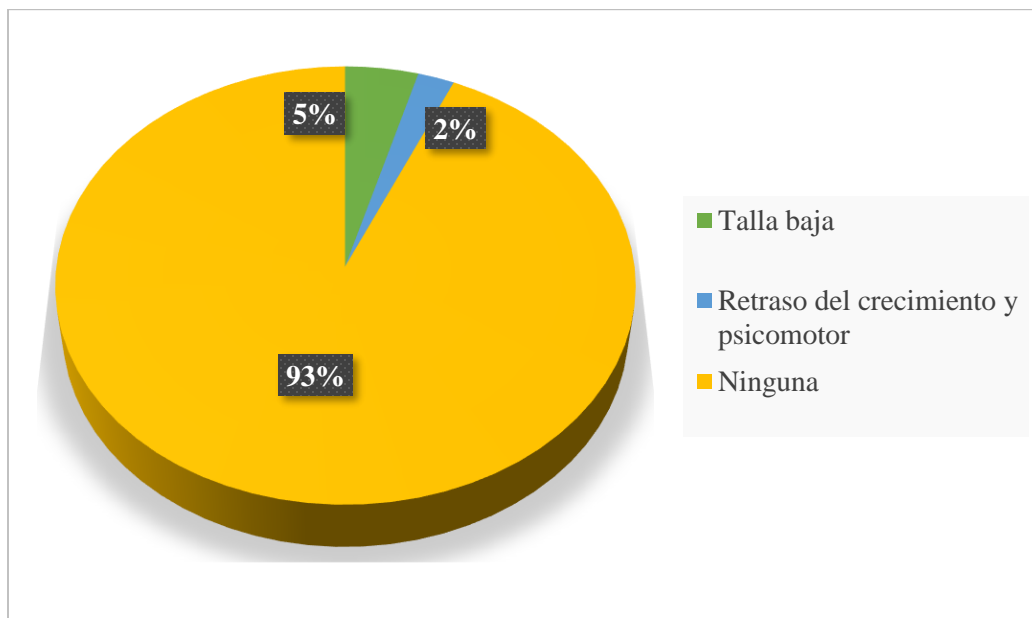
Fuente: Tabla 8

**Gráfico 5.** Cuadro clínico: evaluación del crecimiento y desarrollo de los pacientes con Talasemia el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera, 2015-2020.



Fuente: Tabla 8

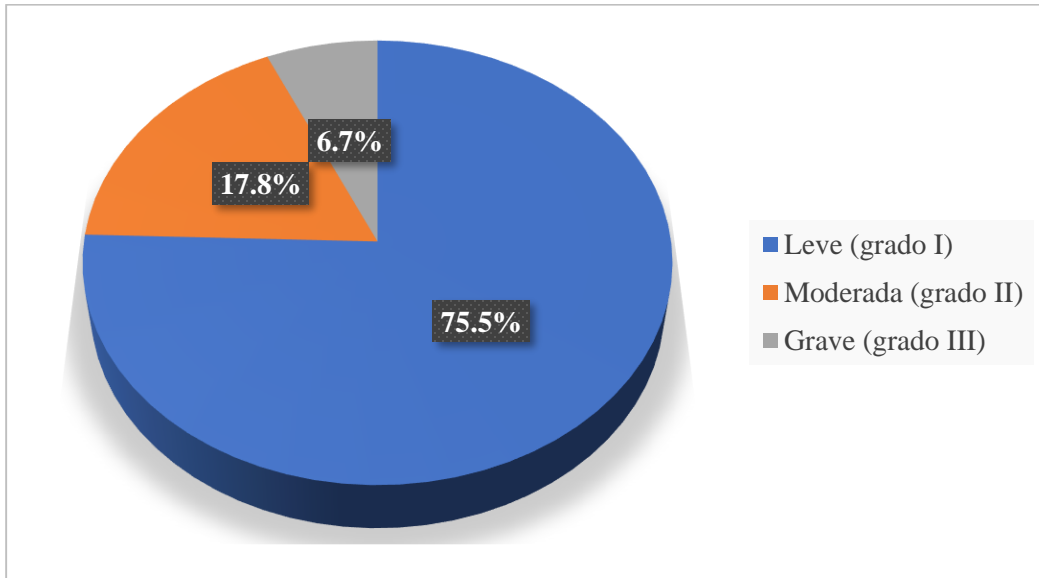
**Gráfico 6.** Cuadro clínico: complicaciones propias de la enfermedad de los pacientes con Talasemia del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera, 2015-2020.



Fuente: Tabla 8

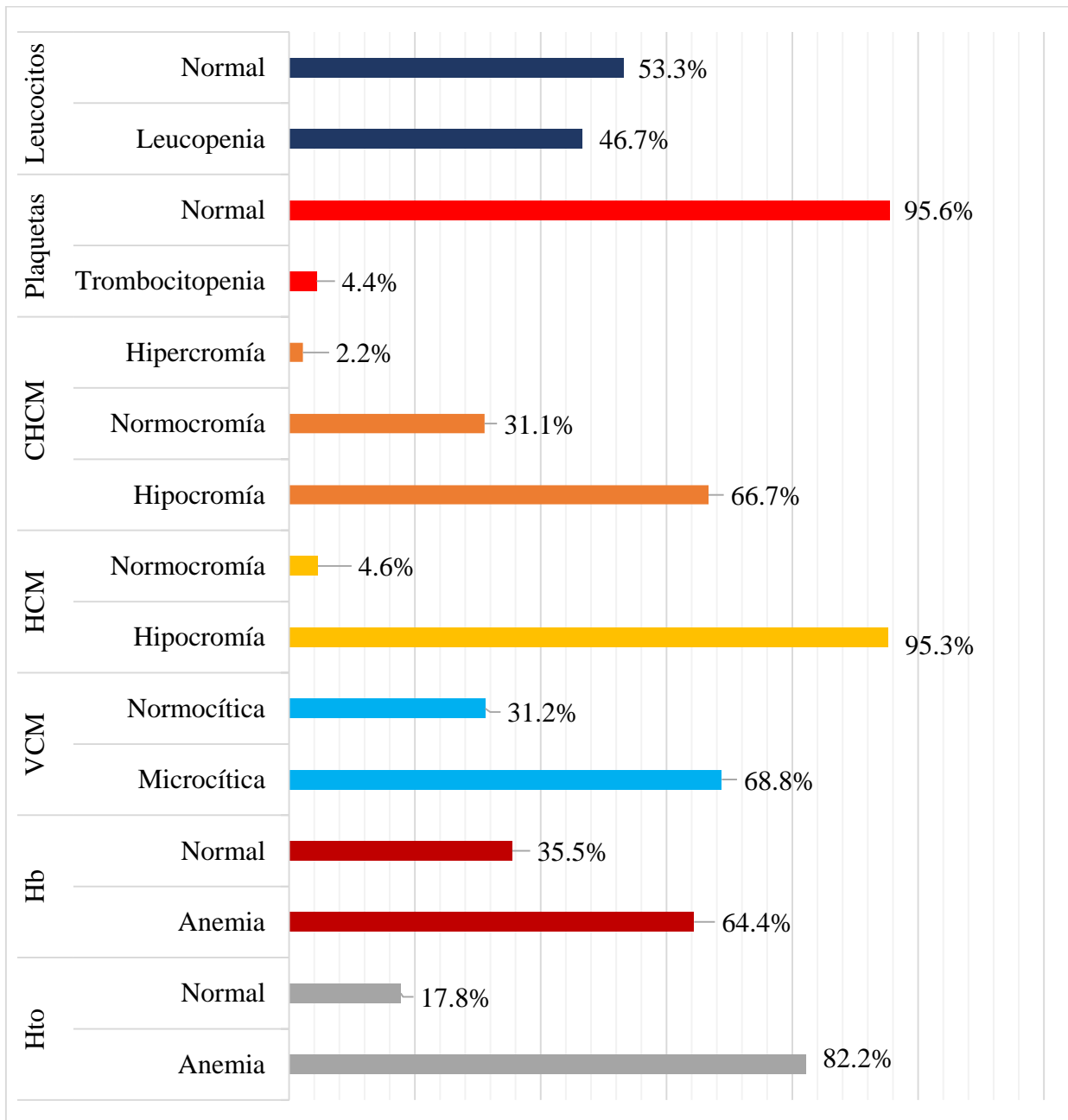


**Gráfico 7.** Grados de anemia de pacientes con diagnóstico de Talasemia del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera, 2015-2020.



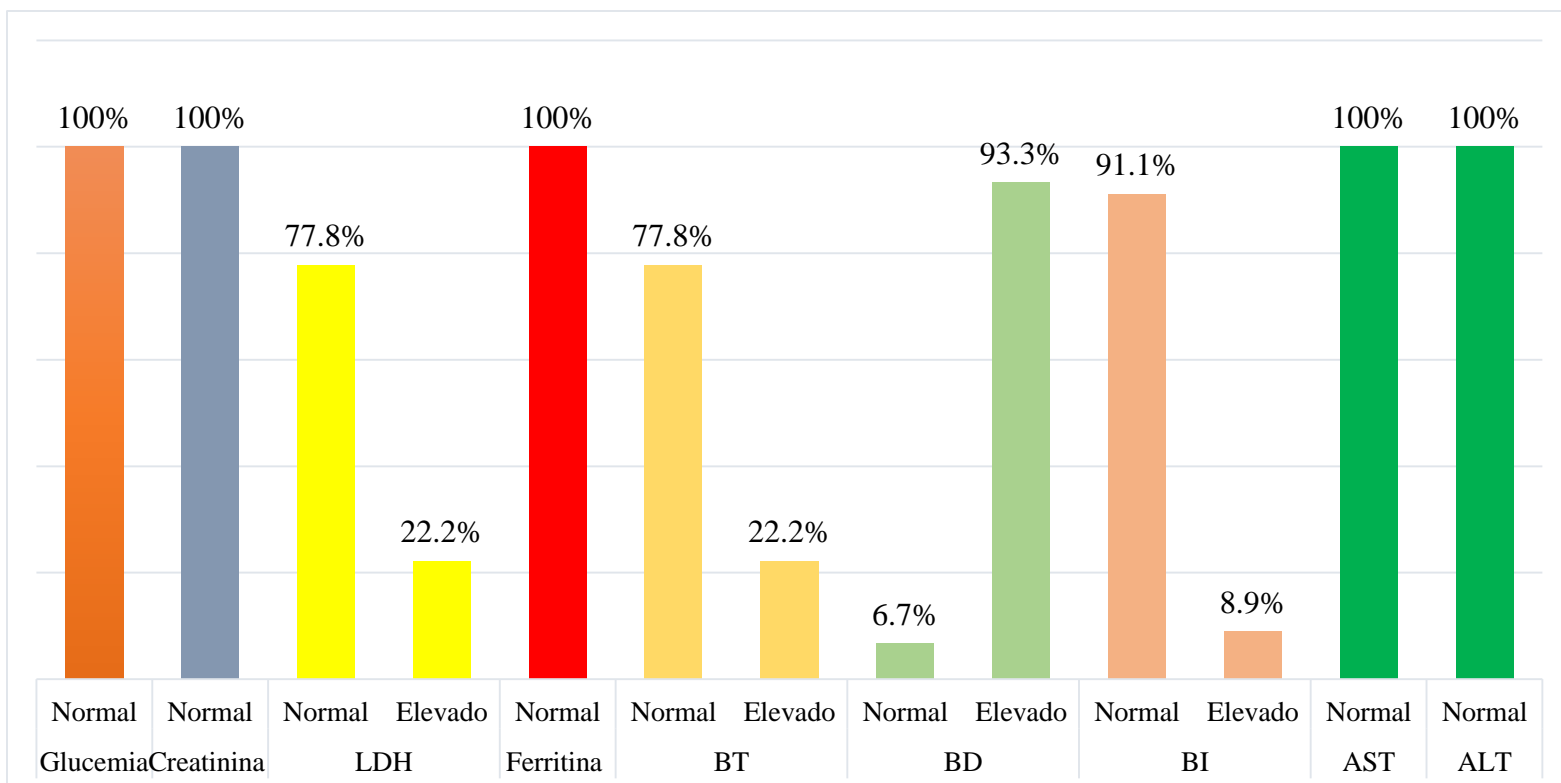
Fuente: Tabla 9

**Gráfico 8.** *Biometría hemática completa: hematocrito, hemoglobina, VCM, HCM, CHCM, plaquetas y leucocitos de pacientes con Talasemia del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera, 2015-2020.*



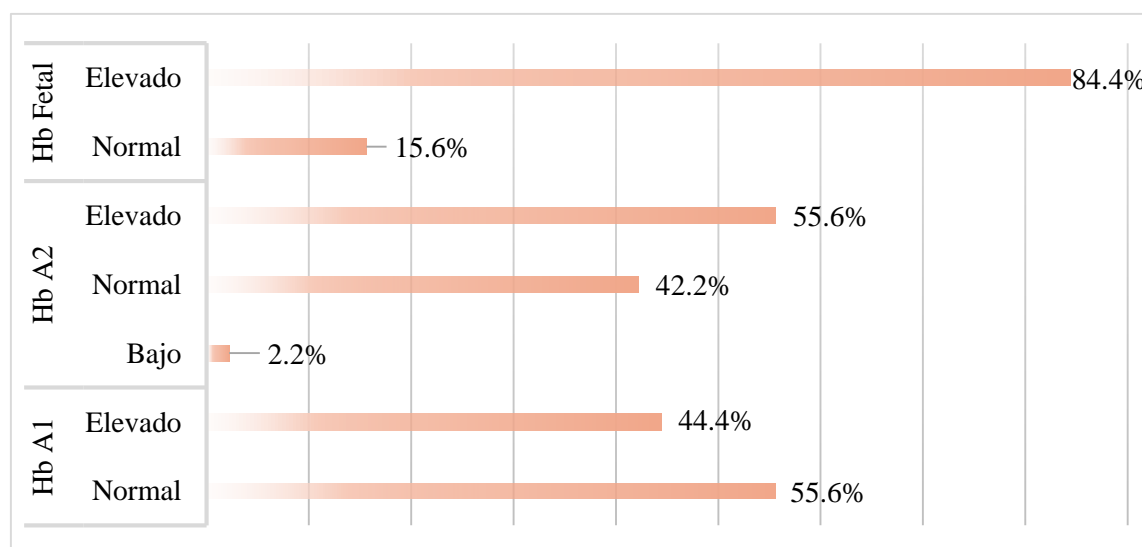
Fuente: Tabla 10

**Gráfico 9.** Perfil de química sanguínea: glucemia, creatinina, LDH, ferritina, bilirrubinas y transaminasas de los pacientes con Talasemia del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera, 2015-2020.



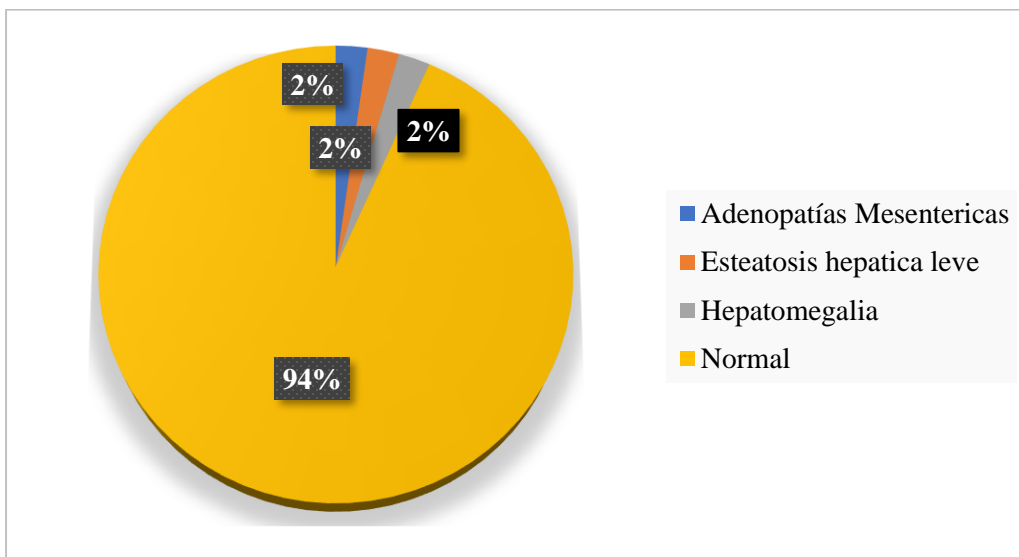
Fuente: Tabla 12

**Gráfico 10.** Electroforesis de hemoglobina: HbA1, HbA2 y HbF de los pacientes con Talasemia del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera, 2015-2020.



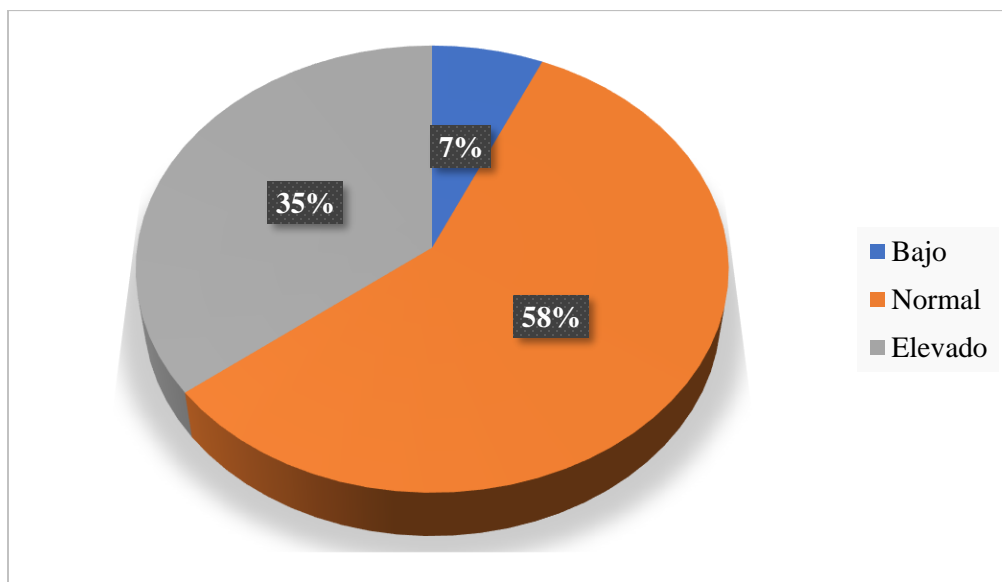
Fuente: Tabla 14

**Gráfico 11.** Reporte de ultrasonido abdominal de pacientes con Talasemia el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera, 2015-2020.



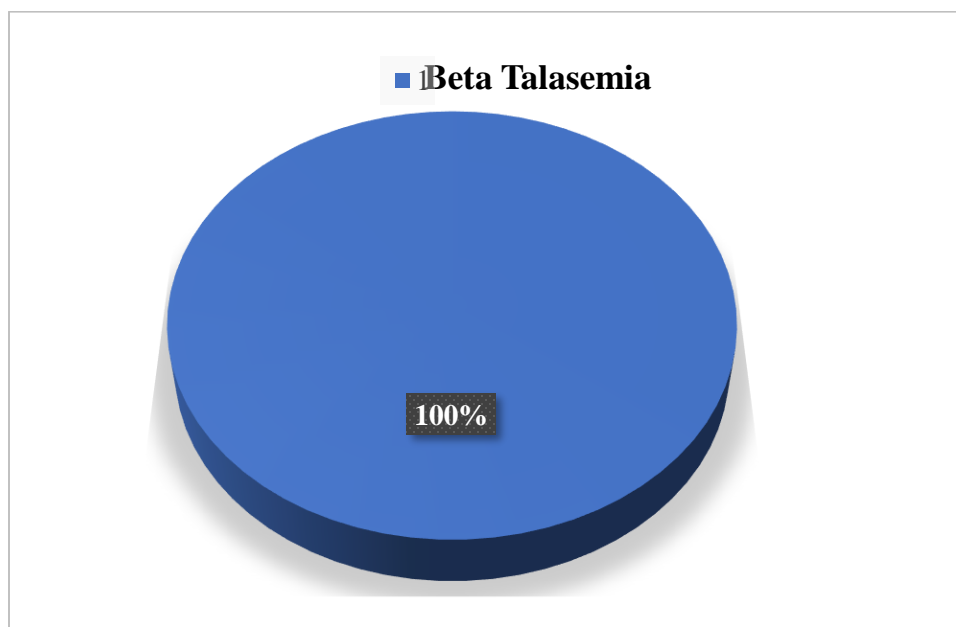
Fuente: Tabla 16

**Gráfico 12.** Resultado de extendido periférico: reticulocitos de pacientes con diagnóstico de Talasemia el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera, 2015-2020.



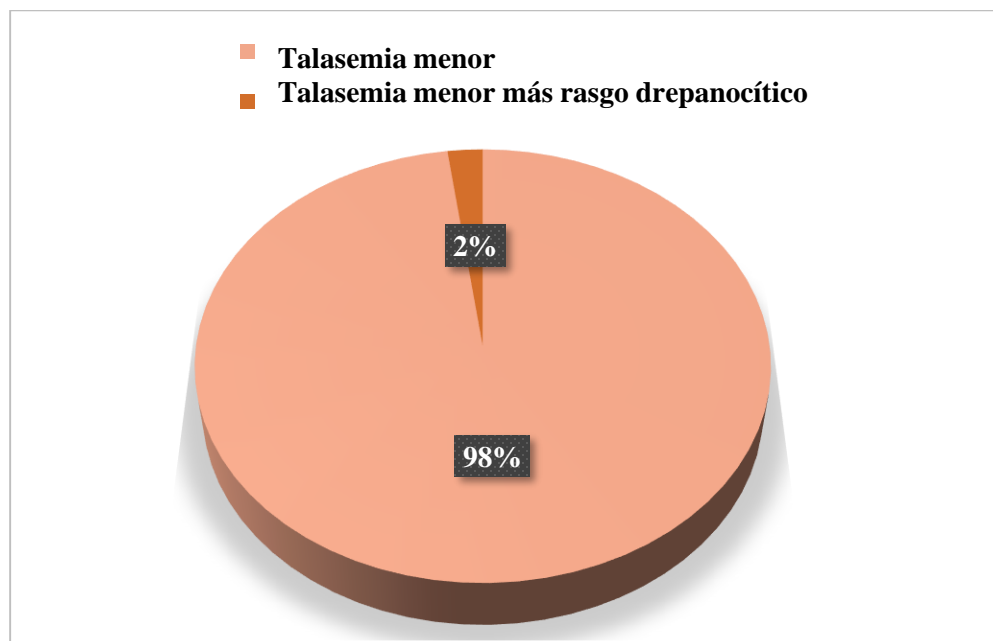
Fuente: Tabla 17

**Gráfico 13.** *Clasificación estructural de la Talasemia de niños atendidos en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera, 2015-2020.*



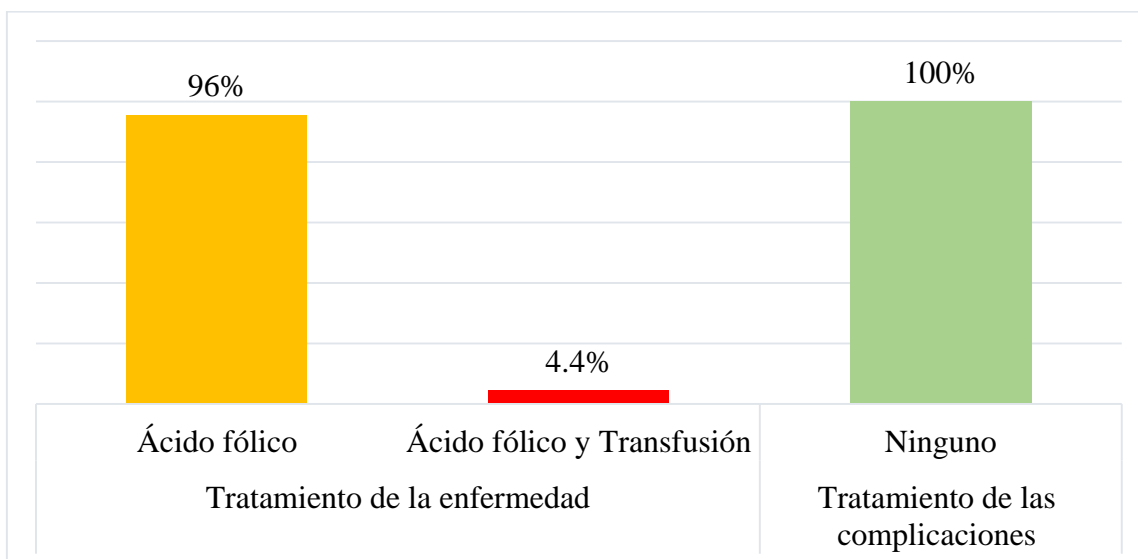
Fuente: Tabla 19

**Gráfico 14.** *Clasificación según clínica de la Talasemia de niños atendidos en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera, 2015-2020.*



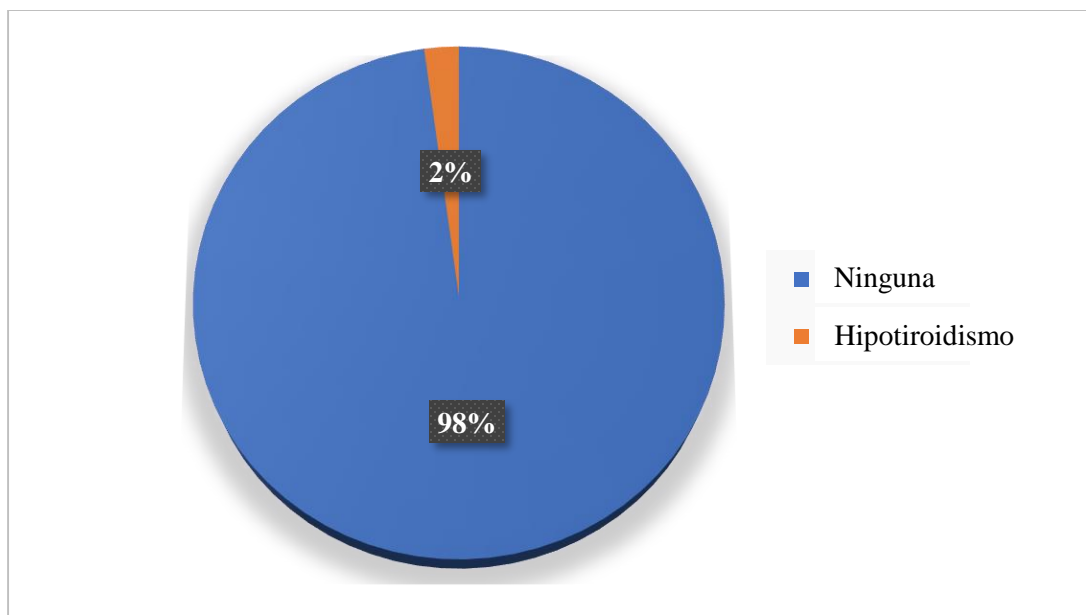
Fuente: Tabla 19

**Gráfico 15.** Tipo de tratamiento de la Talasemia según la enfermedad y las complicaciones en pacientes con Talasemia en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera, 2015-2020.



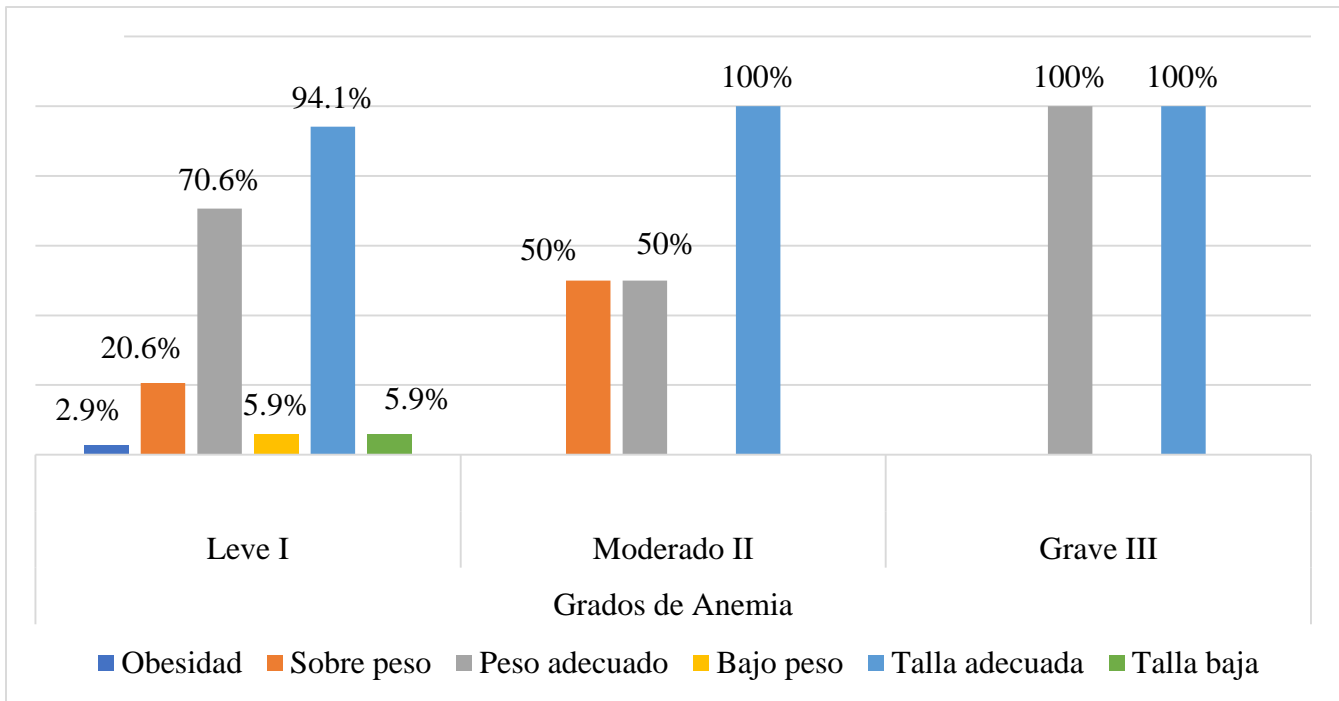
Fuente: Tabla 20

**Gráfico 16.** Complicaciones derivadas del tratamiento en pacientes con Talasemia en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera, 2015-2020.



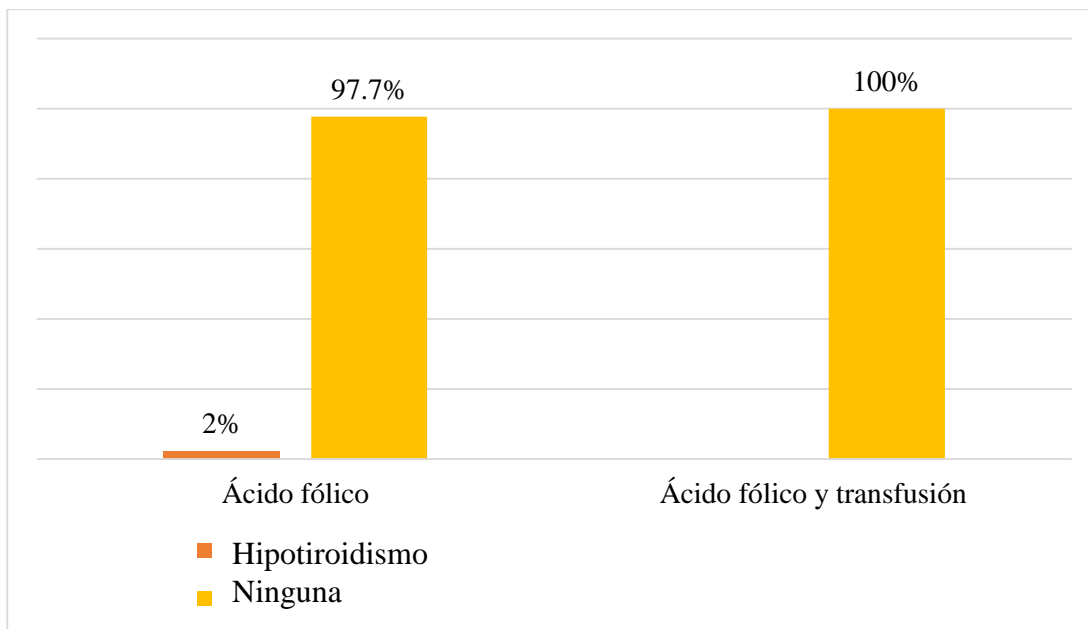
Fuente: Tabla 21

**Gráfico 17.** Evaluación del estado nutricional versus grados de anemia de pacientes con Talasemia en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera, 2015-2020.



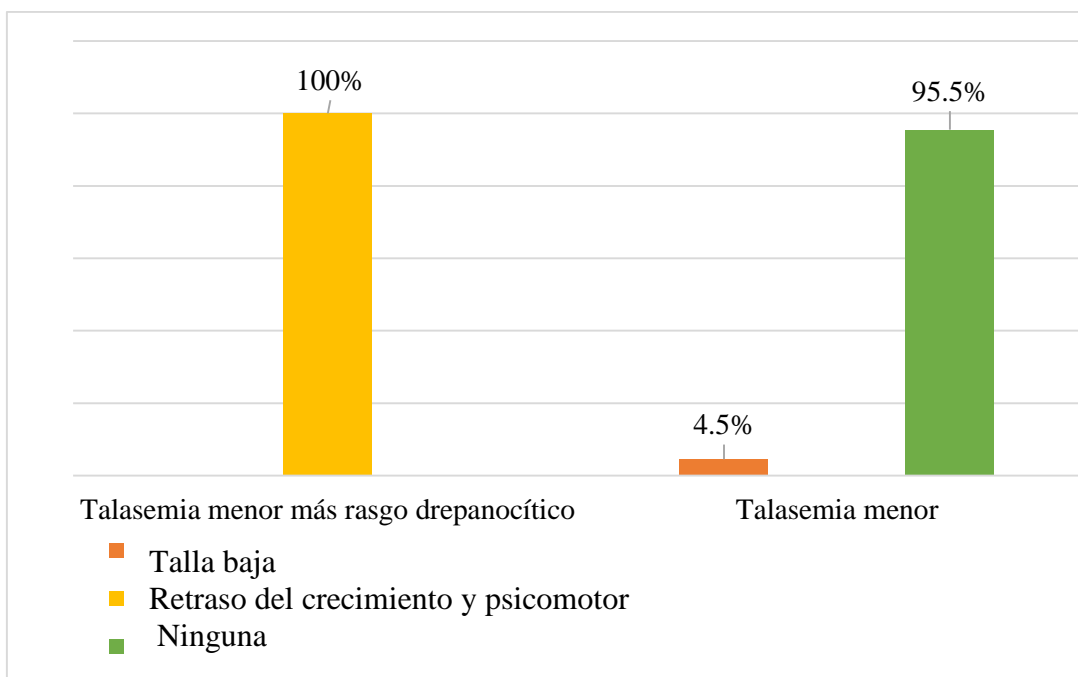
Fuente: Tabla 22

**Gráfico 18.** Tipo de tratamiento versus complicaciones del tratamiento en pacientes con Talasemia en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera, 2015-2020.



Fuente: Tabla 23

**Gráfico 18.** *Clasificación de la talasemia versus complicaciones propias de la enfermedad en pacientes con talasemia en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera, 2015-2020.*



Fuente: Tabla 24



#### 5.4. Cartas de autorización:

Agosto, 2020

A: Dr. Freddy Castillo

Director Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera, La Mascota

Dirección

Sus manos:

Mi nombre es Graciela del Carmen Castillo Martínez, Médico en Servicio Social de primer año de Medicina y Cirugía, con número de cédula: 005-100296-0002C. Actualmente para mejorar el proceso de formación y elaboración de tesis que se tendrá que presentar antes de culminar mi servicio social de la carrera, se ha planteado el seguimiento y elaboración del protocolo y por último el informe final, por lo que para llevar a cabo lo antes mencionado. El motivo de la presente es para solicitarle la autorización y facilitación de los recursos y/o fuentes de información necesarias, tales como la base de datos de número de pacientes y registro de expedientes con diagnóstico de Talasemia manejados en el hospital en los últimos 5 años, todos estos datos siempre con la ética y respeto de los datos que se lleguen a obtener en el estudio que tiene por tema:

***Comportamiento clínico de Talasemia en niños atendidos en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera, La Mascota, años 2015-2020.***

La justificación del tema de investigación radica en que, los problemas hematológicos dentro de ellos las hemoglobinopatías y anemias a estudio son las causas principales de estudio e ingreso hospitalario, el cual mediante seguimiento y realización de estudios pertinentes se realiza el diagnóstico y manejo de las mismas.

El Hospital cuenta con las salas disponibles para el diagnóstico oportuno y manejo aplicando sus protocolos. No obstante, el hospital no posee estudios que aborden esta temática como tal, por lo que la investigación contribuiría positivamente para el manejo y sustento de una base de datos propios del hospital, así como, ampliar el conocimiento y generar pautas para el manejo exhaustivo y estudios prospectivos y de análisis de factores de riesgo y evolución para llegar a la finalidad de disminuir la morbi mortalidad.

Me despido deseándole éxito en todas sus labores, esperando recibir una respuesta positiva a nuestro favor.

Atentamente:

Graciela del Carmen Castillo Martínez

VoBo. Dra Yesly García López

Pediatra Hematóloga

Cco/ Archivo

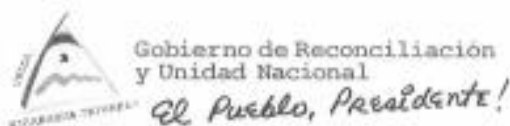
Dra Fabiola Gutiérrez

Subdirección docente

Dr Darrel Espinoza

Departamento de Hemato Oncología

## Carta de permiso del SILAIS Managua



Gobierno de Reconciliación  
y Unidad Nacional

*El Pueblo, Presidente!*



MINISTERIO DE SALUD  
SILAIS - MANAGUA

Managua, 20 de Julio de 2021.  
DDI-GAL - 07 - 273 - 21

Dra. Fabiola Gutiérrez.  
Sub Directora Docente  
Hospital Infantil Manuel Jesús R.  
SILAIS Managua  
Su Oficina.

Estimada Dra. Gutiérrez:

Por este medio me dirijo a usted, para hacer de su conocimiento que estamos autorizado solicitud de investigación para que la Bachiller: **Graciela del Carmen Castillo Martínez**, Estudiante de Medicina de la UNAN - Managua, realicen investigación sobre: **"Comportamiento clínico de Talasemia en niños atendidos en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera en el periodo de Enero 2015 a Enero 2020"**.

Tengo a bien expresarle que la información se recolectara por medio de Guía aplicada a Revisión de Expedientes Clínicos.

*Por lo antes* descrito y contando con su anuencia, estamos enviando al estudiante, para que se presente a la Sub - dirección Docente a coordinar con usted la revisión del trabajo con el comité de Investigación.

Sin más a que hacer referencia me despido.

Atentamente,



Fuente: Propia.

**Carta de permiso de decanatura, Facultad de Ciencias Médicas. UNAN-Managua.**



UNIVERSIDAD  
NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
NICARAGUA,  
MANAGUA  
UNAN - MANAGUA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS  
DECANATO

"2020: AÑO DE LA EDUCACIÓN CON CALIDAD Y PERTINENCIA"

Managua, 10 diciembre 2020

Doctora Gilma Arias  
Subdirectora Docente  
SILAIS Mangua  
Su Despacho.



Estimada Doctora. Arias:

Tengo a bien dirigirme a usted para solicitarle su autorización en obtener acceso a información en el Hospital Manuel de Jesús Rivera "La Mascota" de la ciudad de Managua a la Br. Graciela del Carmen Castillo Martínez, quien está realizando estudio para su tesis monográfica bajo el Tema;

***"Comportamiento clínico de talasemia en niños atendidos en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera "La Mascota", enero 2015 a enero 2020".***

Agradeciéndole su atención a la presente, aprovecho la ocasión para saludarle.

Atentamente,



Dr. Freddy Meynard Mejia  
Decano

Fuente: propia.

**Carta de permiso al servicio de Hemato Oncología, Hospital Manuel de Jesús Rivera, La Mascota.**

Lunes 23 de Noviembre, 2020

A: Dr. Darrel Espinoza

Jefe del Departamento de Hemato Oncología

Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera, La Mascota

Sus manos:

Mi nombre es Graciela del Carmen Castillo Martínez, Médico en Servicio Social de primer año de Medicina y Cirugía, con número de cédula: 005-100296-0002C. Actualmente para mejorar el proceso de formación y elaboración de tesis que se tendrá que presentar antes de culminar mi servicio social de la carrera, se ha planteado el seguimiento y elaboración del protocolo y por último el informe final. El motivo de la presente es para solicitarle la autorización y facilitación de los recursos y/o fuentes de información necesarias, tales como la base de datos de número de pacientes y registro de expedientes con diagnóstico de Talasemia manejados en el hospital en los últimos 5 años, todos estos datos siempre con la ética y respeto de los datos que se lleguen a obtener en el estudio que tiene por tema:

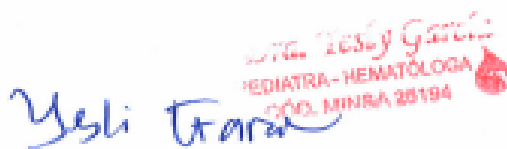
*Comportamiento clínico de Talasemia en niños atendidos en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera, La Mascota de enero 2015 a enero 2020.*

La justificación del tema de investigación radica en que, los problemas hematológicos dentro de ellos las hemoglobinopatías y anemias a estudio son las causas principales de estudio e ingreso hospitalario, el cual mediante seguimiento y realización de estudios pertinentes se realiza el diagnóstico y manejo de las mismas. El Hospital cuenta con las salas disponibles para el diagnóstico oportuno y manejo aplicando sus protocolos, por lo que la investigación contribuiría positivamente para el manejo y sustento de una base de datos propios del hospital, así como, ampliar el conocimiento y generar pautas para el manejo exhaustivo y estudios prospectivos y de análisis de factores de riesgo y evolución para llegar a la finalidad de disminuir la morbi mortalidad.

Me despido deseándole éxito en todas sus labores, esperando recibir una respuesta positiva a mi favor.

Atentamente:

Graciela del Carmen Castillo Martínez

  
Yesli García

VoBo. Dra Yesly García López

Especialista en Hematología Pediátrica

Tutor Científico

---

Fuente: Propia.

### 5.5. Cronograma de Actividades

Actividades	Año 2020						Año 2021					Año 2022						
	A	S	O	N	D	J	A	S	O	N	D	E	F	M	A	M	J	J
Propuesta de tema	X																	
Elaboración del protocolo		X	X	X														
Aprobación del protocolo por UNAN-Managua					X													
Aprobación del protocolo por docencia SILAIS Managua						X												
Recolección de la información							X	X										
Construcción de base de datos									X	X	X							
Tabulación de datos												X	X	X				
Análisis de datos															X	X	X	
Elaboración de informe final																		X

Fuente: Propia.

### 5.6. Presupuesto

No	Material	Cantidad	Costo Unitario C\$	Costo total C\$
1	Internet	200 horas	10	2000
2	Impresión	Color	20	10
		Blanco y Negro	160	2
3	Encolchado	3	150	450
4	Empastado	3	1000	3000
5	Refacción	10	100	1000
6	Imprevistos			3500
<b>Total C\$</b>				10470

Fuente: Propia.