

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

“Caracterización clínica y epidemiológica de los pacientes diagnosticados con alfa talasemia en la población atendida en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños “*Dr. Carlos Saénz Herrera*” del 1° de enero 2018 al 31 de enero 2019.”

Trabajo final de investigación aplicada sometido a la consideración de la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Pediatría para optar al grado y título de Especialidad en Pediatría.

Dra. Ivonne María Cubillo López

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica
2021

DEDICATORIA

A Dios por ser guía en mi profesión.

A mi esposo por su apoyo y amor incondicional, eres un pilar muy importante en este logro obtenido.

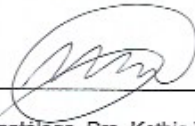
A mi familia por ser siempre mi refugio, en especial a mi madre quien con su enorme valentía me enseñó a nunca desistir de un sueño.

AGRADECIMIENTOS

A mi familia y amigos, porque siempre estuvieron junto a mí, me brindaron las palabras y abrazos necesarios para continuar pese a la distancia que nos separaba, por creer en mí siempre.

A mis tutores académicos por su dedicación y asesoría en este proyecto, por brindarme la oportunidad de trabajar en un estudio tan importante.

"Este trabajo final de investigación aplicada fue aceptado por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Pediatría de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialidad en Pediatría."



Pediatra Hematóloga, Dra. Kathia Valverde Muñoz

Profesora Guía



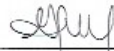
Microbiología y Química Clínica, Dra. Melissa Calderón Brenes

Profesora Guía



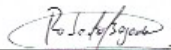
Microbiología y Química Clínica, Dr. Walter Cartín Sánchez

Profesor Guía



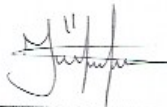
Pediatra Neumóloga, Dra. Gloriana Loria Chavarría

Lectora



Pediatra Endocrinólogo, Dr. Roberto Bogarín Solano

Coordinador Programa de Posgrado en Pediatría



Ivonne María Cubillo López

TABLA DE CONTENIDOS

Dedicatoria	I
Agradecimientos	II
Hoja de Aprobación	III
Resumen	VI
Índice de cuadros y gráficos	VIII
Lista de abreviaturas	XII
Introducción	1
Justificación	12
Objetivos	13
Pacientes y métodos	14
Análisis de datos	16
Aspectos Éticos	18
Fuentes de Financiamiento	20
Resultados	21
Discusión	25
Conclusiones	34
Limitaciones y sesgos del estudio	35
Recomendaciones	36
Anexos	58
Bibliografía	68

RESUMEN

Introducción: Las alfa talasemias son las enfermedades monogénicas más comunes en el ser humano, representan alrededor del 5% de la población mundial, se han identificado más de 100 genotipos distribuidos alrededor del mundo. La diversidad genética es amplia dentro de las poblaciones, por ende, el conocimiento detallado de la prevalencia de la enfermedad en cada país es esencial para definir estrategias en salud.

Objetivo: Describir las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con alfa talasemia atendidos en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera, durante el periodo del 1 de enero 2018 al 31 de enero 2019.

Material y Métodos: Se efectuó un estudio observacional descriptivo de corte transversal de pacientes sospechosos de alfa talasemia referidos al Servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera durante el periodo del 1 de enero 2018 al 31 de enero 2019. La información se obtuvo mediante la revisión de expedientes clínicos y los datos fueron recolectados e ingresados en un formulario diseñado en Microsoft Excel para su posterior análisis. Todos los análisis fueron desarrollados por medio de Stata 15.1 (Stata Corp, 2019 Texas, USA).

Se reclutaron 60 niños y niñas para el estudio por sospecha de alfa talasemia, el criterio de sospecha se estableció mediante índices hemáticos sugestivos de esta condición y electroforesis de hemoglobina HbA₂ normal o discretamente disminuida. El análisis molecular efectuado consistió en la identificación de 21 mutaciones y deleciones más frecuentes del gen de alfa globina basado en amplificación por PCR e hibridación inversa mediante el procesamiento del ADN genómico de los leucocitos en sangre periférica de los pacientes.

Resultados: Se enrolaron 60 niños sospechosos de alfa talasemia, la edad media de referencia al Servicio de Hematología fue de 4.5 años (DE:3.2), el grupo etáreo más afectado fueron los menores de 5 años en el 71.6% de los casos. Posteriormente a todos los casos sospechosos se les efectuó el estudio molecular obteniendo confirmación de la enfermedad en 44/60 casos, la edad media al diagnóstico fue de 4.9 años (DE 3.0), con predominio del sexo femenino en 52.3% de los casos y Guanacaste reportó la mayor tasa de incidencia de la enfermedad. El defecto genético delecional -3.7 KB fue el genotipo más frecuente y el fenotipo en el 77.2% de los casos fue el portador silente de alfa talasemia. En el 84.1% de los sujetos con alfa talasemia presentaban hipocromía y microcitosis en el hemograma inicial con eritrocitosis y en el 9% de los casos se evidenció la coexistencia de alfa talasemia y anemia por deficiencia de hierro.

Conclusiones: Este estudio demuestra que los hallazgos de una anemia con características hipocrómicas y microcíticas, habiendo descartado el déficit de hierro, sugiere la sospecha de alfa talasemia. La electroforesis de hemoglobina reportada como normal no excluye la condición de alfa talasemia, por lo que es indispensable el estudio molecular confirmatorio.

Palabras clave: anemia, alfa talasemia, microcítica, -3.7 KB, portador silente.

LISTA DE CUADROS Y FIGURAS

Cuadro 1. Distribución según rango de edad de pacientes referidos con sospecha de alfa talasemia en la población atendida en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Saénz Herrera. Enero 2018-enero 2019. N=60.....	38
Cuadro 2. Distribución según provincia de procedencia de los pacientes con sospecha de alfa talasemia en la población atendida en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Saénz Herrera. Enero 2018-enero 2019	38
Cuadro 3. Distribución de pacientes con sospecha de alfa talasemia en la población atendida en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Saénz Herrera, según motivo de referencia. Enero 2018-Enero 2019	39
Cuadro 4. Parámetros hematológicos y su valor medio en pacientes con sospecha de alfa talasemia en la población atendida en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Saénz Herrera. Enero 2018-enero 2019	39
Cuadro 5. Distribución según electroforesis de hemoglobina en pacientes con sospecha de alfa talasemia en la población atendida en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Saénz Herrera. Enero 2018-Enero 2019.	40
Cuadro 6. Parámetros hematológicos y su rango de distribución en los pacientes con sospecha de alfa talasemia en la población atendida en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Saénz Herrera según indicadores hematológicos. Enero 2018-enero 2019.....	40

Cuadro 7. Parámetros del metabolismo de hierro y distribución según rangos de los pacientes con sospecha de alfa talasemia en la población atendida en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Saénz Herrera Enero 2018-Enero 2019.....	41
Cuadro 8. Distribución de pacientes diagnosticados con alfa talasemia en la población atendida en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Saénz Herrera según provincia de residencia. Enero 2018-enero 2019	42
Cuadro 9. Distribución de pacientes diagnosticados con alfa talasemia con presencia de mutación/delección en la población atendida en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Saénz Herrera .Enero 2018-enero 2019.	43
Cuadro 10. Distribución de los pacientes diagnosticados con alfa talasemia según rasgo de cigocidad en la población atendida en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Saénz Herrera .Enero 2018-enero 2019.	43
Cuadro 11. Distribución de pacientes diagnosticados con alfa talasemia según genotipo y fenotipo en la población atendida en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Saénz Herrera. Enero 2018-enero 2019.	44
Cuadro 12. Coexistencia de anemia ferropénica y alfa talasemia en la población atendida en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Saénz Herrera . Enero 2018-enero 2019.	44
Cuadro 13. Morfología de glóbulos rojos y su distribución en los pacientes diagnosticados con alfa talasemia en la población atendida en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Saénz Herrera. Enero 2018-enero 2019.	45
Cuadro 14. Distribución de pacientes diagnosticados con alfa talasemia según genotipo y cigocidad en la población atendida en el Servicio de Hematología del	

Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Saéñz Herrera. Enero 2018-enero 2019.	46
Figura 1. Distribución según edad de pacientes con sospecha de alfa talasemia en la población atendida en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Saéñz Herrera según rango de edad . Enero 2018-enero 2019.	49
Figura 2. Distribución según provincia de procedencia de pacientes con sospecha de alfa talasemia en la población atendida en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Saéñz Herrera según tasa de incidencia por provincia. Enero 2018-enero 2019.	50
Figura 3. Distribución de pacientes con sospecha de alfa talasemia en la población atendida en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Saéñz Herrera, según motivo de referencia. Enero 2018-Enero 2019.	51
Figura 4. Distribución según genotipo de pacientes diagnosticados con alfa talasemia en la población atendida en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Saéñz Herrera .Enero 2018-enero 2019.	52
Figura 5. Distribución según rasgo de cigocidad de los pacientes diagnosticados con alfa talasemia en la población atendida en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Saéñz Herrera .Enero 2018-enero 2019.	53
Figura 6. Distribución según fenotipo de los pacientes diagnosticados con alfa talasemia en la población atendida en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Saéñz Herrera. Enero 2018-enero 2019.	54
Figura 7. Coexistencia de anemia ferropénica y alfa talasemia en la población atendida en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Saéñz Herrera . Enero 2018-enero 2019.....	55
Figura 8. Morfología de glóbulos rojos en los pacientes diagnosticados con alfa talasemia en la población atendida en el Servicio de Hematología del Hospital	

Nacional de Niños Dr. Carlos Saénz Herrera. Enero 2018-enero 2019.
.....56

Figura 9. Diagrama de flujo de la selección de los pacientes del
estudio.....57

LISTA DE ABREVIATURAS

Abreviatura	Significado
DPG	Difosfoglicerato
SEA	Sudeste asiático
MED	Mediterráneo
KB	Kilobases
HbH	Enfermedad de hemoglobina H
VCM	Volumen corpuscular medio
HCM	Hemoglobina corpuscular media
Hb	Hemoglobina
FIL	Filandés
CIHATA	Centro de Investigaciones en Hematología y Trastornos Afines
HNN	Hospital Nacional de Niños
PCR	Reacción en cadena polimerasa
INEC	Instituto Nacional de Estadística y Censos
HPLC	Cromatografía líquida a alta presión
MLPA	Amplificación de sondas dependientes de ligandos múltiples

INTRODUCCIÓN

Hemoglobinas en el feto y en el recién nacido

El hematíe es una célula que presenta importantes diferencias con respecto a otras células del cuerpo. Con una vida media de alrededor de 120 días, la integridad de éste depende de la interacción de tres unidades como lo son la hemoglobina, la membrana eritrocitaria y los elementos solubles intracelulares (enzimas, coenzimas y sustratos del metabolismo de glucosa). Por esta razón la alteración de alguno de estos elementos dará como resultado un acortamiento en su vida media, lo que se conoce como hemólisis. (1)

La hemoglobina es un tetrámero formado por 2 pares de cadenas de globinas y 4 grupos hemo. En su región central, las cuatro cadenas delimitan un espacio para el 2,3 -difosfoglicerato (2,3-DPG) el cual favorece la liberación de oxígeno.

La naturaleza de las cadenas globínicas determina diferentes tipos de hemoglobinas, siendo distintas en las diferentes etapas del desarrollo humano; las hemoglobinas embrionarias son denominadas Gower-1, Gower-2 y Portland; en los embriones entre las 4-8 semanas de gestación las hemoglobinas predominantes son la Gower 1 y 2 las cuales desaparecen hacia el tercer mes de gestación. (1)

La hemoglobina predominante desde la octava semana de gestación en el feto es la hemoglobina fetal, la cual contiene 2 cadenas alfa y 2 cadenas gamma ($\alpha_2\gamma_2$). Hacia el tercer trimestre, esta disminuye gradualmente hasta representar en el nacimiento un 70% y al cabo de los 6 meses disminuye significativamente encontrándose en cantidades residuales menores al 2%. (1)

La hemoglobina predominante en el adulto es la hemoglobina A que tiene 2 cadenas de globinas alfa y 2 cadenas de globinas beta ($\alpha_2\beta_2$) de modo que a partir de los 6-12 meses de edad representa el 98% de la totalidad del contenido hemoglobinítico eritrocitario. Además existe otro tipo de hemoglobina en el adulto

denominada hemoglobina A₂, que contiene 2 cadenas alfa y 2 cadenas delta ($\alpha_2\delta_2$) que se presenta en menor proporción con respecto a la hemoglobina A (cuyo rango es entre 2-3.4%) .(1)

Hemoglobinopatías.

Son alteraciones cuantitativas o cualitativas de la globina, secundarias a mutaciones genéticas, que pueden ser modificaciones estructurales (hemoglobinopatía estructural) o disminución de la síntesis de las cadenas globínicas (talasemias). (2)

Tomando esto en consideración, existen diferentes hemoglobinopatías de acuerdo a la alteración de la síntesis de la cadena de globinas afectada. Entre las hemoglobinopatías más frecuentes encontramos las alfa y beta talasemias.

Alfa Talasemias.

Las alfa talasemias son las enfermedades monogénicas más comunes en el ser humano, representando un 5% de la población mundial, ocurriendo con mayor frecuencia que las beta talasemias. (2)

Las alfa talasemias se caracterizan por un déficit en la producción de las cadenas de globina α de la hemoglobina.

Se hereda como un trastorno autosómico recesivo con un espectro clínico desde curso asintomático (en el caso de portadores silentes) hasta formas más severas de hemólisis y muerte en el periodo neonatal.

Se han identificado más de 100 genotipos de alfa talasemia ampliamente distribuidos a nivel mundial. (2)

Conformación molecular de genes de alfa globina

La α globina comprende 3 genes funcionales: HBA1(α_1), HBA2 (α_2) y HBZ que codifican las cadenas α_1 , α_2 y ζ respectivamente. La alfa talasemia se produce

por mutaciones que afectan a los genes HBA1 y HBA2 (3), estos están situados en la sección 13.3 del brazo corto del cromosoma 16 dando lugar a los 4 alelos de α globina en total (genotipo normal $(\alpha\alpha/\alpha\alpha)$). (3)

Los genes que codifican la alfa globina están duplicados ($\alpha\alpha/\alpha\alpha$) mientras que los genes de las cadenas beta están codificados por un locus simple (β/β). (4)

La alfa talasemia se produce por defectos delecionales que supone la desaparición de un fragmento del gen, siendo la más frecuente la delección -3.7KB que elimina parte del gen HBA1 y del gen HBA2 en el fragmento 3.7, la delección -4.2 con pérdida del fragmento 4.7 que afecta el gen HBA2 y ya otras formas más amplias como --MED, --SEA y --FIL cuya pérdida contempla los genes HBA2 Y HBA1. (5)

Con menor frecuencia las bases moleculares de alfa talasemia están asociadas a mutaciones puntuales o no delecionales que comprometen predominantemente la expresión del gen HBA2 y raramente en el gen HBA1. Estas variantes no delecionales afectan a los procedimientos de transcripción, procesamiento de ARN y traducción, ejemplos de éstas mutaciones son $\alpha^{\text{NcoI}}\alpha$ (muy frecuente en el área del Mediterráneo) y otras como Constant Spring, Icaria, Koya Dora . (5)

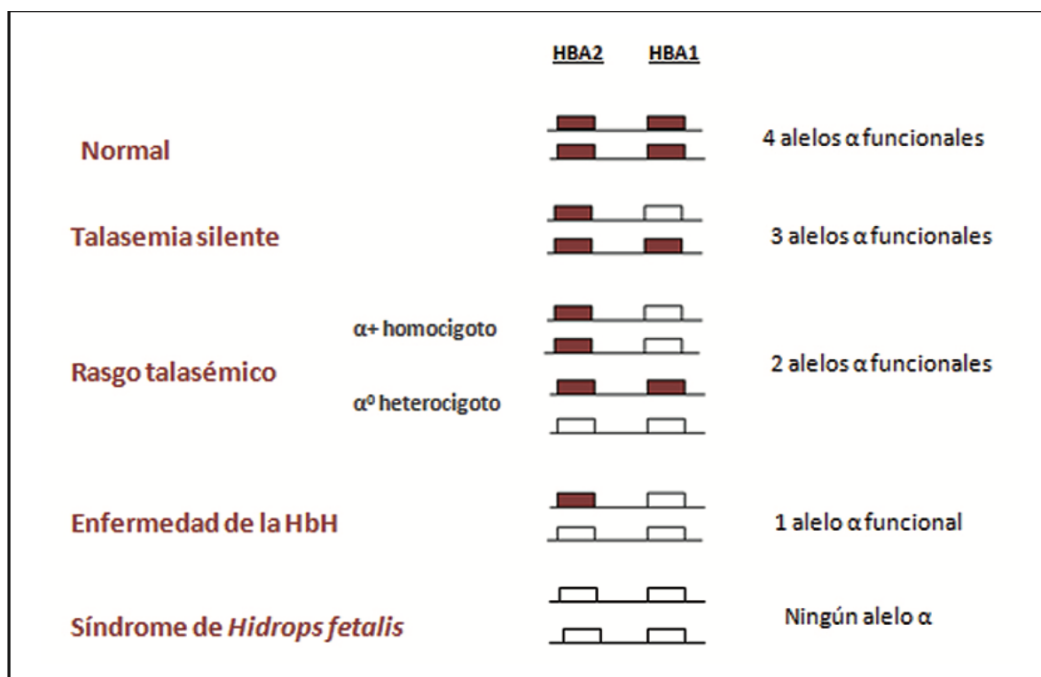
Clasificación según fenotipo de las alfa talasemias.

Los individuos en los cuales se afecte un alelo de los genes de alfa globina se conocen como *portador silente o alfa talasemia silenciosa* (un alelo disfuncional); si existen dos alelos no funcionales del gen se denomina *rasgo α talasémico* (dos alelos disfuncionales) que en cuyo caso si la persona hereda un alelo disfuncional de cada progenitor tendrá una condición homocigota; y si ambos alelos disfuncionales heredados son del mismo progenitor será condición heterocigota. (6) De este modo, la ausencia de 3 alelos ($--/\alpha$) determinará la *enfermedad de Hemoglobina H (HbH)* y en caso de que exista una ausencia total de genes $\alpha(--/--)$ surgirá la condición *llamada síndrome de hidrops fetal* por hemoglobina Bart, que

representa una condición clínica severa donde la ausencia de globinas α estimulará la producción de tetrámeros no funcionales γ_4 formando el complejo hemoglobínico Bart. (6)

En la práctica clínica se utiliza la designación α^+ ó α^0 para hacer una subclasificación según el número de genes afectados, siendo que las α^+ talasemias implican que uno de los alelos de uno o ambos genes está deletado o inactivado por mutaciones (ejemplos $-\alpha/\alpha\alpha$; $-\alpha/-\alpha$) y las α^0 talasemias son aquellas en las cuales ambos alelos del mismo gen son deletados en un mismo cromosoma ($--/\alpha\alpha$) . (7,9)

Fig. 1. Clasificación fenotípica de α talasemia y su relación genotípica.



Fuente: Carrasco, P. López, J. Talasemias Caso Clínico: Paciente con anemia microcítica. Ed Cont Lab Clí. 2014.(18): 19-27.(5)

Por tanto, los fenotipos varían desde formas asintomáticas (genotipos silentes) hasta las formas letales (síndrome de hidrops fetal) y la severidad se determina con

el número de copias no funcionales del gen de α globina que se hayan heredado de cada progenitor. (7)

Epidemiología.

Las alfa talasemias presentan mayor frecuencia de distribución en áreas tropicales y sub tropicales, donde el portador puede tener una frecuencia alta entre un 80-90% en la población.

Las formas clínicas severas de enfermedad de hemoglobina H y hidrops fetal son ampliamente encontradas en el sudeste asiático, área Mediterránea y Oriente Medio. (2)

En las variantes comunes α^0 ($-/\alpha\alpha$) talasemia predomina la mutación -SEA en el sudeste asiático y la mutación -MED en el Mediterráneo, las cuales alcanzan frecuencias de aproximadamente 5%. (8)

Las variantes delecionales $-\alpha$ 3.7 kb son las más comunes, se han reportado frecuencias del 70% y 90% en Melanesia y algunas partes de Nepal, respectivamente. (2)

Por tanto, el flujo migratorio actual, ha hecho que zonas no consideradas de alta prevalencia de la enfermedad pasen a ser sitios con un número creciente de variantes fenotípicas nuevas encontradas en su población y con un mayor diagnóstico entorno a esta patología.

Descripción clínica.

La presentación clínica de la alfa talasemia incluye cuatro condiciones clínicas : portador silente, rasgo alfa talasémico, enfermedad por hemoglobina H y el síndrome de hidrops fetal.

El portador silente es asintomático y cursa con poca o ninguna repercusión clínica además pueden tener un hemograma sin anemia y VCM normal. (8)

El rasgo alfa talasémico presenta anemia microcítica hipocrómica de leve a moderada, usualmente se detecta mediante un hemograma de rutina ya que también cursan asintomáticos. Es frecuente que la presunción diagnóstica en ellos se establezca mediante un chequeo de rutina y su detección sea un hallazgo incidental.

En la enfermedad de hemoglobina H los hallazgos clínicos predominantes son anemia hemolítica, variables porcentajes de HbH, esplenomegalia en algunas ocasiones acompañada de hiperesplenismo, ictericia. Otras complicaciones que se pueden presentar son infecciones, úlceras en las extremidades, cálculos biliares y episodios de anemia hemolítica en respuesta a episodios infecciosos o medicamentos.

La presentación clínica mas severa de la enfermedad es el síndrome de hidrops fetal que implica la ausencia absoluta de genes α globina y su sustitución por tetraméros no funcionales γ_4 (Hb Bart). Los hallazgos clínicos de inicio son anemia intrauterina, al nacer lucen edematosos con pronunciada hepatoesplenomegalia, signos de insuficiencia cardiaca, presentan deformidades esqueléticas y cardiacas. Suelen fallecer en el útero entre las 23-38 semanas de edad gestacional o poco después del nacimiento (8).

Diagnóstico

Hoy en día, el diagnóstico molecular es el único método para la confirmación de alfa talasemia. Los marcadores hematológicos y la electroforesis de hemoglobina pueden brindar datos sugestivos de la condición pero no son confirmatorios.

Los individuos afectados pueden presentar en el hemograma variables grados de anemia, reducción del volumen corpuscular medio (VCM<79 fl) y la hemoglobina corpuscular media (HCM<27 pg) y además conteo de glóbulos rojos en un rango normal o incrementado ($6-7 \times 10^{12}$), dependiendo del número de genes afectados. (8)

Así mismo, la electroforesis de hemoglobina es una importante herramienta que ayuda a orientar el diagnóstico, ya que en las alfa talasemias se puede evidenciar rangos normales de HbA₂ (2-3.3%) o ligeramente disminuidos (8); todo lo anterior brinda las pistas para la sospecha de la enfermedad.

En la actualidad el análisis de ADN contempla metodología molecular que abarca la reacción en cadena multiplex de GAP-polimerasa y MLPA, que son los métodos más utilizados para detección de variantes delecionales. La secuenciación de nueva generación (NGS) se utiliza para mutaciones puntuales o deleciones cortas. (8)

Es importante considerar el cribado poblacional en lugares donde las variantes de alfa talasemia sean prevalentes y se observen casos de anemia hipocrómica microcítica en ausencia de déficit de hierro (9). Cabe mencionar que en Costa Rica el análisis molecular del gen de alfa globina no forma parte en la actualidad del programa de tamizaje neonatal nacional.

Diagnóstico diferencial

Las alfa talasemias podrían confundirse con anemias por deficiencia de hierro, dado que pueden encontrarse disminuidos la hemoglobina, VCM, HCM, pero con la particularidad que el conteo total de eritrocitos, en el caso de las alfa talasemias, se encuentra aumentado (en contraposición con las anemias por deficiencia de hierro). Cabe señalar que los portadores silentes de α^+ talasemias, en particular la deleción $-\alpha^{3.7}$, frecuentemente tienen un hemograma sin el fenotipo clínico típico de alfa talasemia. (8)

Por otra lado, el síndrome de hidrops fetal sin alfa talasemia es una forma de presentación clínica común en una amplia variedad de trastornos fetales y maternos. Los hallazgos que distinguen el síndrome encontrado en la enfermedad por alfa talasemia son la presencia de Hemoglobina Bart y la ausencia de hemoglobina fetal en la electroforesis de Hb. (8)

Es por esto que la correlación entre el análisis hematológico, la electroforesis de hemoglobina y el análisis molecular de los genes de α y β globina mediante secuenciación directa y MLPA son considerados la mejor metodología para el diagnóstico definitivo de hemoglobinopatías causadas por alteración de la síntesis del gen alfa. (8)

Consejo genético.

En las familias con alfa talasemia la principal razón para ofrecer consejo genético es prevenir gestaciones con el síndrome de hidrops fetal, ya que conlleva un alto riesgo de presentar complicaciones maternas y posteriormente muerte neonatal. Cuando ambos padres son portadores α^0 ($--/\alpha\alpha$) el riesgo de que su descendencia presente síndrome de hidrops fetal se estima en un 25% (10), sin embargo es necesario considerar que el asesoramiento genético puede ser más complejo ya que puede verse influenciado no solo por factores genéticos sino ambientales e infecciosos.

El diagnóstico prenatal de Hemoglobina Bart suele ofrecerse a parejas ya conocidas portadoras de α^0 talasemia, tomando gran relevancia en los individuos de origen asiático. En la actualidad, el diagnóstico prenatal y la interrupción de la gestación en los casos detectado de Hb de Bart es el manejo que se brinda a las parejas con riesgo de presentar la enfermedad, lo que inevitablemente conlleva aspectos éticos importantes. (10)

Por tanto, es necesario un conocimiento detallado de la prevalencia de alfa talasemia y su diversidad genética en cada país, ya que solo de esta manera se pueden conocer las variantes delecionales y mutacionales circulantes de la enfermedad, para poder ofrecer un adecuado consejo genético a las parejas en riesgo y poder definir políticas en salud que prevengan a largo plazo las complicaciones en salud de las alfa talasemias.

Contexto clínico y epidemiológico de las alfa talasemias, a nivel internacional.

Está bien establecida la alta prevalencia de esta enfermedad en zonas del oriente, incluyendo Irán donde la prevalencia de portadores de alfa talasemia es alta. A estas zonas se les denomina en la literatura como cinturón de alfa talasemia, por lo que estudios entorno al tema son diversos. (10)

En agosto 2019 se realizó un estudio en la provincia de Mazandaran en Irán, cuyo objetivo era investigar las mutaciones de alfa talasemia en los portadores de anemia hipocrómica microcítica. Se reclutaron un total de 859 sujetos, dentro de los resultados principales se obtuvo 27 tipos de mutaciones en la población, siete variantes mutacionales correspondían al 91.4% de los sujetos del estudio, siendo la delección 3.7 kb la más frecuente mutación con una frecuencia del 49.5% de los casos, seguido de PolyA2 (15.19%), delección -4.2 (8.76%), --MED (5.84%), delección IVSI-5nt (5.49%), Hb Constant Spring (3.62%) y Cd 19 (3.04%). A su vez se informaron siete nuevas variantes mutacionales reportadas por primera vez en este estudio. (9)

Por otra parte, en España entre los años 2009 y 2014, se realizó un estudio titulado “Caracterización de las variantes de alfa globina delecional y no delecional”, que reclutó 1623 pacientes, de los cuales 153 mostraron hemoglobinas anormales y 1470 anemias hipocrómicas microcíticas, obteniendo que el 87.2% tenían alfa talasemia delecional, 11.7% no delecional y 1.1% presentaban variantes simultaneas delecionales y no delecionales. Se presentaron 19 casos de severidad, comprendiendo uno con Hidropesía fetal y 18 casos de enfermedad de HbH. Además, 1200 pacientes con rasgo de alfa talasemia y 160 casos de portadores silentes. La variante mutacional más frecuente encontrada fue la delección 3.7 kb seguido de –SEA y FIL. (11)

Se puede citar a nivel del continente americano el estudio de *Scheps et al* realizado en Argentina en 2015, cuyo propósito era la caracterización de las alfa talasemias mediante técnicas moleculares. Se reclutaron aquellos pacientes con perfil hematológico compatible con alfa talasemia: de 184 sujetos, en 145 encontraron presencia de mutaciones de alta talasemia y, como en otros estudios, las deleciones correspondieron al defecto genético más frecuente, prevaleciendo la mutación 3.7 kb en formas heterocigotas y homocigotas. Para los pacientes con fenotipo α^0 las deleciones encontradas fueron -MED y -CAL/CAMP, estos últimos resultaron frecuentes en pacientes con ascendencia mediterránea y la -SEA en los de origen asiático. Dentro de sus conclusiones destacan que la clave para la detección inicial es una adecuada caracterización de los pacientes mediante una minuciosa recolección de los datos tanto clínicos como hematológicos. (6).

Contexto clínico y epidemiológico de las alfa talasemias, a nivel nacional.

En el ámbito nacional, en el 2008 se llevó a cabo por parte de *G. Abarca et al* (12) un estudio de hemoglobinas anormales en la población de neonatos de Costa Rica en el periodo comprendido entre octubre 2005 y octubre 2006, con el fin de establecer la incidencia de las diferentes hemoglobinopatías. Se hizo un análisis de 70 943 muestras de sangre total en papel de filtro provenientes de recién nacidos ingresadas al laboratorio de tamizaje neonatal, este estudio se limitó a defectos con Hb S y beta talasemias.

Se detectaron 897 casos con alguna variante de hemoglobina para una frecuencia de 1/79. Geográficamente, el mayor porcentaje de casos fue de San José y un 15% de las muestras fueron de niños con padres de procedencia extranjera. Se demostró además que la población neonatal costarricense exhibe dos importantes mutaciones en su molécula de hemoglobina, presentando características fenotípicas típicas de hemoglobina S y hemoglobina C en mayor proporción y unos pocos casos para hemoglobina D. Cabe destacar que las alfa talasemias no fueron objeto de evaluación en este estudio. (12)

Se realizó un estudio retrospectivo por *M. Solano et al* (13) con el propósito de describir la frecuencia de los principales patrones electroforéticos de hemoglobina analizados en el CIHATA (Centro de Investigaciones en Hematología y Trastornos Afines) durante el periodo 2011 -2013. Se analizaron 2345 muestras provenientes de sangre obtenida del talón entre el 4 y 7 día de nacimiento de neonatos procedentes de distintas zonas del país y se obtuvo que la hemoglobinopatía más frecuente correspondió al patrón Hb AA₂ compatible con beta talasemia menor y el segundo fue el AS en cuyo caso tenían un alelo portador de Hb S.

Además, se cuenta con reportes de casos de la población pediátrica; estudios como los de *W. Cartín et al* reportan el primer paciente con herencia conjunta de α^+ talasemia y portador de hemoglobina S. (4)

Para el año 2020, *M. Calderón y W. Cartín et al* reportan el primer caso en Costa Rica de dos hermanos con enfermedad de hemoglobina H cuyo análisis molecular del gen de alfa globina detectó tanto la delección Sudeste Asiático como la mutación para hemoglobina Constant Spring, siendo diagnosticados como dobles heterocigotos por alfa talasemia. (7).

Los autores de estas publicaciones concuerdan que, aunque Costa Rica no posee una alta frecuencia de alfa talasemias comparado con otras zonas como Sudeste de Asia, Oriente Medio y Mediterráneo, existe un flujo continuo de migración lo cual favorece que aparezcan genotipos talasémicos poco frecuentes en la población. (7)

Este estudio es el primer reporte epidemiológico de alfa talasemias y su distribución a nivel de la población costarricense.

JUSTIFICACIÓN

Por publicaciones como las mencionadas anteriormente surge la necesidad de tener un estudio que brinde información sobre la frecuencia y características de las alfa talasemias a nivel nacional en la población pediátrica costarricense, ya que hasta la fecha no se dispone de datos actualizados que puedan ofrecer una perspectiva real de esta condición. Si bien las más altas prevalencias se describen en áreas del Sudeste Asiático y Mediterráneo, Costa Rica no es un país endémico para alfa talasemias, se debe considerar que es una zona de alto flujo migratorio que puede incidir en la presentación de nuevas combinaciones de hemoglobinopatías.

El Hospital Nacional de Niños es el único centro de referencia de la población pediátrica a nivel del país, por lo que se espera mediante esta investigación brindar un aporte a nivel institucional con el que se puedan elaborar protocolos para la sospecha de alfa talasemia desde los primeros niveles de atención, abordaje y diagnóstico desde los hospitales terciarios, y detectar los individuos con predisposición a heredar a su descendencia formas graves de la enfermedad, para poder ofrecerles consejo genético.

OBJETIVO GENERAL

1. Describir las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con alfa talasemia atendidos en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera” durante el periodo del 1° de enero 2018 al 31 de enero 2019.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Identificar los datos sociodemográficos de la población en estudio.
2. Registrar la existencia de antecedentes heredo familiares de talasemia en la población en estudio.
3. Identificar los fenotipos de los pacientes con alfa talasemias en la población pediátrica del Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera.
4. Determinar el genotipo según el estudio molecular de los pacientes con alfa talasemia en la población pediátrica del Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera.

Se analizarán datos de pacientes con sospecha de alfa talasemia y posteriormente se brindará información de los casos confirmados de la enfermedad.

PACIENTES Y MÉTODOS

1. Diseño del estudio.

Estudio de tipo observacional, descriptivo, retrospectivo y transversal desarrollado con pacientes referidos al Servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera para evaluación ante sospecha de alfa talasemia en el periodo comprendido entre enero del 2018 y enero del 2019. Este estudio cuenta con la aprobación del comité de ética del HNN cuyo código es CEC-HNN-022-2020.

Se consideraron criterios de sospecha de alfa talasemia la presencia de microcitosis (VCM <75 fl), hipocromía (HCM < 25 pg) y electroforesis de hemoglobina con patrón de distribución HbA2 en rango normal o discretamente disminuida (rango 2-3.3%).

2. Criterios de inclusión

- Rango de edad: De 0 meses a 12 años y 11 meses al momento del estudio.
- Género: sin distinción.
- Etnia: sin distinción.
- Pruebas de laboratorio y Gabinete: contar con un hemograma de referencia inicial.
- Tener electroforesis de hemoglobina y el estudio molecular de alfa talasemia realizado en el laboratorio de Estudios Especializados e Investigación del HNN.
- Ser atendidos en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Saénz Herrera durante el periodo del 1 de enero 2018 al 31 de enero 2019

3. Criterios de exclusión

- Pacientes cuyas variables a estudiar no se encuentren en el expediente, más allá de un 30%.
- Pacientes que no cuenten con estudio molecular para alfa talasemia.

-Pacientes con diagnóstico de alfa talasemia fuera del periodo de estudio

4. Fuentes y recopilación de los datos

Se utilizó un formulario para la recopilación de los datos el cual fue previamente validado por el comité de Bioética local, los datos se obtuvieron de la revisión de los expedientes clínicos de los pacientes.

5. Procesamiento de muestras

El análisis molecular consiste en la identificación de 21 de las mutaciones / deleciones más frecuentes del gen de α globina basado en amplificación por PCR e hibridación inversa (ViennaLab labor-diagnostikaGmbH, Viena, Austria), previa extracción del ADN genómico a partir de leucocitos de sangre periférica.

Se debe aclarar que para el presente protocolo no se realizó ningún estudio de laboratorio o gabinete ni ninguna metodología intervencionista, ya que el resultado molecular se obtuvo mediante la revisión del expediente clínico del paciente.

5. Procesamiento de datos

Posterior al llenado de los formularios los datos fueron ingresados en un formulario diseñado en Microsoft Excel para su posterior análisis.

ANÁLISIS DE DATOS

Se realizó revisión de expedientes clínicos, expedientes electrónicos y registros de laboratorio de pacientes referidos al Servicio de Hematología para completar estudios por presentar anemia hipocrómica microcítica con poca respuesta terapéutica al hierro oral, durante el periodo de enero 2018 a enero 2019, resultando 70 pacientes. Posteriormente al realizar la aplicación de los criterios de inclusión necesarios para el estudio se excluyeron 10 casos por presentar un faltante mayor del 30% de las variables a estudiar. Se analizaron 60 pacientes contemplados bajo la sospecha de alfa talasemia (considerando sospecha la presencia de microcitosis un VCM <75 fl e hipocromía un HCM < 25 pg en los glóbulos rojos y electroforesis de hemoglobina con patrón de distribución HbA2 en rango normal o discretamente disminuida (rango 2-3.3%)) (8); a estos pacientes posteriormente se les efectuó estudio molecular, obteniendo un total de 44 pacientes con alfa talasemia confirmados por estudio molecular. Es por esta razón que el estudio contempla tanto el análisis de pacientes referidos por sospecha de alfa talasemia (60 pacientes) y pacientes confirmados con ésta condición (44 pacientes). Se utilizó una hoja de recolección de datos en formato de programa Excel.

Para el análisis de datos se estimó las frecuencias y porcentajes para las variables cualitativas y la determinación de la media para las variables cuantitativas con el cálculo de la desviación estándar como medida de dispersión.

La determinación de frecuencias se realizó para la distribución según sexo, edad categorizada al momento del diagnóstico, provincia de residencia, motivo de referencia y parámetros hematológicos. La estimación de medias y desviaciones estándar se realizó para el conteo de glóbulos rojos al momento del diagnóstico, la hemoglobina, el volumen corpuscular medio y hemoglobina corpuscular media, así como también para los parámetros de evaluación del metabolismo de hierro y fracciones de hemoglobina evaluadas mediante electroforesis de hemoglobina. Para los pacientes con estudio molecular y diagnóstico confirmado de alfa

talasemia se procedió a asignar las frecuencias de los defectos genéticos encontrados.

Para la evaluación de la distribución poblacional se estimó la tasa de incidencia acumulada según la provincia de residencia por cada 100 000 niños menores de 13 años tomando como denominador la población de este grupo de edad según las proyecciones oficiales del Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INEC) disponibles en el sitio oficial de la institución(14) para el 2018. La estimación del grupo de menores de 13 años al contar con determinaciones quinquenales dadas por el INEC, se determinó por medio de la extrapolación por medio de la estimación de Karup-King-Newton.

Todos los análisis fueron desarrollados por medio de Stata 15.1 (Stata Corp, 2019 Texas, USA).

ASPECTOS ÉTICOS

El estudio fue aprobado por el Comité Ético Científico del HNN con el código CEC-HNN-022-2020 (se adjunta nota de aprobación, COM-I: Anexo 1). Corresponde a un estudio retrospectivo sobre la caracterización clínica y epidemiológica de los pacientes con alfa talasemia atendidos en el Servicio de Hematología. Se respetaron todos los principios bioéticos estipulados en el informe de Belmont, como dictan las Buenas Prácticas Clínicas y se cumple lo que dicta la Ley 9234 “Reguladora de la investigación biomédica” y su reglamento en Costa Rica.

CONSIDERACIONES BIOÉTICAS

- *Principio de autonomía:* Se respetará el principio de autonomía de los pacientes. Dado las características del estudio observacional donde no existe intervenciones en los pacientes, se solicitó previo a la realización del estudio al Comité Ético Científico del HNN la exención para la utilización de un consentimiento informado. La autonomía expresa la capacidad que tiene cada paciente para darse normas o reglas a si mismo sin influencia de presiones externas o internas.
- *Principio de justicia:* Se refiere al trato equitativo del paciente, con la finalidad de disminuir situaciones de desigualdad. En el estudio se incluirán todos los pacientes evaluados en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional de niños independientemente de estatus socioeconómico, ideológico, sexo o etnia siempre y cuando estos no cumplan los criterios de exclusión establecidos.
- *Principio de beneficencia:* Este principio corresponde a la obligación que tenemos como investigadores y cómo médicos a actuar en beneficio de nuestros pacientes, promoviendo sus intereses y suprimiendo prejuicios. Se procura con este estudio determinar información que traerá beneficio al paciente y a futuros pacientes con

la misma patología. El paciente no se ve beneficiado directamente por la investigación, pero tampoco se le hará un daño con fines investigativos.

- *Principio de no maleficencia:* Este principio corresponde a abstenerse de realizar acciones que puedan causar daño o perjudicar a los pacientes. En este estudio no se realiza ningún tipo de intervención a la población. La participación en la investigación acarrea un riesgo menor al mínimo ya no se hará daño a los participantes con fines investigativos. Al realizar la revisión de los expedientes clínicos se rompe la confidencialidad del expediente por lo que contempla un riesgo, sin embargo, se resguarda la información mediante utilización de códigos asignados a los participantes y además solo el investigador principal tiene acceso a los datos obtenidos de los expedientes.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Esta investigación no contó con medios de financiamiento externo y no representó gastos adicionales para la institución Caja Costarricense del Seguro Social (CCSS) ni para el Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera” dado que consistía únicamente en una revisión de expedientes clínicos/electrónicos y registros de laboratorio y gabinete. Los gastos de papelería, impresión, así como los de presentación de resultados fueron cubiertos en su totalidad por los investigadores.

RESULTADOS

Un total de 60 pacientes con sospecha de alfa talasemia fueron reclutados. La edad media de referencia al Servicio de Hematología por sospecha de alfa talasemia fue de 4.5 años (con un rango de edad de 0 meses a 12.0 años) . La distribución según sexo de casos sospechosos fue de 55.0% (33/60) para el sexo masculino y un 45.0% (27/60) para el sexo femenino. Según grupo etáreo, se demostró que el grupo de edad con mayor frecuencia de presentación fue de 0 - 5 años de edad con un 71.6% (43/60) de los casos, seguido del grupo de 6-10 años edad con 23.3% (14/60) y por último los mayores de 11 años con 5% (3/60) de los casos. (ver Cuadro 1).

Al evaluar la distribución de casos sospechosos según zona de procedencia se encontró que la provincia con mayor frecuencia de casos fue San José con 33.3%(20/60), seguido de Puntarenas en el 15.0%(9/60) y Limón en el 18.3%(11/60). Al realizar el análisis mediante la tasa de incidencia por provincia durante el periodo en estudio, se constata que las mayores tasas fueron reportadas para la provincia de Limón con 10.8 casos por cada 100000 habitantes menores de 13 años, Guanacaste y Puntarenas representaron el segundo y tercer lugar con 8.5 casos por cada 100000 habitantes respectivamente, San José presentó una tasa de incidencia de 7.1 casos , Heredia, Alajuela y Cartago reportaron tasas de incidencia de 5.2 , 3.1 y 2.0 casos por 100000 habitantes menores de 13 años respectivamente. (ver Cuadro 2)

Al analizar los motivos de referencia, se encontró que la anemia hipocrómica microcítica representó el 36.7% de los casos (22/60) siendo el motivo más frecuente de derivación al Servicio de Hematología en el periodo de estudio, seguido de la anemia con pobre respuesta al tratamiento en el 28.3% de los casos (17/60), y por último otros motivos de referencia (como anemia en estudio, anemia y trombocitosis) que corresponden al 18.3% de la población estudiada. (ver Cuadro 3)

Según los parámetros hematológicos iniciales, la media obtenida para los glóbulos rojos al momento de referencia fue de $5.07 \times 10^6/\mu\text{L}$ (DE 0.69), además de un promedio de hemoglobina de 10.8 g/dl (DE:1.1), volumen corpuscular medio con una media de 65.7 fl (DE:7.0) y hemoglobina corpuscular de 21.9 g/dl (DE:3.5) para la población del estudio. (ver Cuadro 4)

El valor medio de las fracciones de hemoglobina determinadas por electroforesis capilar para los casos sospechosos fue para la HbA un 96.4% (DE:4.2), HbA2 un 2.4% (DE:0.5) y HbF una media de 0.3% (DE:0.6) para los sujetos del estudio. (ver Cuadro 5)

Para los rangos de distribución de los parámetros del hemograma inicial de los pacientes derivados por sospecha de alfa talasemia, se obtuvo que en el 76.7% (46/60) de los casos el conteo de glóbulos rojos totales fue hasta un máximo de $5.500.000 (10^6 \times \mu\text{L})$, el rango de hemoglobina oscilaba entre 10 a 10.9 g/dl (23/60) en el 38.3% de los casos. En relación con el VMC se demostró que el 90.0% de los pacientes presentaron un valor menor o igual a 75 fl y una HCM menor o igual a 24 pg/dl en el 75.0% de los casos, determinando así microcitosis e hipocromía respectivamente. (ver Cuadro 6)

La anemia por deficiencia de hierro fue valorada en los pacientes con sospecha inicial de alfa talasemia mediante la obtención de parámetros de evaluación del metabolismo del hierro. Se consideró como anemia carencial que tuvieran valores como lo establece la literatura (15) de hierro sérico menor de 50 ug/dl, capacidad total de fijación superior a 255 ug/dl e índice saturación de transferrina inferior al 20%. Se identificó que en el 21.7% (13/60) de los casos sospechosos de alfa talasemia presentaron anemia ferropénica. (ver Cuadro 7)

De los 60 pacientes reclutados como sospecha inicial de alfa talasemia (considerando sospecha como la presencia de hipocromía y microcitosis de glóbulos rojos y electroforesis de hemoglobina dentro de rangos esperados), solo el 73.3% (44/60) de los casos presentaba la condición de alfa talasemia confirmada mediante el estudio molecular y en un 26.6% (16/60) no se logró establecer el diagnóstico de alfa talasemia.

La edad media de diagnóstico de alfa talasemia fue de 4.9 años con un rango de edad de 0 meses a 12.0 años. La distribución según sexo fue 52.3% (23/44) para el sexo femenino y 47.8% (21/44) para el sexo masculino.

En cuanto al antecedente de familiares con hemoglobinopatía se reportó la presencia en la historia clínica de éste hallazgo en un 36.3% (16/44) de los niños confirmados por alfa talasemia.

La mayoría de casos con diagnóstico de alfa talasemia provenían de la provincia de San José en un 29.5% (13/44), seguido de la zona de Limón en 15.9% (7/44) y en menor porcentaje de Alajuela, Guanacaste y Puntarenas con un 13.6% respectivamente. Al realizar el análisis por tasas de incidencia acumulada, las más elevadas se presentaron en las zonas costeras como Guanacaste con 7.3 casos por cada 100000 habitante menores de 13 años y Limón con 6.9 casos por cada 100000 habitantes en menores de 13 años para el periodo en estudio. (Cuadro 8) Según el tipo de defecto genético se determinó que la delección -3,7 KB fue la más frecuente representando el 77.2% (34/44) de los casos, seguido de la delección SEA en el 15.9%(7/44) de los sujetos del estudio. (Cuadro 9)

De los 44 pacientes con defectos moleculares confirmados para el gen de alfa globina se demostró que la distribución según rasgo de cigocidad fue equitativa tanto para los heterocigotos y homocigotos contemplando un 47.7% (21/44) de los casos respectivamente; además, se encontró que en el 4.5% (2/44) la condición fue de doble heterocigoto. (Cuadro 10)

El fenotipo más frecuente de los pacientes con alfa talasemia fue el portador silente en el 77.2% (34/44), seguido del rasgo alfa talasémico en 15.9% (7/44) y la enfermedad por hemoglobina H en el 6.8% (3/44) de los sujetos. No se reportaron casos de síndrome de hidrops fetal en el periodo evaluado. (Cuadro 11)

La coexistencia de alfa talasemia y anemia ferropénica se determinó en el 9.0% (4/44) de los sujetos del estudio. (Cuadro 12)

Según el análisis de los parámetros hematológicos de los pacientes con alfa talasemia, la media obtenida para los glóbulos rojos al momento del diagnóstico fue de $5.22 \times 10^6/\mu\text{L}$ (DE 0.68), además de un promedio de hemoglobina de 10.4 g/dl

(DE:0.93), VCM con una media de 65.3 fl (DE:5.98) y HCM de 21.4 g/dl (DE:3.35) para la población del estudio. (ver Cuadro 13)

Se demostró que el 84.1% (37/44) de los casos presentaban una morfología de glóbulos rojos caracterizada por la hipocromía y microcitosiis y el 15.9% (7/44) no mostraban alteraciones morfológicas. (ver Cuadro 14)

DISCUSIÓN

Este protocolo es un estudio observacional descriptivo, cuyo objetivo es conocer las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con alfa talasemia, mediante un estudio retrospectivo de revisión de expedientes y descripción de las variables encontradas.

Se incluyeron un total de 60 pacientes con la sospecha inicial de alfa talasemia. Se consideró como sospecha de alfa talasemia a todo aquel paciente referido al Servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños con diagnóstico de anemia y que a la vez desde el punto de vista morfológico presentara microcitosis, definido con un VCM <75 fl e hipocromía, con un HCM < 25 pg en los glóbulos rojos; además de un estudio de electroforesis de hemoglobina con porcentajes de distribución dentro del rango esperado, con una HbA₂ normal o discretamente disminuida (rango 2-3.3%). (8)

Los resultados mostraron una distribución por sexo del 55% para el sexo masculino y 45% sexo femenino en los casos sospechosos, lo cual coincide con estudios previos como el S. Mettananda et al en 2020 (16), en el cual se evaluó la presencia de etiología ferropénica y talasémica en los niños con anemia hipocrómica microcítica: del total de 104 niños evaluados el 60.5% fueron del sexo masculino y 39.5% del sexo femenino.

Los menores de 5 años de edad representaron un total de 71.6% de los casos sospechosos de alfa talasemia, los cuales fueron referidos al Servicio de Hematología por presentar anemia hipocrómica microcítica; este dato demuestra que la mayor prevalencia de anemia es en éste grupo etáreo, como lo descrito en la literatura donde se ha reportado prevalencias de hasta un 47.4%.(17).

La prevalencia elevada de anemia en el grupo de menores de 5 años, apoya y fundamenta las estrategias realizadas en la actualidad por entidades como la Caja Costarricense de Seguro Social, mediante la implementación de programas de atención dirigidos al pesquisaje de anemia en niños(as) en edad preescolar (18),

que representan un grupo poblacional de riesgo importante. Así es como los Equipos Básicos de Atención en Salud (EBAIS) y las distintas áreas de salud, conforman el primer eslabón para la detección de casos sospechosos de alfa talasemia por medio de la detección de anemias hipocrómicas microcíticas. Éstos programas institucionales representan una herramienta muy importante, entorno al tema de detección temprana de alfa talasemias en la población pediátrica costarricense. Este estudio da conocer los índices hemáticos sugestivos de la enfermedad , brinda a los médicos las bases para la sospecha inicial de alfa talasemia desde los primeros niveles de atención, todo lo anterior con el objetivo de realizar a la mayor brevedad una derivación y diagnóstico temprano.

Las hemoglobinopatías según la literatura representan condiciones cuya frecuencia de presentación es mayor en zonas costeras, así como en población afrodescendiente.(12) En el presente estudio, se evidenció que la provincia con mayor tasa de incidencia de casos sospechosos fue la provincia de Limón con 10.8 casos nuevos por cada 100,000 habitantes menores de 13 años y para casos confirmados fue la provincia de Guanacaste con 7.3 casos nuevos por cada 100,000 habitantes menores de 13 años. Lo anterior se apoya con lo descrito en estudios nacionales donde señalan que las hemoglobinopatías se observan con mayor frecuencia en poblaciones costeras calculándose frecuencias que oscilan entre 6.1% y 18% (12). En Costa Rica, la población afrodescendiente representa un 1.05% de la población total costarricense con mayor distribución en las provincias de Limón, Guanacaste y San José.(7)

Las costas son sitios de flujo migratorio constante con mayor posibilidad de mezclas étnicas (19), lo que pueden incidir en la frecuencia de distribución de las talasemias a nivel nacional, como lo reflejan los datos de este estudio, presentando la mayoría de casos nuevos en las provincias de Guanacaste, Limón y Puntarenas.

Una vez agrupados los motivos de referencia de los pacientes con sospecha de alfa talasemia derivados al Servicio de Hematología del HNN, se obtuvo que el

principal motivo de envío de ésta población fue la anemia hipocrómica microcítica en el 36.7% de los casos, y en segundo lugar la anemia con pobre respuesta al tratamiento con hierro. Tomando en consideración lo anterior, es importante establecer un diagnóstico diferencial que incluya las alfa talasemias en aquellos pacientes que se presenten a la consulta con una anemia de características hipocrómicas microcíticas y refractarios al tratamiento con hierro oral supervisado y a dosis óptimas. Lo anterior, guiado bajo una anamnesis adecuada (no olvidando los antecedentes de herencia familiar) y un examen físico completo; dando oportunidad a la derivación temprana a un especialista y el por ende el diagnóstico temprano de alfa talasemia.

A los 60 casos sospechosos de talasemia se les realizó la confirmación mediante el estudio molecular que consistió en la identificación de 21 mutaciones/ deleciones más frecuentes del gen de α globina basado en amplificación por PCR e hibridación inversa (4). Mediante ésta metodología se confirmó que el 73.3% de los niños sospechosos (44/60) presentaba la condición de alfa talasemia; mientras que los 16 pacientes restantes no se logró determinar la etiología de su condición. Esto puede deberse a que en el período de estudio, no se contaba con otras metodologías que ahora están disponibles en el HNN (ejemplo MPLA) , aunado que la metodología de amplificación por PCR e hibridación inversa aplicada contempla un número establecido de 21 defectos genéticos, un aspecto importante tomando en consideración la descripción de más de 100 genotipos distintos a nivel global de alfa talasemia. (10)

Se obtuvo una edad promedio al diagnóstico de 4.9 años y en la distribución por sexo predominaron las mujeres en un 52.3%. A nivel mundial estudios publicados sobre alfa talasemia en niños documentan edades promedio al diagnóstico de 6 y 9.5 años (20,21), en cuyo caso son valores superiores a los encontrados en el presente estudio. Por otro lado, los datos obtenidos en cuanto a distribución por sexo son comparables con lo descrito a nivel internacional (20,21).

La menor edad diagnóstica obtenida en nuestro estudio , refleja el impacto de los programas institucionales que se brindan a la población preescolar(18), mediante lineamientos de tamizaje de anemias, con el envío de hemogramas desde los 6 meses de edad hasta la edad escolar de forma anual , lo cual brinda la oportunidad no solo para captación de casos de anemia ferropénica, sino también facilita el pesquisaje de otros tipos de anemias distintas a la carencial , permitiendo así la derivación temprana a un tercer nivel de atención y con ello brindar un diagnóstico de la enfermedad a edades inferiores a lo reportado en la literatura.

El patrón de herencia mendeliana es un aspecto muy importante en la presentación y distribución de las enfermedades genéticas, siendo que las alfa talasemias consisten en enfermedades genéticas de herencia autosómica recesiva(22), donde es necesario dos copias de la mutación del gen para producir la enfermedad en cuestión. La existencia de antecedente de hemoglobinopatía en familiares se reportó en el 36.3% de los niños confirmados con alfa talasemia del estudio, en comparación con otros estudios efectuados en población pediátrica (16) con reportes de un 4.8% de antecedente heredofamiliar en la historia clínica. La existencia de antecedentes familiares en la población no justifica el total de los casos detectados, pero esto puede deberse por dos razones; uno el patrón de herencia de la enfermedad autosómica recesiva que puede presentar una distribución aleatoria entre las familias y dos en los casos que exista el estador de portador silente o rasgo talasémico el curso clínico no suele generar ningún problema de salud significativo lo cual impide pesquisaje de personas con la condición en la familia y menor registro de casos en las familias.

Sin embargo existe mayor reporte de antecedentes familiares en nuestro país comparado con otros lugares, lo cual puede correlacionarse con la mayor detección de casos en la actualidad en nuestro país en niños por medio de los programas institucionales ya mencionados (18); además existe mayor investigación emergente entorno al tema(4,7), que hace que se cuente con mayor conocimiento de la enfermedad y con ello se busque de forma mas dirigida el antecedente en las familias.

Los niveles de hemoglobina encontrados en la población en estudio evidenciaban un promedio de hemoglobina de 10.4 g/dl con un rango de 8.9 -13.5 g/dl, lo que se correlaciona con la literatura donde se describe que los fenotipos clínicos de la mayoría de las personas portadoras de alfa talasemia son anemias de tipo leve-moderada, cursando asintomáticos y en los cuales no se logra sospechar su condición hasta la realización de un hemograma de rutina ya que carecen de manifestaciones clínicas. (8)

Los defectos genéticos de las alfa talasemias son con mayor frecuencia resultado de defectos delecionales de uno o ambos genes del cromosoma, ocasionalmente se deben a defectos mutacionales también conocidos como variantes no delecionales (10). En nuestro estudio se evidenció que los 44 casos de α talasemia confirmados mediante estudio molecular, el 95.5% eran representados por deleciones de genes α y un 4.5% por variante no delecional, éstos valores reportados comparten similitudes con los obtenidos en estudios internacionales, como en España (23) donde se obtienen cifras de hasta un 92,3% de alfa talasemia delecional frente a 7.7% de variante no delecional, mismo patrón de distribución encontrado en zonas del Oriente Medio (9,24).

Los porcentajes alcanzados son similares a las encontradas en Oriente Medio en los casos delecionales pero con una ligera discrepancia en las variantes no delecionales donde en estas zonas se reportan mayores porcentajes de presentación, lo cual puede deberse a que dichos estudios internacionales se realizaron en áreas de alta prevalencia de la enfermedad, que además poseen una amplia gama de genotipos por mayores mezclas de etnias, mayor tránsito migratorio y mayor prevalencia de portadores de alfa talasemia en comparación a nuestro país.

La deleción -3.7 KB fue el genotipo más frecuente encontrado agrupando un 77.2% de los casos, es el defecto genético más comúnmente evidenciado en los distintos estudios tanto en Oriente Medio (9,24) como en estudios realizados a nivel del

continente americano (6). Se reporta una amplia distribución a nivel mundial, siendo la más frecuente variante delecional en muchos grupos poblacionales (25). La segunda variante delecional es la Sudeste Asiático (SEA), que se presenta en niños con descendencia asiática. Estos datos son de suma importancia ya que hasta la realización de este estudio, no se contaba con la descripción de las deleciones más frecuentes en Costa Rica para alfa talasemia.

Costa Rica no es considerada una zona endémica de alfa talasemia, pero su conformación poblacional en los últimos años ha cambiado debido a que se ha convertido en un país con alta migración, alcanzando reportes de hasta un 9.0% de personas migrantes residentes en el país y de éstos cerca del 0.2% es representado por población de origen chino (7). Es así como la frecuencia de presentación de otros tipos delecionales distintos a la variante delecional -3.7 KB, es cada vez más común de encontrar en nuestra población.

Por otro lado las variantes de tipo mutacionales correspondieron al 4.5% de los casos donde se evidenciaron 2 casos doble heterocigoto para hemoglobina Constant Spring (muy común en países asiáticos) y SEA, siendo el primer caso reportado a nivel nacional en el estudio de M. Calderón et al (7) correspondiendo al genotipo ($--_{SEA}/\alpha\alpha^{CS}$). Los datos del estudio difieren por mucho de las frecuencias de presentación de las variantes no delecionales en otras zonas del mundo como Irán (9) y Turquía (24), que reportan 32.7% y 30.6% de casos respectivamente, esta diferencia puede deberse a que son zonas geográficas con especial concentración de alfa talasemia distribuidas en el Mediterráneo y regiones del Sudeste Asiático donde se encuentran portadores hasta en un 40% de la población. (24)

Para el presente estudio no se reportaron otras mutaciones como --MED (frecuente en individuos de ascendencia mediterránea) ni $\alpha 2$ polyA1, las cuales alcanzan reportes de hasta el 17.9% y 6.3% respectivamente en países como Turquía. (24)

Según lo descrito en la literatura cuando se detectan variantes de hemoglobina en las alfa talasemias, por lo general se debe a genotipos homocigotos o dobles heterocigotos para mutaciones y deleciones del gen de alfa globina (7), pero en este estudio se reportó una distribución muy similar en los tipos de cigocidad (47.7% para heterocigoto y 47.7% para homocigoto), siendo un aspecto particular la distribución encontrada y la gran representatividad de casos de la condición heterocigoto. Este es un hallazgo de la epidemiología de Costa Rica, que hasta la fecha se desconocía.

En los pacientes con alfa talasemia, la presentación clínica más evidente y de mayor severidad va a estar condicionada cuando se ven afectados 2 alelos del mismo cromosoma (α^0). En el presente estudio, el tipo más frecuente según el número de alelos afectados fue α^+ (pérdida de un solo alelo), por lo que cabe esperar que el 77.2% de la población estudiada no cursara con una presentación clínica evidente, más que los hallazgos del hemograma o la refractariedad al tratamiento con hierro.

El fenotipo más frecuente fue el portador silente de alfa talasemia en el 77.2% de los casos, cifras que coinciden con otros estudios en América donde el portador silente por deleción -3.7 KB es el hallazgo fenotípico mas frecuente (6) y en zonas de alta frecuencia como en Oriente también es una presentación clínica que lidera dentro de la población. (9)

La importancia de la presentación fenotípica encontrada en la población en estudio radica en que el portador silente cursa asintomático y los hallazgos en el hemograma de encontrarse suelen ser 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 con hierro oral innecesaria, y esto conlleve un retraso en la derivación temprana a un especialista.

Uno de los diagnósticos diferenciales de las alfa talasemias por su forma de presentación en los parámetros hematológicos encontrados es la anemia por

deficiencia de hierro, siendo la anemia carencial la causa más común (26). Debido a lo anterior surgió la necesidad de verificar si existía coexistencia entre alfa talasemia y anemia por carencia de hierro en la población en estudio. Se logró evidenciar una coexistencia de alfa talasemia y anemia ferropénica en 9% (4/44) datos similares a otros estudios(16) donde encontraron en su población un 6.7% de coexistencia entre éstas dos entidades.

Éstos datos resultan de gran relevancia clínica, ya que los pacientes con alfa talasemia no están exentos de tener anemia por deficiencia de hierro y esta coexistencia puede hacer más evidente el descenso en los parámetros hematológicos y acompañarse de poca respuesta a la terapia con hierro. Ante este panorama clínico se debe sospechar una patología subyacente, como alfa talasemia, y derivar al Servicio de Hematología para realizar el estudio molecular confirmatorio.

Son numerosos los estudios que exponen la frecuencia de la presentación de la alfa talasemia en el hemograma con eritrocitosis, acompañada de hipocromía y microcitosis como características indicativas de sospecha de talasemia (9,24,27). Para la población analizada se obtuvo una media de glóbulo rojo en 5,22 ($\times 10^6/\mu\text{L}$), VCM 65.3 fl y HCM en 21.4 pg, lo que se correlaciona con lo expuesto en la literatura y en estudios previos (6) donde sugieren que las alfa talasemias presentan perfiles hematológicos definidos con recuento de glóbulos rojos mayor o igual a $4.5 \times 10^6/\text{mm}^3$, así como VCM menor a 80 fl y HCM menor a 27 pg.

Cabe destacar, que el 84.1% de los casos confirmados de alfa talasemia presentaron en el hemograma inicial morfología de glóbulo rojo hipocrómica microcítica, siendo todos los parámetros anteriores elementos importantes para consideración por parte de los médicos en el proceso de evaluación de éstos pacientes. Estos hallazgos no son iguales para todas las fenotipos de la enfermedad, ya que las variantes de tipo no delecional tienen niveles más bajos de VCM y HCM que las variantes delecionales. (25,28)

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 microcitosis e hipocromía en un paciente refractario al hierro) debe sentar la sospecha inicial de alfa talasemia con el fin de realizar una derivación temprana y posteriormente abordaje oportuno de esta enfermedad.

Finalmente, el movimiento migratorio actual por turistas y residentes, hace que se presenten con mayor frecuencia entrecruzamientos étnicos que resulten en genotipos talasémicos poco frecuentes en la población (por ejemplo los evidenciados en el estudio por SEA y Constan Spring).

Con la información obtenida, donde se describen las variantes más frecuentes de las alfa talasemias a nivel nacional, se puede brindar una perspectiva actualizada entorno a la enfermedad presente en los niños costarricenses, información con la que no se contaba previamente. Aunque el rasgo a talasémico y la enfermedad por HbH solo representaron 10 casos del estudio, estos son los pacientes con mayor riesgo de heredar formas severas como hidrops fetal a su descendencia y a los cuales es de suma trascendencia brindarles un diagnóstico precoz para su evaluación y manejo por un especialista.

El diagnóstico oportuno de estos sujetos, asegura un seguimiento a largo plazo y consejería genética para determinar el riesgo reproductivo de las parejas (2), con el fin de reducir las complicaciones tanto maternas como fetales asociadas a la enfermedad y la aparición de casos nuevos.

Conclusiones

La población con alfa talasemia del estudio presenta características fenotípicas y genotípicas similares a las reportadas en otros estudios internacionales.

En los niños con anemia microcítica hipocrómica y ausencia de anemia por deficiencia de hierro debería considerarse el diagnóstico diferencial de alfa talasemia, por lo tanto se debe iniciar una conducta de abordaje bajo la sospecha de la enfermedad, derivando al paciente al Servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños para su subsecuente investigación y confirmación de la condición mediante el estudio molecular.

Contemplar que aunque la electroforesis de hemoglobina puede brindar datos sugestivos para su sospecha, no es un método diagnóstico de alfa talasemia, por lo tanto, un estudio reportado con rangos normales no excluye la condición y se debe realizar el análisis molecular respectivo.

Finalmente, los resultados obtenidos pueden ofrecer información para establecer estrategias institucionales a futuro para programas de detección de alfa talasemia.

Limitaciones y Sesgos

Limitaciones:

- Las inherentes al estudio retrospectivo
- Pérdida de pacientes por falta de información necesaria mayor al 30% de las variables.
- Las pruebas de laboratorio mediante estudio molecular con que cuenta actualmente el hospital contemplan un número reducido de mutaciones que se presentan en la alfa talasemia.

Sesgos:

- Puede existir un número de pacientes con alfa talasemia con índices hemáticos dentro de rangos normales, los cuales quedaron excluidos del estudio y no fueron contemplados para la caracterización de la enfermedad.

RECOMENDACIONES.

1. Realización de un protocolo institucional sobre el abordaje en los casos de niños con anemias microcíticas e hipocrómicas donde la causa por deficiencia de hierro se haya descartado y se sospeche alfa talasemia.
2. Ofrecer un eventual consejo genético a los individuos identificados con el objetivo de prevenir complicaciones de la enfermedad.

CUADROS

Cuadro 1 : Distribución según rango de edad de pacientes referidos con sospecha de alfa talasemia en la población atendida en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Saénz Herrera. Enero 2018-enero 2019. N=60

Variable	Categoría	N(%)
Sexo	Masculino	33(55.0)
	Femenino	27(45.0)
Grupo de edad (años)	0 a 5	43(71.6)
	6 a 10	14(23.3)
	11 a 13	3(5)

Fuente: Datos tomados de expediente, elaboración propia.

Cuadro 2: Distribución según provincia de procedencia de los pacientes con sospecha de alfa talasemia en la población atendida en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Saénz Herrera. Enero 2018-enero 2019. N=60

Provincia	N (%)	Tasa * (x 100 000 hab)
Limón	11(18.3)	10.8
Guanacaste	7(11.7)	8.5
Puntarenas	9(15.0)	8.5
San José	20(33.3)	7.1
Heredia	5(8.3)	5.2
Alajuela	6(10.0)	3.1
Cartago	2(3.3)	2.0
Limón	11(18.3)	10.8

Fuente: Datos tomados de expediente, elaboración propia.

Cuadro 3: Distribución de pacientes con sospecha de alfa talasemia en la población atendida en el servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Saénz Herrera, según motivo de referencia. Enero 2018-Enero 2019. N=60

Motivo de Referencia	N(%)
Anemia hipocrómica microcítica	22(36.7)
Anemia con pobre respuesta al tratamiento	17(28.3)
Anemia en estudio	10(16.7)
Otros	11(18.3)

Fuente: Datos tomados de expediente, elaboración propia.

Cuadro 4: Parámetros hematológicos y su valor medio en pacientes con sospecha de alfa talasemia en la población atendida en el servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Saénz Herrera. Enero 2018-enero 201. N=60

Parámetro	Media	DE
Glóbulos rojos ($\times 10^6/\mu\text{L}$)	5.07	0.69
Hemoglobina inicial (g/l)	10.8	1.1
Hematocrito (%)	31.8	6.5
Volumen Corpuscular Medio (fl)	65.7	7.0
Hemoglobina Corpuscular Media (g/dl)	21.9	3.5
Índice Reticulocitos (%)	0.9	0.7
Hemoglobina reticulocitaria ($\mu\text{g/l}$)	23.1	4.2
Capacidad Total Fijación (mcg/dl)	358.9	115.2
Hierro Sérico ($\mu\text{g/ dl}$)	67.5	30.7
Índice de Saturación de Transferrina (%)	23.3	13.9

Fuente: Datos tomados de expediente, elaboración propia.

Cuadro 5: Distribución según electroforesis de hemoglobina en pacientes con sospecha de alfa talasemia en la población atendida en el servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Saénz Herrera. Enero 2018-Enero 2019. N=60

Hemoglobina	Media	DE
HbA	96.4	4.2
HbA2	2.4	0.5
HbF	0.3	0.6

Fuente: Datos tomados de expediente, elaboración propia.

Cuadro 6: Parámetros hematológicos y su rango de distribución en los pacientes con sospecha de alfa talasemia en la población atendida en el servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Saénz Herrera según indicadores hematológicos. Enero 2018-enero 2019. N=60

Parámetro	Categoría	N(%)
Glóbulos Rojos (x10 ⁶ /μL)	Hasta 5 500 000	46(76.7)
	Mayor a 5 501 000	14(23.3)
Hemoglobina (g/l)	De 10 a 10.9	23(38.3)
	De 11 a 11.9	21(35)
	Mayor o igual a 12	16(26.7)
Hematocrito (%)	Menor o igual a 34	43(71.7)
	De 35 a 42	17(28.3)
VMC (fl)	Menor o igual a 75	54(90.0)
	De 76 a 90	6(10.0)
HCM (pg)	Menor o igual a 24	45(75.0)
	Mayor o igual a 25	9(15.0)
	Desconocido	6(10.0)
Reticulocitos	Mayor o igual 1.5	6(10.0)

(%)	Menor o igual a 1.4	49(81.7)
	Desconocido	5(8.3)
Hemoglobina Reticulocitaria	Mayor o igual a 25	15(25.0)
(µg/l)	Menor o igual a 24	41(68.3)
	Desconocido	4(6.7)
Plaquetas	De 150 a 450 mil	44(73.3)
(mil)	Mayor a 451 mil	14(23.3)
	Menor a 149 mil	2(3.3)

Fuente: Datos tomados de expediente, elaboración propia.

Cuadro 7: Parámetros del metabolismo de hierro y distribución según rangos de los pacientes con sospecha de alfa talasemia en la población atendida en el servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Saénz Herrera . Enero 2018-Enero 2019. N=60

Parámetros de metabolismo de hierro.	Rango	N(%)
Hierro sérico (mcg/dl)	Mayor o igual a 50	40(66.7)
	Menor o igual a 49	13(21.7)
	Desconocido	7(11.7)
Capacidad total fijación de hierro (mcg/dl)	Mayor o igual a 255	51(85.0)
	Menor o igual a 254	2(3.3)
	Desconocido	7(11.7)
Índice de Saturación de Transferrina (µg/dl)	Mayor o igual a 20	32(53.3)
	Menor o igual a 19	21(35)
	Desconocido	7(11.7)

Fuente: Datos tomados de expediente, elaboración propia.

Cuadro 8: Distribución de pacientes diagnosticados con alfa talasemia en la población atendida en el servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Saénz Herrera según provincia de residencia. Enero 2018-enero 2019
N=44

Provincia	N(%)	Tasa * (x 100 000 hab)
Guanacaste	6(13.6)	7.3
Limón	7(15.9)	6.9
Puntarenas	6(13.6)	5.7
Heredia	5(11.4)	5.2
San José	13(29.5)	4.6
Alajuela	6(13.6)	3.1
Cartago	1(2.3)	1.0

Fuente: Datos tomados de expediente, elaboración propia.

Cuadro 9: Distribución de pacientes diagnosticados con alfa talasemia con presencia de mutación/delección en la población atendida en el servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Saénz Herrera .Enero 2018-enero 2019. N=44

Tipo de mutación/delección	N(%)
Delección,-3.7 KB	34(77.2)
Delección,SEA	7(15.9)
Delección,SEA y mutación Constant Spring (a2 cd 142 T>C)	2(4.5)
Delección,-3.7 KB y SEA	1(2.3)

Fuente: Datos tomados de expediente, elaboración propia.

Cuadro 10: Distribución de los pacientes diagnosticados con alfa talasemia según rasgo de cigocidad en la población atendida en el servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Saénz Herrera. Enero 2018-enero 2019. N=44

Cigocidad	N(%)
Heterocigoto	21(47.7)
Homocigoto	21(47.7)
Doble heterocigoto	2(4.5)

Fuente: Datos tomados de expediente, elaboración propia.

Cuadro 11: Distribución de pacientes diagnosticados con alfa talasemia según genotipo y fenotipo en la población atendida en el servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Saénz Herrera. Enero 2018-enero 2019. N=44

Genotipo	Fenotipo	N(%)
Delección -3.7 kb	Portador silente	34(77.2)
Delección SEA	Rasgo α talasemia	7(15.9)
SEA y Constant Spring	Enfermedad HbH	2(4.5)
-3.7 kb y SEA	Enfermedad HbH	1(2.2)

Fuente: Datos tomados de expediente, elaboración propia.

Cuadro 12: Coexistencia de anemia ferropénica y alfa talasemia en la población atendida en el servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Saénz Herrera . Enero 2018-enero 2019. N=44

Condición	N(%)
Alfa talasemia con anemia ferropénica	4(9.0)
Alfa talasemia sin anemia ferropénica	40(90.9)

Fuente: Datos tomados de expediente, elaboración propia.

Cuadro 13: : Parámetros hematológicos y su valor medio en los pacientes diagnosticados con alfa talasemia en la población atendida en el servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Saénz Herrera. Enero 2018-enero 2019. N=44

Parámetro	Media	DE
Glóbulos rojos ($\times 10^6/\mu\text{L}$)	5.22	0.68
Hemoglobina inicial (g/l)	10.4	0.93
Volumen Corpuscular Medio (fl)	65.3	5.98
Hemoglobina Corpuscular Media (g/dl)	21.4	3.35

Fuente: Datos tomados de expediente, elaboración propia.

Cuadro 14: Morfología de glóbulos rojos y su distribución en los pacientes diagnosticados con alfa talasemia en la población atendida en el servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Saénz Herrera. Enero 2018-enero 2019. N=44

Morfología de Glóbulo rojo	N(%)
Hipocromía y microcitosis	37(84.1%)
Sin hipocromía ni microcitosis	7(15.9%)

Fuente: Datos tomados de expediente, elaboración propia.

Cuadro 15: Distribución de pacientes diagnosticados con alfa talasemia según genotipo y cigocidad en la población atendida en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Saénz Herrera. Enero 2018-enero 2019. N=44.

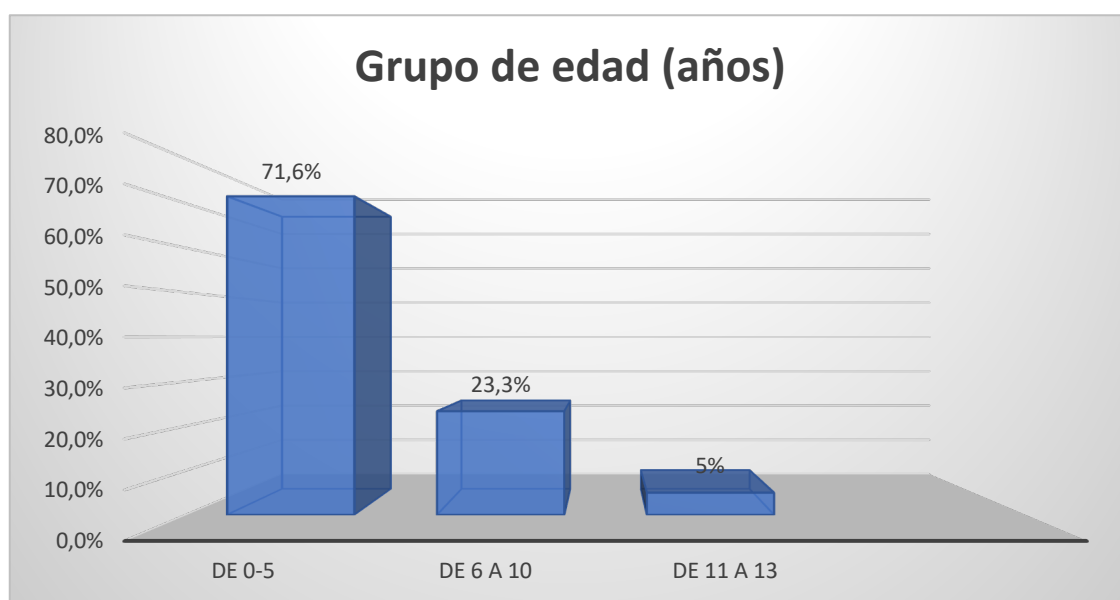
Código del paciente	Mutación/delección	Cigocidad
59	Delección,SEA y mutación Constant Spring (a2 cd 142 T>C)	doble heterocigoto
60	Delección,SEA y mutación Constant Spring (a2 cd 142 T>C)	doble heterocigoto
43	Delección,-3.7 D MAS SEA	heterocigoto
2	Delección,-3.7 KB	heterocigoto
3	Delección,-3.7 KB	heterocigoto
6	Delección,-3.7 KB	heterocigoto
7	Delección,-3.7 KB	heterocigoto
9	Delección,-3.7 KB	heterocigoto
13	Delección,-3.7 KB	heterocigoto
19	Delección,-3.7 KB	heterocigoto
21	Delección,-3.7 KB	heterocigoto
22	Delección,-3.7 KB	heterocigoto
24	Delección,-3.7 KB	heterocigoto
41	Delección,-3.7 KB	heterocigoto
49	Delección,-3.7 KB	heterocigoto
57	Delección,-3.7 KB	heterocigoto
17	Delección,SEA	heterocigoto
29	Delección,SEA	heterocigoto
37	Delección,SEA	heterocigoto
42	Delección,SEA	heterocigoto
50	Delección,SEA	heterocigoto

55	Delección,SEA	heterocigoto
56	Delección,SEA	heterocigoto
8	Delección,-3.7 KB	homocigoto
5	Delección,-3.7 KB	homocigoto
11	Delección,-3.7 KB	homocigoto
16	Delección,-3.7 KB	homocigoto
18	Delección,-3.7 KB	homocigoto
20	Delección,-3.7 KB	homocigoto
25	Delección,-3.7 KB	homocigoto
26	Delección,-3.7 KB	homocigoto
27	Delección,-3.7 KB	homocigoto
28	Delección,-3.7 KB	homocigoto
32	Delección,-3.7 KB	homocigoto
34	Delección,-3.7 KB	homocigoto
39	Delección,-3.7 KB	homocigoto
40	Delección,-3.7 KB	homocigoto
45	Delección,-3.7 KB	homocigoto
46	Delección,-3.7 KB	homocigoto
47	Delección,-3.7 KB	homocigoto
48	Delección,-3.7 KB	homocigoto
51	Delección,-3.7 KB	homocigoto
52	Delección,-3.7 KB	homocigoto
54	Delección,-3.7 KB	homocigoto

Fuente: Datos tomados de expediente, elaboración propia.

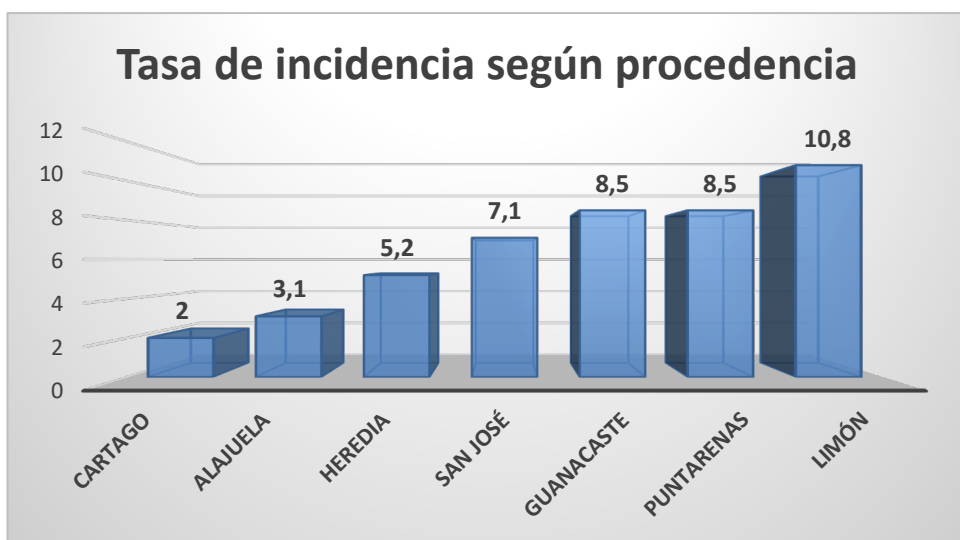
FIGURAS

Figura 1: Distribución según rango de edad de pacientes referidos con sospecha de alfa talasemia en la población atendida en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Saénz Herrera. Enero 2018-enero 2019. N=60



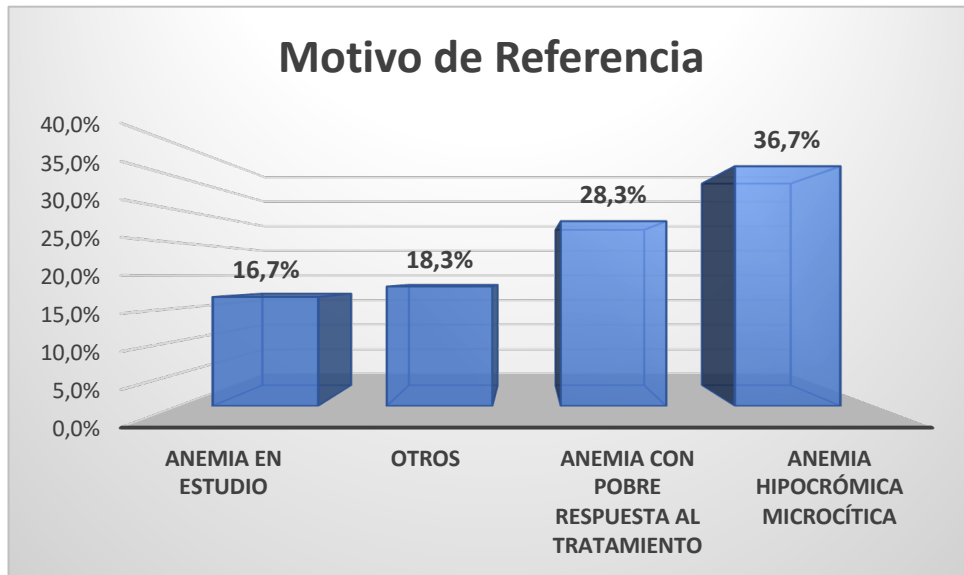
Fuente: Datos tomados de expediente, elaboración propia.

Figura 2: Distribución según provincia de procedencia de pacientes con sospecha de alfa talasemia en la población atendida en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Saénz Herrera según tasa de incidencia por 100.000 mil habitantes menores de 13 años . Enero 2018-enero 2019. N=60



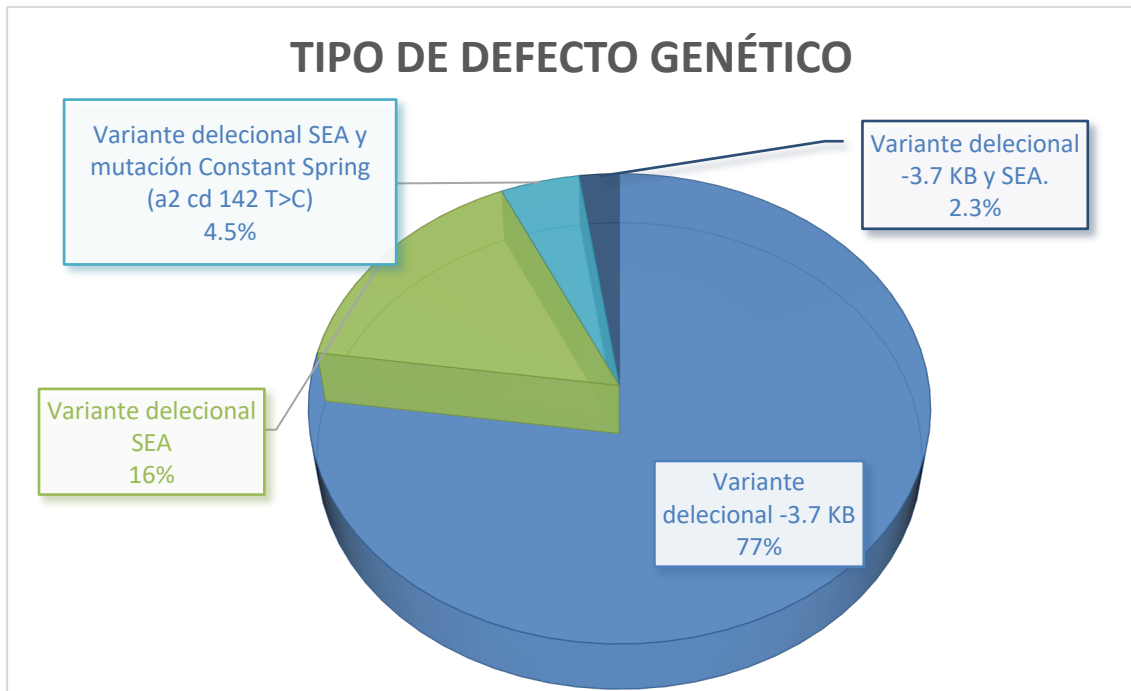
Fuente: Datos tomados de expediente, elaboración propia.

Figura 3: Distribución de pacientes con sospecha de alfa talasemia en la población atendida en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Saénz Herrera, según motivo de referencia. Enero 2018-Enero 2019. N=60



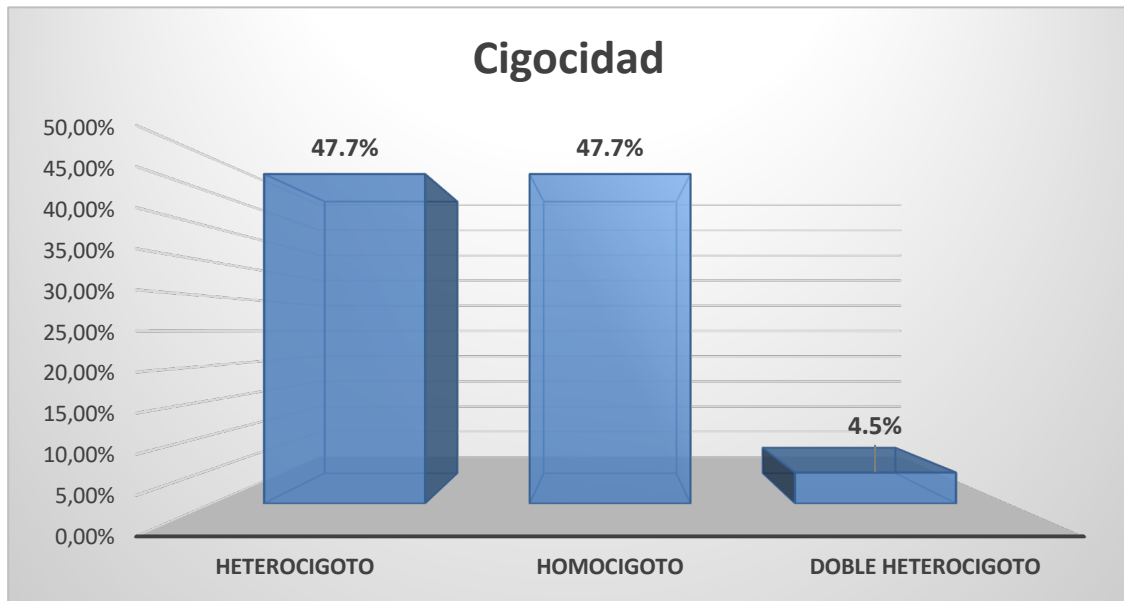
Fuente: Datos tomados de expediente, elaboración propia.

Figura 4 : Distribución según genotipo de pacientes diagnosticados con alfa talasemia en la población atendida en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Saénz Herrera .Enero 2018-enero 2019. N=44



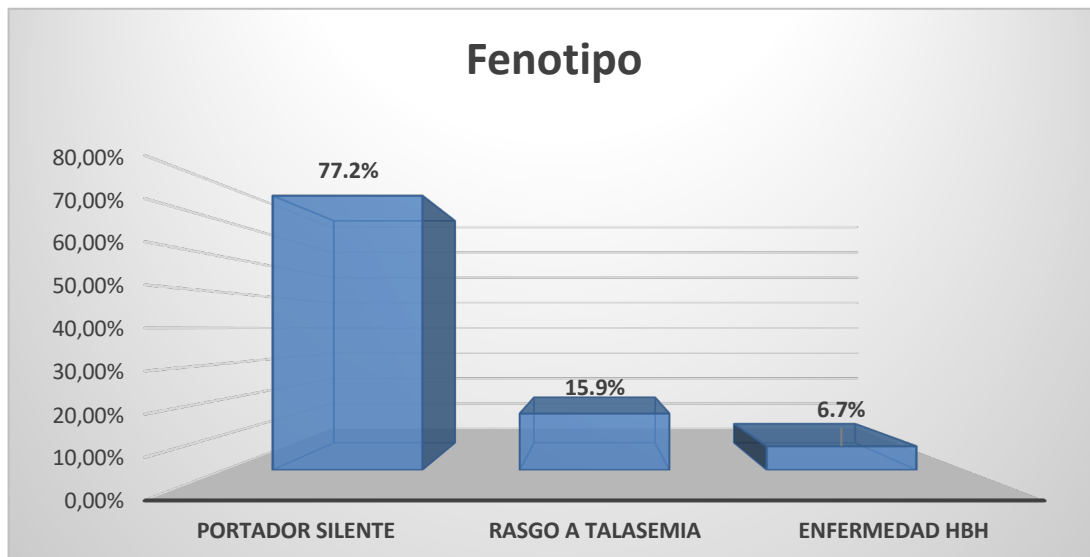
Fuente: Datos tomados de expediente, elaboración propia.

Figura 5: Distribución según rasgo de cigocidad de los pacientes diagnosticados con alfa talasemia en la población atendida en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Saénz Herrera .Enero 2018-enero 2019. N=44



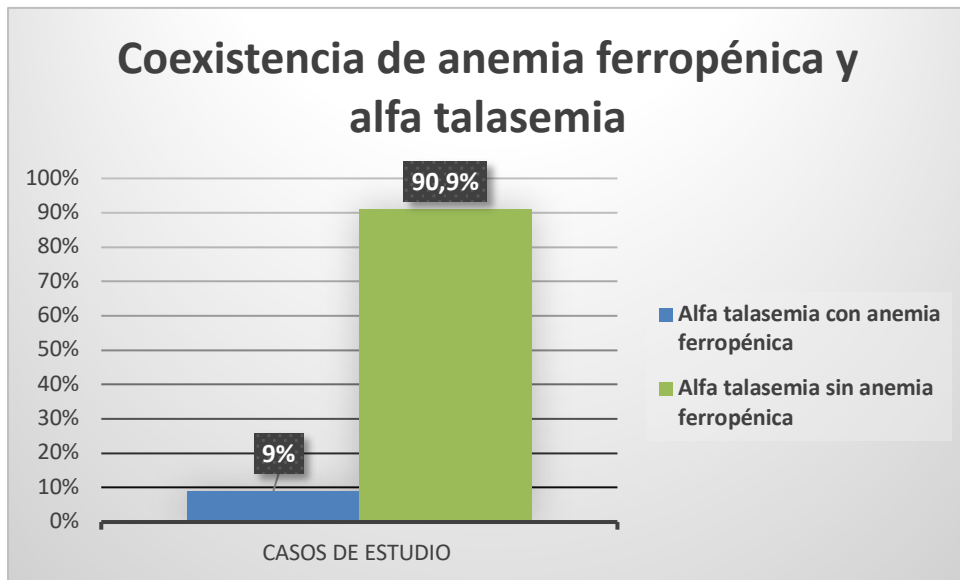
Fuente: Datos tomados de expediente, elaboración propia.

Figura 6 : Distribución según fenotipo de los pacientes diagnosticados con alfa talasemia en la población atendida en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Saénz Herrera. Enero 2018-enero 2019. N=44



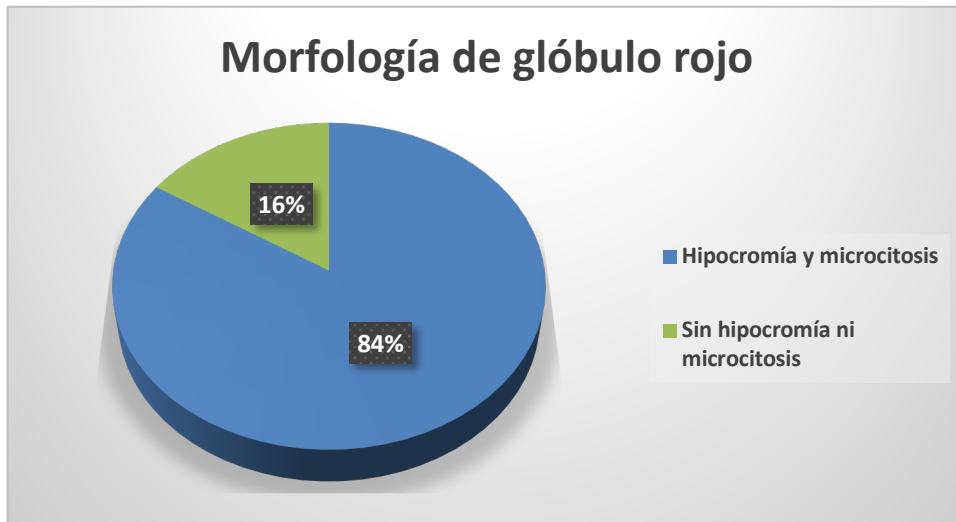
Fuente: Datos tomados de expediente, elaboración propia.

Figura 7 : Coexistencia de anemia ferropénica y alfa talasemia en la población atendida en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Saénz Herrera . Enero 2018-enero 2019. N=44



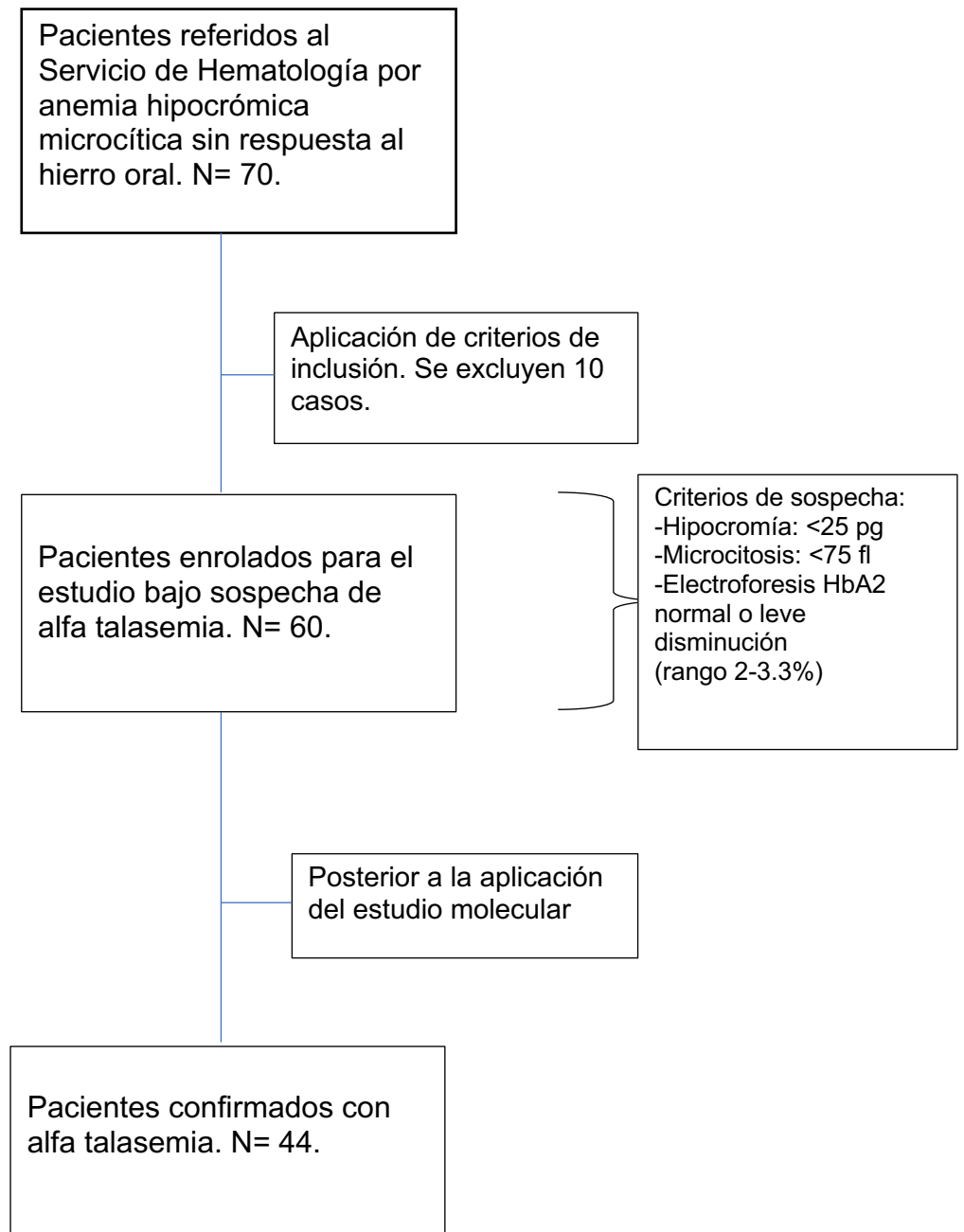
Fuente: Datos tomados de expediente, elaboración propia.

Figura 8: Morfología de glóbulos rojos en los pacientes diagnosticados con alfa talasemia en la población atendida en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Saénz Herrera. Enero 2018-enero 2019. N=44



Fuente: Datos tomados de expediente, elaboración propia.

Figura 9. Diagrama de flujo de la selección de los pacientes del estudio.



ANEXOS



CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL
Comité Ético Científico
Hospital Nacional de Niños
Teléfono: 2523-3600 Ext. 3517

30 de octubre del 2020
CEC-HNN-321-2020

FORMULARIO COM-I
AUTORIZACIÓN DE INVESTIGACIÓN

CERTIFICADO # CEC-HNN-022-2020

Tipo de solicitud:	Aprobación de protocolo por primer vez
Número de sesión:	CEC-HNN-028-2020
Fecha sesión:	23 de octubre del 2020.
Nombre de los miembros del Comité que participaron en la revisión de este protocolo de investigación:	Dra. Gabriela Ivankovich Escoto, Dr. Fred Cavallo Aita y Licda. Marlyn Soto Cruz.
Título de la investigación:	Caracterización clínica y epidemiológica de los pacientes diagnosticados con alfa talasemia en la población atendida en el servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños <i>Dr. Carlos Sáenz Herrera</i> del 1 de enero 2018 al 31 de enero 2019.
Número protocolo CCSS:	CEC-HNN-022-2020
Nombre del investigador principal:	Dra. Ivonne Cubillo López.
Nombre de los sub-investigadores:	Dr. Walter Cartín Sánchez , Dra. Melisa Calderón Brenes, Dra. Kathia Valverde Muñoz.
Nombre del patrocinador:	NO APLICA
Número de protocolo del patrocinador (si aplica):	NO APLICA
Nombre del CRO (si aplica):	NO APLICA
Nombre del coordinador (si aplica):	NO APLICA
Nombre del tutor institucional (solo para investigaciones para optar por un título académico):	NO APLICA
Nombre de centro(s) asistencial(es) donde se realizará la investigación:	Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera"
Número de participantes propuesto por centro(s) asistencial(es):	80 participantes.
Duración de la investigación (en meses):	12 meses
Versión del protocolo revisado:	Versión 2.0 / 23 de octubre del 2020
Versión del consentimiento informado para casos y controles revisado (si aplica):	NO APLICA, SOLICITA EXCEPCIÓN Versión 2.0 / 23 de octubre del 2020.
Versión del asentimiento informado revisado (si aplica):	NO APLICA, SOLICITA EXCEPCIÓN Versión 2.0 / 23 de octubre del 2020.
Versión del anuncio de publicidad revisado (si aplica):	NO APLICA
Resolución del comité	Resolución del comité: APROBADO, esta recomendación es válida hasta OCTUBRE 2021.



CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL
Comité Ético Científico
Hospital Nacional de Niños
Teléfono: 2523-3600 Ext. 3517

El comité procede al análisis del estudio y emite los siguientes criterios: de forma unánime por los miembros del CEC-HNN, acuerdan **aprobar** el presente estudio y se le otorga el número de protocolo **CEC-HNN-022-2020**.

Se le adjuntan las copias firmadas, selladas y fechadas. Usted deberá sacar copias de la hoja de recolección de datos para ser utilizadas en la recolección de datos respectiva.

- AP-I, versión 1.0 del 13 de octubre de 2020.
- AP-II, versión 2.0 del 23 de octubre de 2020.
- AP-III, versión 2.0 del 23 de octubre de 2020.
- AP-IV, versión 1.0 del 13 de octubre de 2020.
- AP-V, versión 1.0 del 13 de octubre de 2020.
- Hoja de recolección de datos, versión 1.0 del 13 de octubre 2020.
- Excepción de consentimiento y/o asentimiento informado, versión 2.0 del 23 octubre 2020.

**GABRIELA
IVANKOVICH
ESCOTO (FIRMA)**

Firmado digitalmente por GABRIELA IVANKOVICH
ESCOTO (FIRMA)
DN: SERIALNUMBER=CPE-01-1063-0828,
SN=IVANKOVICH ESCOTO, G=GABRIELA, C=CR,
OU=PERSONA FISICA, O=CIUDADANO,
CN=GABRIELA IVANKOVICH ESCOTO (FIRMA)
Reason: Soy el autor de este documento
Ubicación:
Fecha: 2020.11.06 13:03:17
Firma Reader Version: 3.0.1

Dra. Gabriela Ivankovich Escoto
Presidenta
CEC-HNN

GIE/ GET.

 Dra. Gabriela Soto Herrera, Jefatura Servicio de Onco-hematología.
Sub-área de Bioética, CENDEISSS.
Archivo



CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL
Comité Ético Científico
Hospital Nacional de Niños
Teléfono: 2523-3600 Ext. 3517

FORMULARIO COM-II AUTORIZACIÓN DE INVESTIGACIÓN

03 de noviembre del 2020
DG-HNN-1829-20

Doctora
Ivonne Cubillo López
Investigadora Principal

Asunto: **“Caracterización clínica y epidemiológica de los pacientes diagnosticados con alfa talasemia en la población atendida en el servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera del 1 de enero 2018 al 31 de enero 2019”.**

Estimada Doctora Cubillo:

De conformidad con lo establecido en la Ley N° 9234 Ley Reguladora de Investigación Biomédica, el Reglamento N° 39061-S, y sus reformas mediante el Decreto No. 39533-S de fecha 04 de marzo de 2016 y la “Modificación y adición normativa para la aprobación de estudios observacionales en los centros asistenciales de la Caja Costarricense de Seguro Social”, en lo que se encuentra vigente, el Comité Ético Científico Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”, ha revisado su propuesta de investigación y considera que ésta cumple con los requisitos éticos y científicos, por tanto, no posee impedimento alguno para iniciarse. Esta Dirección General procede a autorizar los procedimientos aprobados por el Comité Ético Científico para el desarrollo de la misma, incluyendo la revisión de los expedientes clínicos (si aplica); tomando en consideración su compromiso como investigador de preservar la confidencialidad de los datos.

Número de protocolo asignado: **CEC-HNN-022-2020**

Número de la sesión en que se aprobó este estudio: **CEC-HNN-028-2020**

Nombre de los otros subinvestigadores (si hubiera): **Dr. Walter Cartín Sánchez, Dra. Melisa Calderón Brenes y Dra. Kathia Valverde Muñoz.**

Nombre del centro(s) y el(los) servicio(s) donde se realizará la investigación: **Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”**

Esta recomendación es válida hasta: **10/2021.**

Nombre de los miembros del CEC que participaron en el análisis de este estudio: **Dra. Gabriela Ivankovich Escoto, Dr. Fred Cavallo Aita y Licda. Marilyn Soto Cruz.**

A la vez, le recuerdo obligatoriedad de enviar un informe trimestral mientras se desarrolle la investigación, en el **Formulario INF-I Presentación de Informes**. Este informe debe ser presentado al CEC el primer viernes de los meses enero, abril, julio y octubre, independientemente de la fecha de inicio del estudio y constituye un factor condicionante para la continuación del mismo. Asimismo, al concluir la investigación debe adjuntar un informe final en el **Formulario RES-II**

Autorización de protocolo de Investigación **CEC-HNN-022-2020**
Revisado 02/10/2015

Página 1 de 2



CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL
Comité Ético Científico
Hospital Nacional de Niños
Teléfono: 2523-3600 Ext. 3517

Presentación de Resultados de Investigación Biomédica Observacional. Estos formularios están disponibles en www.cendeiss.sa.cr, vínculo Bioética.


Atentamente,

OLGA ELENA
ARGUEDAS
ARGUEDAS (FIRMA)

Firmado digitalmente por OLGA
ELENA ARGUEDAS ARGUEDAS
(FIRMA)
Fecha: 2020.11.03 08:53:15 -06'00'

Dra. Olga Arguedas Arguedas
Directora General

OAA/GET

 Dra. Gabriela Ivankovich Escoto Presidente Comité Ético Científico
Sub-área de Bioética, CENDEISS.
Archivo

Aprobado por CEC-HNN

Fecha 13 octubre 2020, sesión 027-2020

Versión aprobada: 1.0 del 13 octubre 2020



Hoja de recolección de datos

Protocolo:

“Caracterización clínica y epidemiológica de los pacientes diagnosticados con alfa talasemia en la población atendida en el servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Saenz Herrera del 1 de enero 2018 al 31 de enero 2019.”

Criterios de inclusión de los pacientes:

- Rango de edad: De 0 meses a 12 años 11 meses al momento del diagnóstico
- Género: Mujeres y hombres
- Etnia: Todas
- Inclusión de clases especiales o participantes vulnerables: Menores de edad, pacientes hospitalizados
- Pruebas de laboratorio y Gabinete: hemograma de referencia inicial
- Otros:
Tener electroforesis de proteínas y el estudio molecular de alfa talasemia realizado en el laboratorio de investigación del HNN
Ser atendidos en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Saenz Herrera durante el periodo del 1 de enero 2018 al 31 de enero 2019.

Criterios de exclusión del estudio:

- Pacientes cuyas variables a estudiar no se encuentren en el expediente, más allá de un 30%.
- Pacientes que no cuenten con prueba de electroforesis de Hemoglobina molecular
- Pacientes con diagnóstico de alfa talasemia fuera del periodo de estudio

Aprobado por CEC-HNN

Fecha 13 octubre 2020, sesión 027-2020

Versión aprobada: 1.0 del 13 octubre 2020



1. Código del sujeto de investigación At-HNN: _____.

Sección 1. Datos sociodemográficos	
1. Sexo	1. () Masculino 2. () Femenino
2. Edad cumplida en meses en el momento del diagnóstico con alfa talasemia	_____ meses.
3. Zona de procedencia	1. () San José 2. () Alajuela 3. () Heredia 4. () Cartago 5. () Guanacaste 6. () Puntarenas 7. () Limón
4. Motivo de referencia al Servicio de Hematología	_____ _____
Sección 2. Antecedentes familiares	
Existencia de familiares con hemoglobinopatías	No () Si () especifique _____

Sección 3 . identificación de fenotipo	
Hemoglobina	
Hematocrito	
VCM	
HCM	
Índice de reticulocitos	

Aprobado por CEC-HNN

Fecha 13 octubre 2020, sesión 027-2020

Versión aprobada: 1.0 del 13 octubre 2020



Hb Reticulocitaria	
Capacidad total de fijación	
Ferritina	
Índice de saturación	

Sección 4. Electroforesis de hemoglobina	% distribución
HbA	
HbA2	
HbF	
Otros	

Sección 5. Estudio molecular	
Homocigoto	()
Heterocigoto	()

Delección	Tipo
Mutación	Tipo
Duplicación	Tipo

Nombre del recolector: _____

Firma: _____

Fecha de recolección de datos: _____

Aprobado por CEC-HNN

Fecha 13 octubre 2020, sesión 027-2020

Versión aprobada: 1.0 del 13 octubre 2020





CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL
Comité Ético Científico (CEC-CCSS)
Teléfono: 2519-3044 / Fax 2220-1560



Aprobado por CEC-HNN
Fecha 23 octubre 2020, sesión 028-2020
Versión aprobada: 2.0 del 23 octubre 2020

EXENCIÓN PARA LA UTILIZACIÓN DE UN CONSENTIMIENTO INFORMADO

San José, 20 de octubre de 2020

Comité Ético Científico
Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera.

Estimados señores:

Mediante este documento, presento solicitud de exención para la utilización del consentimiento y asentimiento informado.

La investigación que se pretende realizar se trata de una caracterización clínica y epidemiológica de los pacientes con alfatalasemia, atendidos en el Departamento de Hematología del Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera, entre el 1 de enero del 2018 hasta el 1 de enero 2019 mediante un estudio observacional retrospectivo.

Se declara que la investigación ya mencionada cumple con los requisitos de no involucrar más del riesgo mínimo para los participantes y además la exención o alteración no afecta negativamente los derechos y el bienestar de los participantes. Adicionalmente se recalca que dadas las características, no sería factible su realización si no se cuenta con la exención solicitada.

Lo anterior es declarado en concordancia con los lineamientos de las pautas internacionales para la evaluación ética de los estudios epidemiológicos de CIOMS.

Atentamente,

Atentamente,

Dra. Ivonne Cubillo López
Investigadora Principal
Cédula 114080590

Bibliografía

1. Chou S. Desarrollo del sistema hematopoyético. Nelson Tratado de Pediatría. Edición 21. España: Elsevier; 2020.p2500-2505.
2. Piel F, Weatherall D. The α -thalassemias. The New England Journal of Medicine. 2014; 371(20): 1908-1916.
3. Morales C. Diagnostico diferencial de las hemoglobinopatías. Ed Cont Lab Clí. 2016; (28) : 53-71.
4. Cartín W, Calderón M, Acevedo K. Herencia conjunta de α^+ -talasemia y portador de hemoglobina S. Acta Médica Costarricense. 2019; 61(4): 190-194.
5. Carrasco P, López J. Talasemias Caso Clínico: Paciente con anemia microcítica. Ed Cont Lab Clí. 2014; (18): 19-27.
6. Scheps K, Francipane L, Nash A. Bases moleculares de alfa-talasemia en la Argentina. MEDICINA(Buenos Aires). 2015; 75(2):81-86.
7. Calderón M, Porras A, Granados P, Cartín W. Enfermedad por hemoglobina H: primer caso de dobles heterocigotos hemoglobina Constant Spring/ Sudeste Asiático en Costa Rica. Acta Médica Costarricense. 2020; 62(1): 38-42.
8. Farrashi S, Harteveld C. Molecular basis of α -thalasemia. Blood Cells. Molecules and Diseases. 2018; 70: 43-53.
9. Hashemi S, Karami H. Alpha-globin gene mutation spectrum in patients with microcytic hypochromic anemia from Mazandaran Province, Iran. Journal of Clinical Laboratory Analysis. 2019; 00:1-7.
10. Hartereld H, Higgs D. α thalassaemia. Orphanet Journal of Rare Diseases. 2010; (5): 1-21.

11. Gonzalo F, Villegas A. Characterization of deletional and non-deletional alpha globin variants in a large cohort from Spain between 2009 and 2014. *Annals of Hematology*. 2019; 98(7): 1537-1545.
12. Abarca G, Navarrete M, Trejos R, Céspedes C, Saborío M. Hemoglobinopatías anormales en la población neonatal de Costa Rica. *Revista Biología Tropical*. 2008. 56(3): 995-1001.
13. Solano M, Salazar L, Buzano L, Suárez M. Prevalencia de los patrones electroforéticos de hemoglobina analizados en el CIHATA durante el periodo 2011-2013. *Revista Médica de la Universidad de Costa Rica*. 2015; 9(1): 50-54.
14. Sistema de Consultas | INSTITUTO NACIONAL DE ESTADISTICA Y CENSOS [Internet]. [consultado el 4 de marzo 2020]. Disponible en: <https://www.inec.cr/sistema-de-consultas>.
15. Márquez-Benítez Y, Cruz-Rubio SG, Vargas-Acevedo DM. Hemoglobina del reticulocito y su importancia en el diagnóstico temprano de anemia ferropénica. *Univ salud*. 2018;20(3):292-303.
16. Mettananda S, Paranamana S, Fernando R, Suranjan M, Rodrigo R, Perera L. Microcytic anemia in children: parallel screening for iron deficiency and thalassemia provides a useful opportunity for thalassemia prevention in low- and middle-income countries. *Pediatr Hematol Oncol*. 2020;37(4):326–336.
17. McLean E, Cogswell M, Egli I, Wojdyla D, de Benoist B. Worldwide prevalence of anaemia, WHO Vitamin and Mineral Nutrition Information System, 1993-2005. *Public Health Nutr*. 2009;12(4):444–454.
18. Caja Costarricense de Seguro Social. Manual de procedimientos para para la atención integral del niño y la niña primer nivel de atención. San José Costa Rica; 2016. pp. 105–114.
19. Saénz G, Rodríguez W. Síndromes talasémicos. Nuevos conceptos y estado actual del conocimiento en Costa Rica. *Acta Médica Costarricense*. 2006; 48(4): 172-178.

20. Adekile A, Sukumaran J, Thomas D. Alpha thalassemia genotypes in Kuwait. BMC Medical Genetics. 2020; 21(1): 2-5.
21. Joradd N, Supornsilchai V. Adrenal insufficiency in non-transfusion-dependent α -thalassemia. Pediatr Int. 2017; 59(11): 1135-1139.
22. Steinberg M. Structure and function of normal hemoglobins [Internet]. Vichinsky E. Mayo 2021 [Consultado el 15 de mayo de 2021]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/structure-and-function-of-normal-hemoglobins?search=alfa%20globin&source=search_result&selectedTitle=3~30&usage_type=default&display_rank=3
23. Briceño O, González F. α talasemia no deleción en España índices hematológicos anormales y su estudio molecular. Invest Clin. 2011; 52(2): 111-120.
24. Karakas Z, Koç B, Temurhan S, Elgün T, Karaman S, Asker G. Evaluation of alpha-thalassemia mutations in cases with hypochromic microcytic anemia: The İstanbul perspective. Turk J Hematol. 2015;32(4):344–50.
25. Celik MM, Gunesacar R, Oktay G, Duran GG, Kaya H. Spectrum of α -thalassemia mutations including first observation of α -(FIL) deletion in Hatay Province, Turkey. Blood Cells Mol Dis. 2013;51(1):27–30.
26. Marianella C. Abordaje de la Anemia por Deficiencia de Hierro en niños y niñas de 6 a 24 meses de edad de Costa Rica en el año 2014 [Internet]. Binasss.sa.cr. [consultado el 16 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.binasss.sa.cr/serviciosdesalud/anemiahierro2014.pdf>
27. Reyes V, Garcés J. Molecular characterization of alpha-thalassemia in the Mexican population. Revista de Investigación Clínica. 2006. 58(3): 234-236

28. Moradi K, Aznab M, Tahmasebi S, Dastafkan Z, Omidniakan L, Ahmadi M, et al. The spectrum of α -Thalassemia mutations in the Lak population of Iran. *Hemoglobin*. 2019;43(2):107–111.
29. Huerta J, Cela E. Hematología práctica: interpretación del hemograma y del estudio de coagulación. *Rev Actualización en Pediatría*. 2018; 3: 507-526.



UNIVERSIDAD DE
COSTA RICA

SEP Sistema de
Estudios de Posgrado

Autorización para digitalización y comunicación pública de Trabajos Finales de Graduación del Sistema de Estudios de Posgrado en el Repositorio Institucional de la Universidad de Costa Rica.

Yo, Ivonne Cubillo López, con cédula de identidad 114080590, en mi condición de autor del TFG titulado Caracterización clínica y epidemiológica de los pacientes diagnosticados con alta talasemia en la población atendida en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Saenz Herrera" del 1 de enero 2018 al 31 de enero 2019.

Autorizo a la Universidad de Costa Rica para digitalizar y hacer divulgación pública de forma gratuita de dicho TFG a través del Repositorio Institucional u otro medio electrónico, para ser puesto a disposición del público según lo que establezca el Sistema de Estudios de Posgrado. SI NO

*En caso de la negativa favor indicar el tiempo de restricción: _____ año (s).

Este Trabajo Final de Graduación será publicado en formato PDF, o en el formato que en el momento se establezca, de tal forma que el acceso al mismo sea libre, con el fin de permitir la consulta e impresión, pero no su modificación.

Manifiesto que mi Trabajo Final de Graduación fue debidamente subido al sistema digital Kerwá y su contenido corresponde al documento original que sirvió para la obtención de mi título, y que su información no infringe ni violenta ningún derecho a terceros. El TFG además cuenta con el visto bueno de mi Director (a) de Tesis o Tutor (a) y cumplió con lo establecido en la revisión del Formato por parte del Sistema de Estudios de Posgrado.

FIRMA ESTUDIANTE

Nota: El presente documento constituye una declaración jurada, cuyos alcances aseguran a la Universidad, que su contenido sea tomado como cierto. Su importancia radica en que permite abreviar procedimientos administrativos, y al mismo tiempo genera una responsabilidad legal para que quien declare contrario a la verdad de lo que manifiesta, puede como consecuencia, sufrir un proceso penal por delito de perjurio, tipificado en el artículo 318 de nuestro Código Penal. Lo anterior implica que el estudiante se vea forzado a realizar su mayor esfuerzo para que no sólo incluya información veraz en la Licencia de Publicación, sino que también realice diligentemente la gestión de subir el documento correcto en la plataforma digital Kerwá.