



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

SUBSISTEMA DE POSGRADO

ESCUELA DE GRADUADOS EN CIENCIAS DE LA SALUD

ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA

TEMA:

Caracterización clínica y de laboratorio para el diagnóstico precoz de anemia hemolítica hereditaria en pacientes atendidos en el Hospital del Niño Dr. Francisco De Icaza Bustamante, período 2020 hasta 2023.

AUTOR:

Md. Collantes Loor Gema Elizabeth

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL

TÍTULO DE: ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA

TUTOR:

Dra. Manner Marcillo Jessyca Karina

Guayaquil, Ecuador

Septiembre del 2026



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

SUBSISTEMA DE POSGRADO

ESCUELA DE GRADUADOS EN CIENCIAS DE LA SALUD
ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA

CERTIFICACIÓN

Certificamos que el presente trabajo de titulación fue realizado en su totalidad por la Md. **Gema Elizabeth Collantes Loor**, como requerimiento para la obtención del título de **Especialista en Pediatría**.

TUTORA



Validar únicamente en FirmaEC.
Firmado electrónicamente por:
**JESSYCA KARINA
MANNER MARCILLO**

f. _____

Dra. Jessyca Karina Manner Marcillo

COORDINADORA DEL PROGRAMA Y JEFE DE DOCENCIA



Validar únicamente en FirmaEC.
Firmado electrónicamente por:
**MERCEDES MARGARITA
CHIMBO JIMENEZ**

f. _____

Dra. Mercedes Margarita Chimbo Jiménez

DIRECTOR DEL PROGRAMA



Validar únicamente en FirmaEC.
Firmado electrónicamente por:
**ANTONIO MARIA
AGUILAR GUZMAN**

f. _____

Dr. Antonio María Aguilar Guzmán

Guayaquil, Septiembre 2026



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

SUBSISTEMA DE POSGRADO
ESCUELA DE GRADUADOS EN CIENCIAS DE LA SALUD
ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA

DECLARACIÓN DE RESPONSABILIDAD

Yo, GEMA ELIZABETH COLLANTES LOOR

DECLARO QUE:

El Trabajo de Titulación, **Caracterización clínica y de laboratorio para el diagnóstico precoz de anemia hemolítica hereditaria en pacientes atendidos en el Hospital del Niño Dr. Francisco De Icaza Bustamante, período 2020 hasta 2023.** previo a la obtención del título de **Especialista en Pediatría**, ha sido desarrollado respetando derechos intelectuales de terceros conforme las citas que constan en el documento, cuyas fuentes se incorporan en las referencias o bibliografías. Consecuentemente este trabajo es de mi total autoría.

En virtud de esta declaración, me responsabilizo del contenido, veracidad y alcance del Trabajo de Titulación referido.

Guayaquil, septiembre de 2026

LA AUTORA



Validar únicamente en FirmaEC.
Firmado electrónicamente por:
**GEMA ELIZABETH
COLLANTES LOOR**

Md. Gema Elizabeth Collantes Loor



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

SUBSISTEMA DE POSGRADO
ESCUELA DE GRADUADOS EN CIENCIAS DE LA SALUD
ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA

AUTORIZACIÓN

Yo, GEMA ELIZABETH COLLANTES LOOR

Autorizo a la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil a la publicación en la biblioteca de la institución el trabajo de titulación, **Caracterización clínica y de laboratorio para el diagnóstico precoz de anemia hemolítica hereditaria en pacientes atendidos en el Hospital del Niño Dr. Francisco De Icaza Bustamante, período 2020 hasta 2023**, cuyo contenido, ideas y criterios son de mi exclusiva responsabilidad y total autoría.

Guayaquil, septiembre de 2026

LA AUTORA



Validar únicamente en FirmaDC.
Firmado electrónicamente por:
**GEMA ELIZABETH
COLLANTES LOOR**

Md. Gema Elizabeth Collantes Loor

REPORTE COMPILATIO



Certificado de análisis
 Compilatio Magister+ | UCSG-EC- Universidad Católica de Santiago de Guayaquil

COLLANTES LOOR- Trabajo de Titulación (Tesis)
ID : 6298f418dc2c680853abf14a96334062170381c3



Nombre del fichero : COLLANTES LOOR- Trabajo de Titulación (Tesis).txt Tamaño del archivo original : 1,03 MB Número de palabras : 19.968	Depositante : Mariana Concepción Vallejo Martínez Fecha de depósito : 20 de octubre de 2026 Tipo de carga : interface fecha de fin de análisis : 20 de octubre de 2026
---	---

DEDICATORIA

A mi madre, mi ángel en el cielo, cuya esencia y enseñanzas continúan acompañándome cada día. Tu recuerdo ha sido mi inspiración constante para seguir adelante y no rendirme.

A mi hija, mi mayor motivación y el motor que impulsa cada uno de mis sueños. Tu amor me dio la fuerza necesaria para seguir adelante aun en los días más difíciles y en la distancia.

A mi esposo, por su comprensión, paciencia y compañía incondicional en este largo proceso académico.

A mi padre y a mi hermana, por mantenerse cerca de mí aun en la distancia, brindándome ánimo y cariño en los momentos más difíciles.

Finalmente, dedico este trabajo de titulación a todos los niños que luchan día a día contra las anemias hemolíticas hereditarias, especialmente a aquellos que tuve el privilegio de atender durante mi formación. Que esta investigación contribuya al diagnóstico precoz, a mejorar su calidad de vida y la de sus familias, y a seguir fortaleciendo la atención pediátrica basada en el conocimiento y la empatía.

AGRADECIMIENTO

Agradezco, en primer lugar, a Dios, por haberme dado fortaleza, sabiduría y perseverancia para culminar esta etapa tan importante de mi vida profesional.

A mi familia, por convertirse en mi mayor fuente de inspiración y apoyo incondicional a lo largo de estos años de formación. A pesar de la distancia, su amor y confianza me impulsaron a seguir adelante en cada momento difícil.

A la Dra. Jessyca Manner, mi tutora, por su guía, dedicación y valiosos conocimientos brindados durante el desarrollo de esta investigación.

Al hospital del niño Dr. Francisco De Icaza Bustamante y a todos los docentes y profesionales que formaron parte de mi preparación como pediatra, por contribuir a mi crecimiento humano y académico.

Finalmente, agradezco a los pacientes pediátricos y sus familias, quienes representan la motivación principal de esta investigación y de mi vocación médica. Cada experiencia compartida fortaleció mi compromiso con una atención más humana, oportuna y basada en evidencia científica.

RESUMEN

Introducción: las anemias hemolíticas hereditarias constituyen un grupo heterogéneo de trastornos genéticos que ocasionan destrucción prematura de eritrocitos, cuyo diagnóstico precoz en la edad pediátrica continúa siendo un desafío clínico debido a la inespecificidad de sus manifestaciones iniciales. **Objetivo:** determinar las características clínicas y de laboratorio para el diagnóstico precoz de anemia hemolítica hereditaria en pacientes atendidos en el hospital del niño Dr. Francisco De Icaza Bustamante, período 2020 - 2023. **Metodología:** Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y transversal, con componente analítico. Se revisaron 114 historias clínicas de pacientes pediátricos con diagnóstico confirmado. Los datos fueron procesados mediante estadística descriptiva con el software Jamovi. **Resultados:** Predominó la drepanocitosis con el 59.6%, seguida de la deficiencia de G6PD con el 21.1% y la esferocitosis hereditaria con el 17.5%. Se observó predominio masculino, con asociación significativa según el tipo de anemia ($p=0.001$). La ictericia, palidez y esplenomegalia fueron las principales manifestaciones clínicas, con diferencias significativas entre los tipos de anemia ($p<0.05$). La esferocitosis presentó mayor evidencia de hemólisis, mientras que la talasemia mostró un patrón microcítico-hipocrómico ($p<0.001$). La presencia de tres o más manifestaciones clínicas se relacionó con menores niveles de hemoglobina ($p=0.048$). **Conclusiones:** el reconocimiento conjunto de manifestaciones clínicas y parámetros de laboratorio de hemólisis constituye una estrategia útil y costo-efectiva para el diagnóstico precoz de la anemia hemolítica hereditaria en la población pediátrica, orientando su clasificación diferencial y contribuyendo a la prevención de complicaciones asociadas.

Palabras clave: Anemia hemolítica congénita; anemia de células falciformes; esferocitosis Hereditaria; deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa; diagnóstico precoz; pediatría.

ABSTRACT

Introducción: las anemias hemolíticas hereditarias constituyen un grupo heterogéneo de trastornos genéticos que ocasionan destrucción prematura de eritrocitos, cuyo diagnóstico precoz en la edad pediátrica continúa siendo un desafío clínico debido a la inespecificidad de sus manifestaciones iniciales. **Objetivo:** determinar las características clínicas y de laboratorio para el diagnóstico precoz de anemia hemolítica hereditaria en pacientes atendidos en el hospital del niño Dr. Francisco De Icaza Bustamante, período 2020 - 2023. **Metodología:** Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y transversal, con componente analítico. Se revisaron 114 historias clínicas de pacientes pediátricos con diagnóstico confirmado. Los datos fueron procesados mediante estadística descriptiva con el software Jamovi. **Resultados:** Predominó la drepanocitosis con el 59.6%, seguida de la deficiencia de G6PD con el 21.1% y la esferocitosis hereditaria con el 17.5%. Se observó predominio masculino, con asociación significativa según el tipo de anemia ($p=0.001$). La ictericia, palidez y esplenomegalia fueron las principales manifestaciones clínicas, con diferencias significativas entre los tipos de anemia ($p<0.05$). La esferocitosis presentó mayor evidencia de hemólisis, mientras que la talasemia mostró un patrón microcítico-hipocrómico ($p<0.001$). La presencia de tres o más manifestaciones clínicas se relacionó con menores niveles de hemoglobina ($p=0,048$). **Conclusiones:** el reconocimiento conjunto de manifestaciones clínicas y parámetros de laboratorio de hemólisis constituye una estrategia útil y costo-efectiva para el diagnóstico precoz de la anemia hemolítica hereditaria en la población pediátrica, orientando su clasificación diferencial y contribuyendo a la prevención de complicaciones asociadas.

Palabras clave: Anemia hemolítica congénita; anemia de células falciformes; esferocitosis hereditaria; deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa; diagnóstico precoz; pediatría.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

CERTIFICACIÓN	II
DECLARACIÓN DE RESPONSABILIDAD	III
AUTORIZACIÓN	IV
DEDICATORIA	V
AGRADECIMIENTO	VI
RESUMEN	VII
ABSTRACT.....	VIII
ÍNDICE DE CONTENIDOS	IX
INTRODUCCIÓN	1
CAPÍTULO I.....	3
1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	3
1.1.1 Formulación del problema	4
JUSTIFICACIÓN	5
1.3 OBJETIVOS	7
1.3.1 Objetivo general	7
1.3.2 Objetivos específicos.....	7
1.4 HIPÓTESIS	8
CAPÍTULO II.....	9
2.1 ANTECEDENTES.....	9
2.2 MARCO TEÓRICO.....	13
2.2.1 CLASIFICACIÓN DE LAS ANEMIAS HEMOLÍTICAS	13
Hereditarias.....	13
2.2.2 FISIOPATOLOGÍA DE LA HEMÓLISIS HEREDITARIA	15
2.2.2.1 Mecanismos generales de la hemólisis	15
2.2.2.2 Respuesta eritropoyética compensadora.....	16

2.2.3 TRASTORNOS DE MEMBRANA ERITROCITARIA	18
2.2.3.1 Esferocitosis hereditaria.....	18
2.2.3.2 Eliptocitosis Hereditaria	20
2.2.4 ENZIMOPATÍAS ERITROCITARIAS.....	20
2.2.4.1 Deficiencia de Glucosa-6-Fosfato Deshidrogenasa	20
2.2.4.2 Deficiencia de Piruvato Cinasa.....	21
2.2.5. HEMOGLOBINOPATÍAS	22
2.2.5.1 Anemia Falciforme o Drepanocitosis	22
2.2.5.2 Síndromes Talasémicos	25
2.2.6 CARACTERIZACIÓN CLÍNICA DE LAS ANEMIAS HEMOLÍTICAS HEREDITARIAS EN PEDIATRÍA.....	26
2.2.7 DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO DE LAS ANEMIAS HEMOLÍTICAS HEREDITARIAS.....	27
2.2.7.1 Parámetros Hematológicos Básicos.....	27
2.2.7.2 Marcadores Bioquímicos de Hemólisis	29
2.2.7.3 Estudio Morfología Eritrocitaria.....	30
2.2.7.4 Pruebas Diagnósticas Específicas	31
2.2.8 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LAS ANEMIAS HEMOLÍTICAS HEREDITARIAS.....	33
2.2.9 MANEJO CLÍNICO DE LAS ANEMIAS HEMOLÍTICAS HEREDITARIAS EN PEDIATRÍA.....	34
2.2.9.1 Principios generales	34
2.2.9.2 Transfusión de Concentrado Eritrocitario	34
2.2.9.3 Esplenectomía.....	35
2.2.9.4 Tratamiento Farmacológico Específico: Hidroxiurea	35
2.2.10 DIAGNÓSTICO PRECOZ: RELEVANCIA CLÍNICA Y ESTRATEGIAS DIAGNÓSTICAS.....	36

2.2.11 CONTEXTO EPIDEMIOLOGICO EN ECUADOR.....	38
CAPÍTULO III.....	40
3.1 METODOLOGÍA	40
3.1.1 Justificación en la elección del método	40
3.1.2 Diseño de estudio	40
3.1.3 Universo y muestra.....	42
3.1.4 Criterios de inclusión.....	42
3.1.5 Criterios de exclusión	42
3.1.6 Procedimiento de recopilación de datos	43
3.1.7 Técnicas de recolección de información.....	43
3.1.8 Métodos de análisis de la información	44
3.1.9 Variables	44
3.1.10 Aspectos éticos	44
3.1.11 Operacionalización de variables	46
CAPÍTULO IV	48
4.1 RESULTADOS.....	48
DISCUSIÓN	57
CONCLUSIONES	64
RECOMENDACIONES	66
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	67

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Operacionalización de las variables	46
Tabla 2. Características epidemiológicas según tipo de anemia hemolítica hereditaria.....	50
Tabla 3. Manifestaciones clínicas según el tipo de anemia hemolítica hereditaria	52
Tabla 4. Parámetros de laboratorio según el tipo de anemia hemolítica hereditaria	53
Tabla 5. Relación entre manifestaciones clínicas y parámetros de laboratorio en pacientes con anemia hemolítica hereditaria	55
Tabla 6. Complicaciones según el tipo de anemia hemolítica hereditaria.....	56

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Manifestaciones clínicas según el tipo de anemia hemolítica hereditaria 52

Figura 2. Complicaciones según el tipo de anemia hemolítica hereditaria 56

INTRODUCCIÓN

Según Choi et al. (1), las anemias hemolíticas hereditarias comprenden un conjunto de trastornos genéticos que afectan la supervivencia normal de los eritrocitos. En infantes, la enfermedad puede manifestarse como ictericia, palidez, fatiga, esplenomegalia y retraso en el crecimiento. De acuerdo con el autor, el diagnóstico temprano resulta complejo, ya que durante las primeras etapas sus manifestaciones clínicas pueden confundirse con infecciones o deficiencias nutricionales.¹ Por tal motivo, la identificación temprana de este padecimiento requiere de una valoración completa de los antecedentes, del cuadro clínico y de los resultados de laboratorio.

Para Fattizzo (2), la variabilidad del cuadro clínico entre pacientes con la misma etiología subyacente, hace necesaria la integración de una evaluación clínica exhaustiva con pruebas de laboratorio que permitan establecer el origen de la hemólisis, mantener una sospecha clínica adecuada y definir un protocolo que favorezcan su detección oportuna, tratamiento adecuado y una mejor calidad de vida para los pacientes pediátricos afectados.²

Agarwal (3), sostiene que para establecer el diagnóstico de una anemia hemolítica hereditaria es importante relacionar los resultados durante la valoración del paciente con los de las pruebas hematológicas y bioquímicas, considerando que, el hemograma, el recuento de reticulocitos y el frotis de sangre periférica forman parte de la evaluación inicial, en la que pueden incorporarse pruebas más específicas como la fragilidad osmótica eritrocitaria, la electroforesis de hemoglobina y la medición de la actividad de la glucosa 6 fosfato deshidrogenasa.³

Las pruebas permiten orientar el diagnóstico hacia membranopatías, enzimopatías y hemoglobinopatías, por lo que son la base del estudio inicial en la mayoría de los centros hospitalarios pediátricos.⁴ Sin embargo, la escasa disponibilidad de recursos, sumado a la

inexistencia de protocolos diagnóstico unificados, puede retrasar la confirmación etiológica y dificultar la selección del manejo clínico apropiado para el paciente.³

La anemia hemolítica hereditaria puede presentarse en varias formas, la esferocitosis hereditaria es que más se destaca, seguida de la deficiencia de G6PD, la drepanocitosis y las talasemias. Cabe mencionar que, todas comparten una destrucción acelerada de los eritrocitos, sin embargo, cada una presenta características clínicas y hematológicas distintas que permiten establecer diferencias entre ellas.⁴

El análisis de varios estudios evidencia que, la identificación temprana de los padecimientos mencionados puede favorecer el inicio del tratamiento, así como las medidas de prevención y seguimiento sobre la evolución del cuadro clínico y el riesgo de complicaciones relacionadas con la litiasis biliar, el secuestro esplénico y el síndrome torácico agudo.⁵ En este sentido, la caracterización sistemática de las manifestaciones y de los resultados de laboratorio representa una fuente de información importante para fortalecer los algoritmos diagnósticos empleados en el entorno hospitalario.

En virtud de lo expuesto, el presente estudio tiene como objetivo describir las características clínicas y los parámetros de laboratorio más relevantes para el diagnóstico precoz de las anemias hemolíticas hereditarias en pacientes del área de pediatría del hospital del Niño Dr. Francisco De Icaza Bustamante durante el período 2020 hasta 2023. Con el desarrollo de la investigación, se espera que los resultados aporten información para potenciar las estrategias de diagnóstico pediátrico local, así como fomentar un enfoque integral, objetivo y puntual de estas patologías dentro del sistema de salud de Ecuador.

CAPÍTULO I

1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La presente investigación es desarrollada en el hospital del niño Dr. Francisco De Icaza Bustamante, ubicado en la ciudad de Guayaquil. El estudio tiene como finalidad realizar la caracterización clínica y de laboratorio de los casos de anemia hemolítica hereditaria para una mejor identificación temprana en pediátricos.

De acuerdo con un análisis preliminar, en el hospital la atención de muchos pacientes pediátricos se enfocada en el tratamiento de la anemia, más no en buscar la causa que la origina, situación que conlleva a diagnósticos tardíos o incompletos que afectan la supervivencia del infante. A esta situación, se le suma la ausencia de protocolos estandarizados para la evaluación de los pacientes y de un registro institucional que permita conocer los casos sospechosos o confirmados. Cabe mencionar que, las limitaciones expuestas conllevan a que las patologías no puedan ser identificadas a tiempo, se retrase el inicio del tratamiento y aumente el riesgo de complicaciones que, en muchos casos, podrían prevenirse con un diagnóstico oportuno.

En América Latina, la comunidad científica ha logrado establecer perfiles de manifestaciones clínicas y de resultados hematológicos que sirven de apoyo para orientan la sospecha diagnóstica.⁶ En Ecuador, los profesionales de la salud carecen de datos que describan el comportamiento de la anemia hemolítica hereditaria en la población infantil atendida en la institución.

En el hospital Dr. Francisco De Icaza Bustamante, los registros son limitados, se encuentran dispersos y con información incompleta, lo cual impide establecer correlaciones entre las manifestaciones clínicas y los resultados de laboratorio. Así como también conocer la frecuencia de las diferentes formas de la enfermedad. En este sentido, la ausencia de información limita la toma de decisiones clínicas y dificulta la construcción

de una base epidemiológica que sustente el desarrollo de estrategias, adaptadas a la realidad y necesidades propias de la institución.

En la práctica médica, el diagnóstico de la anemia hemolítica hereditaria puede establecerse después de que el niño haya experimentado múltiples episodios de anemia, ictericia o esplenomegalia.⁷ Para Fattizzo (7), la detección de la enfermedad en sus primeras manifestaciones presenta dificultades. Aunque, los parámetros hematológicos, como la reticulocitosis, los índices eritrocitarios o las alteraciones en las pruebas de hemólisis, brinda información importante, su interpretación debe asociarse con los signos, síntomas y antecedentes clínicos del paciente.

En este sentido, cuando en un estudio los resultados se evalúan de manera aislada, resulta difícil reconocer el esquema de una enfermedad. Por tal motivo, la ausencia de información y de un perfil clínico y de laboratorio bien definido genera incertidumbre durante el proceso de diagnóstico y retrasa la confirmación de la enfermedad mediante estudios profundos y especializados.

Ante lo expuesto, la presente investigación proporciona información sobre las principales manifestaciones clínicas, alteraciones hematológicas y los parámetros bioquímicos relacionados con las anemias hemolíticas hereditarias en la población pediátrica atendida en el hospital del Niño Dr. Fransico De Icaza Bustamente. Es importante mencionar que, la caracterización de las manifestaciones clínicas y los parámetros de laboratorio facilitaran la sospecha y el diagnóstico temprano de la enfermedad.

1.1.1 Formulación del problema

¿Qué características clínicas y de laboratorio permiten orientar el diagnóstico precoz de la anemia hemolítica hereditaria en pacientes pediátricos del Hospital del Niño Dr. Francisco De Icaza Bustamante, durante el período 2020-2023?

JUSTIFICACIÓN

El fortalecimiento del diagnóstico precoz de la anemia hemolítica hereditaria en la población pediátrica permite la identificación de características clínicas y de resultados de laboratorio de los pacientes atendidos en el Hospital del Niño Dr. Francisco De Icaza Bustamante. En la investigación ampliar la información de las causas con las que se presentan las enfermedades es esencial para fortalecer la capacidad del equipo médico en la detección temprana y brindar a cada paciente un abordaje oportuno, preciso y adaptado a las condiciones reales del entorno hospitalario.

Por otra parte, la caracterización clínica y de laboratorio permitirá trazar un perfil descriptivo propio de los niños con anemia hemolítica hereditaria atendidos en la institución, ya que la información proporcionada puede facilitar el reconocimiento de las manifestaciones que se presentan con mayor frecuencia, así como de los resultados hematológicos y bioquímicos que acompañan a las enfermedades. De la misma manera, permitirá identificar las variantes habituales y establecer diferencias en sus formas de presentación.

En el mismo orden de ideas, en la parte asistencial el desarrollo del estudio resulta esencial debido a que la identificación temprana de las anemias hemolíticas hereditarias contribuye significativamente en el seguimiento y la prevención de complicaciones de los pacientes pediátricos. Asimismo, conocer las causas con las que se presentan puede ser utilizada como referencia para fortalecer la valoración clínica y la solicitud de estudios complementarios.

En la parte académica, el estudio representa una fuente de información clara sobre las características clínicas y de laboratorio de pacientes con las anemias hemolíticas hereditarias del Hospital del Niño Dr. Francisco De Icaza Bustamante. Asimismo, proporciona datos que respaldan la elaboración o actualización de protocolos y criterios de

evaluación. En este sentido, la presente investigación es gran utilidad para el personal médico, ya que comprender estas enfermedades permite fortalecer su abordaje temprano para evitar complicaciones en los infantes.

1.3 OBJETIVOS

1.3.1 Objetivo general

Determinar las características clínicas y de laboratorio para el diagnóstico precoz de anemia hemolítica hereditaria en pacientes atendidos en el Hospital del Niño Dr. Francisco De Icaza Bustamante, período 2020 hasta 2023.

1.3.2 Objetivos específicos

- Describir las características epidemiológicas de pacientes pediátricos con anemia hemolítica hereditaria.
- Identificar las diferencias en las manifestaciones clínicas según el tipo de anemia hemolítica hereditaria.
- Analizar los parámetros de laboratorio asociados a los diferentes tipos de anemia hemolítica hereditaria para su utilidad en el diagnóstico precoz.
- Relacionar las manifestaciones clínicas con las alteraciones laboratoriales en pacientes con anemia hemolítica hereditaria.

1.4 HIPÓTESIS

H1: Existe predictores clínicos y de laboratorio específicos que permitan identificar tempranamente la anemia hemolítica hereditaria en la población pediátrica atendida en el Hospital del Niño Dr. Francisco De Icaza Bustamante

H0: No existe predictores clínicos y laboratoriales específicos que permitan identificar tempranamente la anemia hemolítica hereditaria en la población pediátrica atendida en el Hospital del Niño Dr. Francisco De Icaza Bustamante.

El criterio de decisión será:

- Si la probabilidad obtenida del p-valor es $< 0,05$ se rechaza la H_0 .
- Si la probabilidad obtenida del p-valor es $> 0,05$ se acepta la H_0 .

CAPÍTULO II

2.1 ANTECEDENTES

Para Chuet et al.⁶ las anemias hemolíticas hereditarias (AHH) se refieren a enfermedades de origen genético que afectan la membrana del eritrocito, el metabolismo enzimático y la síntesis de hemoglobina. De acuerdo con el autor, este padecimiento puede manifestarse desde el período neonatal hasta una etapa más avanzada de la infancia.

Para Fattizzo et al.⁷, el diagnóstico precoz es uno de los principales desafíos en la identificación de las anemias hemolíticas hereditarias, sobre todo durante la infancia, debido a que sus primeras manifestaciones suelen pasar desapercibidas. Según el autor algunos pacientes presentan inicialmente signos de poca intensidad, por lo que la sospecha de una enfermedad hereditaria puede no establecerse desde las primeras consultas. Es decir, cuando esto ocurre, la búsqueda de la causa de la anemia puede retrasarse y, con ello, también la posibilidad de iniciar el tratamiento que requiere cada paciente.

De acuerdo con Krishnevskaya et al.⁸, la valoración inicial suele incluir estudios de fácil acceso, entre los que se menciona el hemograma, el recuento de reticulocitos, la bilirrubina indirecta, la haptoglobina y el lactato deshidrogenasa. Además, puede complementarse con el extendido de sangre periférica, la electroforesis de hemoglobina, la prueba de fragilidad osmótica eritrocitaria y la determinación de enzimas eritrocitarias.

Por otro lado, Kim et al.⁹, en su estudio observo que el manejo clínico no siempre permite identificar todos los casos, especialmente cuando las manifestaciones se apartan de las formas habituales de presentación. Por lo tanto, la valoración de signos como ictericia persistente, esplenomegalia, crisis hemolíticas recurrentes o litiasis biliar a edades tempranas mantiene un papel importante en la orientación diagnóstica.

En el mismo orden de ideas, Ropero et al.¹⁰ destacan la utilidad de los resultados clínicos, especialmente en establecimientos donde el acceso a estudios especializados es

limitado. Cabe mencionar que, los parámetros relacionados con la hemólisis aportan información para valorar la condición del paciente. Según Liu et al.¹¹, existe una correlación significativa entre la hemoglobina libre plasmática y la LDH ($R=0.699$), así como con la bilirrubina total ($R=0.45$). con la LDH ($R=0.699$) y la bilirrubina total ($R=0.45$).

En consecuencia, Iolascon et al.¹² sostiene que conocer las características fenotípicas propias de cada subtipo de AHH es fundamental, debido a que existen diferencias que pueden orientar el diagnóstico diferencial. En el mismo orden de ideas, Paglietti et al.¹³ plantea que la relación entre los signos clínicos y los resultados de laboratorio pueden ser determinante para orientar el diagnóstico inicial, sobre todo en entornos donde los recursos de diagnósticos avanzados no están disponibles.

La frecuencia de los diferentes tipos de anemias hemolíticas hereditarias presenta variaciones entre las distintas regiones del mundo, especialmente en aspectos relacionados con la distribución geográfica y las características de las poblaciones.¹³ Para Hernández¹⁴, en Europa y Asia, las alteraciones de la membrana eritrocitaria como la esferocitosis hereditaria, tienen una presencia importante durante la infancia. Sin embargo, en América Latina y el Caribe la drepanocitosis es una de las principales hemoglobinopatías de origen hereditario. Ante lo expuesto, las hemoglobinopatías son las más prevalentes a nivel mundial y su distribución en América Latina y el Caribe está estrechamente ligada a la ascendencia africana de la región.

En el mismo orden de ideas, Alcántara et al.¹⁵, en un estudio retrospectivo con 51 pacientes menores de 15 años con anemia falciforme atendidos en Santiago de Chile entre 2016-2023, reportaron una edad media al diagnóstico de 3.7 años, con un 75% de los casos diagnosticados antes de los 5 años y un predominio del sexo masculino 67%. En cuanto al perfil clínico y de laboratorio descrito en la región, encontró que la palidez y la ictericia

estuvieron presentes en la totalidad de los casos con hemólisis activa, seguidas de esplenomegalia en más del 60% de los pacientes, junto con una hemoglobina media de 7.2 d/dl con reticulocitosis marcada, elevación de LDH y bilirrubina indirecta como marcadores de hemólisis crónica.

Sin embargo, Palacios et al.¹⁶ y Mendoza et al.¹⁷ determinaron que los pacientes pediátricos con AHH en Latinoamérica son diagnosticados de manera tardía y en muchos casos, cuando la enfermedad ya ha desarrollado complicaciones como retraso en el crecimiento, colelitiasis o secuelas neurológicas, situación que se atribuye a la baja sospecha clínica en el primer nivel de atención como a la limitada disponibilidad de herramientas diagnósticas especializadas en los centros hospitalarios de la región.

De la misma manera, González et al.¹⁸ reportó en su estudio retrospectivo de 11 años en un centro hospitalario de tercer nivel, en el que se analizaron 71 ingresos correspondientes a 25 pacientes pediátricos con enfermedad de células falciformes e identificaron que las complicaciones agudas más frecuentes fueron la crisis vaso oclusiva con el 35.2%, el síndrome febril con el 33.8% y el síndrome torácico agudo con el 32.3%.

En Ecuador, los estudios sobre AHH son escasos. De acuerdo con Rivadeneira y Cadena,¹⁹ a partir de la Encuesta Nacional de Desnutrición Infantil 2022-2023 que incluyó 18688 niños, la prevalencia de anemia del 46.4% se da en el grupo de 6 a 23 meses, con mayor riesgo en los quintiles socioeconómicos más bajos. La información obtenida evidencia la magnitud del problema en el país y la importancia de definir protocolos de diagnóstico diferenciados que permitan distinguir las formas hereditarias de hemólisis, las causas nutricionales e infecciosas más frecuentes.

Asimismo, Gallardo et al.²⁰ en su estudio publicado en 2025, señalan que la ausencia de un programa de tamizaje neonatal universal para la deficiencia de G6PD tiene consecuencias directas y prevenibles sobre la salud infantil, ya que la gran mayoría de los

niños solo reciben un diagnóstico cuando ya han sufrido una crisis hemolítica aguda, momento en el que el daño sobre el organismo puede ser considerable y el pronóstico desfavorable, con un gran aumento de la morbimortalidad en la edad pediátrica.

Lo antes expuesto, fundamenta el desarrollo de la investigación, ya que permita conocer cómo se presentan las anemias hemolíticas hereditarias en la población pediátrica del hospital del niño Dr. Francisco De Icaza Bustamante. Además, el análisis previo de los antecedentes muestra que los estudios clínicos y de laboratorio aportar información sobre los signos y síntomas más frecuentes, así como de resultados que podrían orientar la sospecha de estas enfermedades. Por lo tanto, disponer de datos relevantes favorece la identificación oportuna y facilita la valoración de los pacientes.

En este sentido, el hospital se convierte en un centro de referencia para la atención pediátrica especializada, puesto que, durante el período 2020-2023 atendió pacientes con diagnóstico de anemia hemolítica hereditaria. Cabe destacar que, los casos registrados representan una fuente de información clara para conocer las características de estas enfermedades en el ámbito hospitalario. Sin embargo, la ausencia de criterios estandarizados para su identificación temprana puede dificultar el reconocimiento de algunos casos y retrasar la realización de estudios dirigidos a establecer su origen.

2.2 MARCO TEÓRICO

2.2.1 CLASIFICACIÓN DE LAS ANEMIAS HEMOLÍTICAS

Hereditarias

Las anemias hemolíticas hereditarias (AHH) forman parte de un grupo heterogéneo de enfermedades genéticas caracterizadas por la disminución de la supervivencia de los eritrocitos. Las alteraciones se originan por defectos genéticos intrínsecos que afectan la estructura o la función del glóbulo rojo. Para comprender el alcance de esta alteración, Zubizaray y Sevilla ²¹ ofrecen una definición esclarecedora, donde establecen que las anemias hemolíticas son aquellas entidades en las que la vida media eritrocitaria, normalmente de 120 días, se encuentra acortada de manera significativa.

Para Espinoza et al. ²² cuando la disminución de la supervivencia de los eritrocitos tiene un origen hereditario, se debe a alteraciones presentes en los componentes propios del glóbulo rojo, entre ellos la membrana, las enzimas y la hemoglobina, los cuales cumplen funciones esenciales para mantener su estructura y funcionamiento normal. Cabe destacar que, la presencia de alteraciones permite diferenciar el tipo de anemias hemolíticas hereditarias, por ello son importantes en el proceso de diagnóstico, ya que cada tipo de enfermedad requiere de análisis específico para determinar su origen y establecer el manejo correspondiente.

En opinión con Fattizzo et al.² las AHH se han organizado en tres categorías que permiten ordenar el pensamiento clínico frente a estos pacientes. La primera agrupa a las membranopatías, en las que los defectos afectan las proteínas de la membrana o del citoesqueleto eritrocitario, como ocurre en la esferocitosis hereditaria (EH) y la eliptocitosis hereditaria (EE), las cuales alteran la deformabilidad del glóbulo rojo y lo predisponen a una destrucción prematura a nivel esplénico.

La segunda categoría corresponde a las enzimopatías, caracterizadas por deficiencias en enzimas indispensables para el metabolismo eritrocitario, siendo la deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) y la deficiencia de piruvato cinasa (PK) las más relevantes en la práctica clínica. Por otro lado, la tercera engloba a las hemoglobinopatías, dentro de las cuales se distinguen las variantes estructurales de la hemoglobina, como la anemia falciforme o drepanocitosis, y los síndromes talasémicos, en los que existe una alteración en la cantidad o la calidad de las cadenas de globina producidas.

Para Espinoza et al.²² la clasificación de las anemias hemolíticas hereditarias permite organizar el estudio según el componente del eritrocito que presenta la alteración, considerando que, la identificación orienta la selección de las pruebas diagnósticas y relaciona los resultados con las manifestaciones clínicas observadas en cada paciente. Es decir que, reconocer las diferencias existentes entre los principales tipos de AHH y establecer una relación entre sus características clínicas y los resultados de laboratorio, posibilita el inicio de controles y estudios específicos según su etiología.

Por el contrario, cuando el diagnóstico se establece después de un tiempo prolongado, pueden presentarse dificultades para mantener un seguimiento adecuado y reconocer de forma temprana algunas complicaciones. De ahí que la valoración conjunta de los signos clínicos y de los resultados de laboratorio constituya un aspecto relevante dentro del proceso diagnóstico de las AHH en la población pediátrica.

Ante lo expuesto, el marco clasificatorio es el punto de partida conceptual ineludible para cualquier investigación que, como la presente, aspire a caracterizar aspectos clínicos y de laboratorio de enfermedades en una cohorte pediátrica hospitalaria específica.

2.2.2 FISIOPATOLOGÍA DE LA HEMÓLISIS HEREDITARIA

2.2.2.1 Mecanismos generales de la hemólisis

Comprender los mecanismos fisiopatológicos que dan origen a las AHH no es un ejercicio meramente teórico, sino una condición indispensable para que el médico pueda interpretar con precisión las manifestaciones clínicas que presenta el paciente y los resultados de laboratorio que las acompañan. Con independencia de la etiología específica, la hemólisis acelerada que caracteriza a estas enfermedades se produce porque el eritrocito defectuoso pierde su capacidad de deformarse y adaptarse al estrés mecánico, osmótico u oxidativo al que es sometido durante su circulación por la microvasculatura.

Ante lo expuesto, la alteración del eritrocito favorece su reconocimiento y posterior eliminación por el sistema reticuloendotelial, principalmente a nivel del bazo, donde los glóbulos rojos que presentan cambios estructurales o funcionales pueden ser retirados de la circulación antes de completar su vida media. Según Motta et al.²³ señalan que, en ciertos subtipos de AHH, pueden intervenir mecanismos inmunitarios que favorecen la destrucción de los eritrocitos, lo cual incorpora un componente inmunomediado que complica el diagnóstico diferencial con las formas autoinmunes de hemólisis.

La hemólisis puede ser extravascular e intravascular de acuerdo al lugar donde se presenta la destrucción eritrocitaria. Según Zubicaray y Sevilla²¹ la extravascular, es frecuente en las membranopatías y en varias hemoglobinopatías, ocurre en el sistema reticuloendotelial, con mayor destrucción del eritrocito en el interior del esplénico y en menor medida del hepático. De acuerdo a lo expuesto, el proceso genera bilirrubina no conjugada (BNC), cuya acumulación sérica supera la capacidad de conjugación hepática y se manifiesta clínicamente como ictericia de predominio indirecto.

Zubicaray y Sevilla²¹ señalan que la presencia de ictericia, esplenomegalia y reticulocitosis es la expresión clínica más característica de la hemólisis extravascular

crónica en la infancia. Por otra parte, la hemólisis intravascular se produce cuando los eritrocitos se destruyen directamente dentro del torrente sanguíneo y puede presentarse en determinadas crisis hemolíticas asociadas con la deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa (G6PD), así como en algunos episodios de la enfermedad de células falciformes. Cabe destacar que la hemoglobina liberada al plasma se une de manera inicial con la haptoglobina, especialmente cuando este mecanismo de neutralización se satura, la hemoglobina libre circula en plasma y parte de ella es filtrada por el glomérulo renal, además tras ser degradada a hemosiderina, puede aparecer hemoglobinuria signo clínico de hemólisis masiva que constituye una urgencia hematológica.

Cortesi et al.²⁴ destacan que cuando las AHH se presentan de forma severa en el período neonatal, con hemólisis intravascular aguda e hiperbilirrubinemia capaz de alcanzar niveles de riesgo para kernicterus, el escenario clínico se convierte en una verdadera emergencia, donde cada hora cuenta y la rapidez con la que se establece el diagnóstico puede determinar si el recién nacido preserva o no su integridad neurológica.

2.2.2.2 Respuesta eritropoyética compensadora

Cuando el organismo enfrenta la destrucción acelerada de sus eritrocitos, la médula ósea pone en marcha una respuesta compensatoria extraordinaria, donde incrementa su producción eritroide hasta ocho veces por encima del valor basal, en lo que se conoce como eritropoyesis de estrés o eritropoyesis compensadora. Esta respuesta defensiva del organismo se hace visible en el laboratorio a través de la reticulocitosis, es decir, el aumento porcentual y absoluto de los reticulocitos en sangre periférica, que se convierte así en uno de los marcadores más sensibles y confiables de hemólisis activa disponibles en la práctica clínica cotidiana.

Según Fermo et al.²⁵ señalan que la reticulocitosis adquiere mayor utilidad para la valoración de la anemia cuando se interpreta junto con el índice reticulocitario corregido

(IRC), ya que este permite relacionar el porcentaje de reticulocitos con el grado de anemia y valorar si la respuesta de la médula ósea es adecuada. De este modo, el IRC contribuye a diferenciar las anemias con respuesta regenerativa, como ocurre en los procesos hemolíticos activos, de aquellas en las que existe una producción eritrocitaria insuficiente, aportando información relevante para orientar el diagnóstico diferencial desde la evaluación hematológica inicial.

En los casos más graves de AHH de inicio temprano, como ocurre en las talasemias mayores y en la anemia falciforme no tratada, la demanda eritropoyética puede superar la capacidad de la médula ósea y extenderse a sitios que habitualmente no participan en la producción de glóbulos rojos, como el bazo, el hígado y el mediastino, en un fenómeno denominado eritropoyesis extramedular.

Esta situación trae consigo una organomegalia progresiva y, en los casos más extremos, deformidades óseas derivadas de la expansión de la cavidad medular, consecuencias que dan cuenta del profundo impacto sistémico que estas enfermedades pueden ejercer sobre el organismo en desarrollo del niño. En un escenario opuesto, pero igualmente alarmante, durante los episodios de crisis aplásica transitoria, habitualmente desencadenados por la infección del precursor eritroide por Parvovirus B19, la eritropoyesis se detiene de manera abrupta, provocando una caída catastrófica de la hemoglobina que puede comprometer de forma crítica la estabilidad hemodinámica del paciente.

Por otro lado, Lomo Martínez²⁷ describe que la crisis aplásica fue la forma de presentación inicial en un subgrupo de pacientes, siendo frecuentemente confundida con otras causas de anemia aguda por la ausencia de reticulocitosis en ese contexto particular. Esta observación es de especial relevancia para el presente estudio, toda vez que subraya la

importancia de integrar los antecedentes epidemiológicos y la historia clínica detallada en la interpretación de los parámetros de laboratorio.

2.2.3 TRASTORNOS DE MEMBRANA ERITROCITARIA

2.2.3.1 Esferocitosis hereditaria

La esferocitosis hereditaria (EH) constituye el trastorno de membrana eritrocitaria más frecuente en poblaciones de ascendencia europea, aunque su prevalencia en América Latina, aunque menos documentada, ha sido reportada en un rango de 1:3.000 a 1:5.000 nacidos vivos. De acuerdo con Kalfa²⁸ la EH se refiere a un trastorno de origen genético con un patrón de herencia predominantemente autosómico dominante, presente en el 75% de los casos. El autor sostiene que su desarrollo se relaciona con las alteraciones de genes que codifican proteínas de la membrana y del citoesqueleto eritrocitario, que incluye el ANK1, SPTB, SLC4A1, SPTA1 o EPB42, los cuales generan una desconexión entre la bicapa lipídica de la membrana y la red de espectrina subyacente.

Las modificaciones alteran la estabilidad y la deformabilidad del eritrocito, además favorecen la pérdida progresiva de membrana y conducen a la formación de esferocitos, que presentan una mayor susceptibilidad a ser retenidos y eliminados en la circulación esplénica.

En el ámbito clínico, la EH se manifiesta con un espectro de severidad variable que oscila desde el portador asintomático hasta la forma grave con dependencia transfusional desde el período neonatal. Espinoza et al.²² señalan que la hiperbilirrubinemia neonatal que requiere fototerapia intensiva o exanguinotransfusión puede ser la primera manifestación de una EH subyacente, hecho que debe ser investigado sistemáticamente en todo recién nacido con ictericia neonatal de evolución prolongada o inusualmente severa.

En los niños de mayor edad, la esferocitosis hereditaria suele manifestarse con una combinación de anemia, ictericia y esplenomegalia, aunque la intensidad de estas

manifestaciones puede variar entre pacientes, incluso cuando comparten la misma alteración genética²³. De la misma manera, puede aparecer durante la evolución de la enfermedad como la litiasis biliar por acumulación de bilirrubinato cálcico, cuya presencia en la adolescencia puede llevar a sospechar una hemólisis crónica y motivar la realización de estudios hematológicos en pacientes que aún no cuentan con un diagnóstico establecido²⁴.

Para Cortesi²⁴ en los estudios de laboratorio, el hemograma puede mostrar anemia y un aumento de la concentración media de hemoglobina corpuscular (CHCM), que en algunos pacientes supera los 36 g/dL y se relaciona con la pérdida de agua y la deshidratación de los eritrocitos. El frotis de sangre periférica permite identificar esferocitos, los cuales se caracterizan por su forma redondeada, ausencia de palidez central y menor diámetro en comparación con los eritrocitos normales, aunque en los resultados la sospecha se sitúa en la esferocitosis hereditaria, por lo que su ausencia no permite descartar la enfermedad.

De la misma manera, Fermo et al.²⁵ señalan que la citometría de flujo con eosina-5-maleimida (EMA) representa en la actualidad la prueba de mayor rendimiento diagnóstico para la EH, con una sensibilidad del 92-93% y una especificidad del 98-99%, y recomiendan su uso como método de primera línea cuando esté disponible. Azoulay et al.,²⁶ en un estudio pediátrico que evaluó 151 muestras con resultados positivos, borderline y negativos de la prueba de EMA, demostraron que los resultados borderline pueden ser indicativos de formas más severas de EH y que la CHCM pueden usarse como parámetro complementario para reducir los falsos negativos sin comprometer la sensibilidad diagnóstica.

2.2.3.2 Eliptocitosis Hereditaria

La eliptocitosis hereditaria (EE) es un trastorno de herencia autosómica dominante producido por mutaciones en los genes SPTA1, SPTB o EPB41, que codifican las proteínas de la red de espectrina. Kalfa²⁸ destaca que la EE tiene una distribución geográfica particular, con mayor prevalencia en regiones históricamente endémicas de malaria, incluyendo partes de África Occidental y Sudeste Asiático, dado que la deformación eliptoide del eritrocito confiere cierto grado de protección contra el *Plasmodium falciparum*. En la mayoría de los portadores, la EE es una condición asintomática o con hemólisis compensada mínima.

2.2.4 ENZIMOPATÍAS ERITROCITARIAS

2.2.4.1 Deficiencia de Glucosa-6-Fosfato Deshidrogenasa

Luzzatto²⁹ describe la deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa (G6PD) como la enzimopatía eritrocitaria mayoritariamente prevalente a nivel mundial y como el trastorno enzimático monogénico común en la especie humana. Según datos del autor, se estima que afectan a más de 400 millones de personas en todo el planeta. Además, establece que el gen G6PD, localizado en el cromosoma Xq28, determina una herencia ligada al sexo en la que los varones homocigotos con la mutación patogénica son los más afectados, mientras que las mujeres heterocigotas presentan un fenotipo clínico variable en función del grado de inactivación aleatoria del cromosoma X.

La G6PD cataliza el paso inicial de la vía de las pentosas fosfato, puesto que genera NADPH, el principal agente reductor disponible en el eritrocito maduro que, al carecer de mitocondrias, no puede producir NADPH por otras rutas metabólicas, ya que reduce el glutatión oxidado (GSSG) a su forma reducida (GSH), como mecanismo para neutralizar los radicales libres de oxígeno durante la circulación eritrocitaria.

En pacientes pediátricos, la deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa (G6PD) puede ser asintomática hasta que exista una exposición a situaciones de estrés oxidativo, que conlleva a la disminución de la actividad enzimática y limita la capacidad del eritrocito para mantener niveles adecuados de glutatión reducido (GSH). Las crisis agudas en infantes se manifiestan con una presencia brusca de palidez, ictericia, coluria y astenia. Sin embargo, en el período neonatal, inicia con ictericia sin un desencadenante oxidativo claramente identificado.

Según Atarihuana et al.³⁰ la deficiencia de G6PD del 19.2% prevalece en la población afroecuatoriana, siendo las variantes moleculares habituales las A- c.202G>A y A- c.968T>C. En tal sentido, la confirmación diagnóstica se realiza mediante la determinación cuantitativa de la actividad de G6PD en los eritrocitos. Cabe mencionar que, la interpretación de resultados se realiza en el momento de la prueba, ya que durante una crisis hemolítica puede existir un aumento de reticulocitos, células que presentan una actividad enzimática mayor que los eritrocitos maduros.

2.2.4.2 Deficiencia de Piruvato Cinasa

La deficiencia de piruvato cinasa (PK) representa la enzimopatía eritrocitaria más frecuente de la vía glucolítica y presenta una prevalencia estimada de 1:20.000 en población caucásica. Al-Samkari et al.⁵ la describen como una enfermedad de herencia autosómica recesiva asociada con mutaciones en el gen PKLR, responsable de la codificación del piruvato cinasa eritrocitaria y hepática, la cual participa en la etapa final de la glucólisis y contribuye a la producción de ATP necesaria para mantener la función normal del eritrocito.

Ante lo citado, la deficiencia de PK se caracteriza por una hemólisis crónica de intensidad variable, de tipo extravascular. A diferencia de la deficiencia de G6PD, la

hemólisis no suele depender de un desencadenante oxidativo específico, aunque determinados procesos infecciosos o situaciones de estrés fisiológico pueden intensificarla.

En este sentido, el diagnóstico se confirma mediante la medición de la actividad de PK en eritrocitos lavados para eliminar la interferencia de la alta actividad de PK leucocitaria y su correlación con el cuadro clínico. Recientemente, Grace ³¹ ha descrito el desarrollo de activadores alostéricos orales de la PK, como el mitapivat, que han demostrado mejoría sostenida de la anemia hemolítica y la calidad de salud en pacientes con esta deficiencia, siendo el primer tratamiento con efectos modificadores disponible para esta entidad, aunque su uso pediátrico aún se encuentra en fase de investigación clínica.

2.2.5. HEMOGLOBINOPATÍAS

2.2.5.1 Anemia Falciforme o Drepanocitosis

La anemia falciforme (AF), también denominada enfermedad de células falciformes (ECF) es una de las hemoglobinopatías estructurales de mayor importancia clínica en el mundo³². La distribución del padecimiento se vincula con poblaciones procedentes de regiones donde la malaria por *Plasmodium falciparum* ha sido endémica, entre ellas África subsahariana, la cuenca mediterránea, Oriente Medio y el sur de Asia, además de las poblaciones de ascendencia africana asentadas en América, incluido Ecuador³².

Brandow y Liem⁴ en su estudio describe a la ECF como una enfermedad genética de herencia autosómico recesiva causada por la mutación del c.20A>T en el codón 6, la cual produce la sustitución del ácido glutámico por valina en la cadena beta de la globina y da lugar a la formación de hemoglobina S (HbS).

Ante lo expuesto, la HbS se encuentra en condiciones de baja disponibilidad de oxígeno, puede polimerizarse y formar estructuras rígidas que modifican la forma y las propiedades de los eritrocitos. Como resultado, las células adquieren la característica

morfología de hoz y presentan menor deformabilidad y supervivencia, además de una mayor tendencia a interactuar con el endotelio vascular.

La hemólisis crónica asociada con la enfermedad de células falciformes produce una anemia de tipo normocítico, cuya intensidad puede variar entre los pacientes y suele acompañarse de reticulocitosis persistente e incremento de la bilirrubina indirecta, lo cual explica la presencia frecuente de ictericia³³. Es importante mencionar que, durante los primeros años de vida puede observarse esplenomegalia, aunque con la progresión de la enfermedad pueden presentarse alteraciones funcionales del bazo.

Por otra parte, la vaso-oclusión representa un mecanismo primordial de la enfermedad y se relaciona con diversas complicaciones agudas y crónicas³⁴. Las crisis dolorosas vasooclusivas figuran una de las manifestaciones clínicas más frecuentes, mientras que el síndrome torácico agudo, el accidente cerebrovascular isquémico y el secuestro esplénico agudo son las complicaciones de especial importancia durante la infancia. También pueden presentarse priapismo, retinopatía proliferativa y alteraciones renales³⁴. Por lo tanto, la coexistencia de estas manifestaciones con signos de hemólisis puede orientar la sospecha clínica y contribuir a diferenciar la enfermedad de células falciformes de otras anemias hemolíticas hereditarias.

González-Pérez et al.¹⁸ en su análisis retrospectivo de once años de complicaciones agudas en pacientes pediátricos con ECF, identificaron el 35.3% de crisis vasooclusivas, el 33.8% de síndrome febril y el 32.3% de síndrome torácico agudo, siendo las causas de hospitalización más frecuentes, además recalco que el diagnóstico precoz reduce la mortalidad asociada al secuestro esplénico agudo.

De acuerdo con los parámetros de laboratorio, los pacientes con enfermedad de células falciformes presentan anemia normocítica-normocrómica acompañada de reticulocitosis, como expresión de la respuesta medular frente a la hemólisis crónica. Por lo

que, un hemograma muestra leucocitosis y trombocitosis de carácter reactivo, aunque la magnitud de estas alteraciones puede variar según el estado clínico del paciente y la presencia de complicaciones.

El frotis de sangre periférica aporta información para la valoración hematológica, debido a que pueden identificarse drepanocitos o eritrocitos con forma de hoz, células diana y eritroblastos circulantes³⁵. En pacientes con asplenia funcional también pueden observarse cuerpos de Howell-Jolly, los cuales reflejan la disminución de la función esplénica y adquieren importancia el seguimiento de la enfermedad.

La bilirrubina indirecta se encuentra elevada de manera crónica, la LDH está aumentada proporcionalmente al grado de hemólisis y la haptoglobina se halla disminuida o indetectable. Liu et al.¹¹ han demostrado que la hemoglobina libre plasmática representa un marcador de hemólisis intravascular que guarda correlación con el LDH ($R=0,699$), la bilirrubina total ($R=0,475$) y el recuento de reticulocitos, validando el uso conjunto de estos parámetros convencionales como aproximación cuantitativa al grado de hemólisis en ausencia de tecnología especializada.

La confirmación diagnóstica de la enfermedad de células falciformes se realiza mediante el estudio de las fracciones de hemoglobina como HbS, HbF, HbA y HbA2, lo cual permite establecer el patrón característico de cada paciente. La electroforesis de hemoglobina es uno de los métodos utilizados con este propósito y aporta información para diferenciar las principales variantes genóticas de la enfermedad.

Según Palacios³², en su caracterización clínica de pacientes pediátricos con ECF, señala que los patrones correspondientes a HbSS y HbS/ β^0 -talasemia suelen asociarse con formas de mayor expresión clínica, mientras que HbSC y HbS/ β^+ -talasemia muestran un curso más atenuado.

En cuanto al manejo clínico, Brandow y Liem⁴ sintetizan los avances recientes en cuatro áreas principales: el tratamiento del dolor vasooclusivo agudo y crónico, el manejo de la enfermedad cardiopulmonar, la prevención y tratamiento del accidente cerebrovascular, y el manejo de la nefropatía. La hidroxiurea constituye el fármaco modificador de la enfermedad con mayor evidencia acumulada; actúa incrementando la hemoglobina fetal (HbF), reduciendo la adherencia leucocitaria al endotelio y disminuyendo la frecuencia de crisis vasooclusivas en un 50%. Las guías internacionales actuales recomiendan su uso a partir de los nueve meses de edad en todos los pacientes con HbSS o HbS/beta0-talasemia, independientemente de la severidad clínica. La comprensión de este espectro clínico y terapéutico es determinante para contextualizar los hallazgos de la presente investigación, en la que la drepanocitosis constituyó el tipo de AHH de mayor prevalencia en la cohorte estudiada.

2.2.5.2 Síndromes Talasémicos

Las talasemias se encuentran en las hemoglobinopatías hereditarias con mayor número de portadores a nivel mundial. A diferencia de la ECF, en las talasemias el defecto no se relaciona con la formación de una hemoglobina estructuralmente anormal, sino con una disminución o ausencia en la producción de una de las cadenas de globina. En la alfa-talasemia se encuentra afectada la síntesis de las cadenas alfa, mientras que en la beta-talasemia el defecto compromete la producción de las cadenas beta

Espinoza et al.²² señalan que la beta-talasemia menor, también denominada rasgo talasémico, presenta en Ecuador una prevalencia aproximada de 0.5 -1.5% en la población general, siendo relevante su diagnóstico diferencial con la anemia ferropénica, con la que comparte el patrón de anemia microcítica hipocrómica. La distinción entre ambas entidades se fundamenta en los índices eritrocitarios, mayor número de eritrocitos con

microcitosis más pronunciada en la talasemia, en la cuantificación de la HbA2 y en la ausencia de respuesta al suplemento de hierro oral.

2.2.6 CARACTERIZACIÓN CLÍNICA DE LAS ANEMIAS HEMOLÍTICAS HEREDITARIAS EN PEDIATRÍA

La presentación clínica de las AHH en la edad pediátrica es heterogénea e inespecífica en sus etapas iniciales, lo que representa el principal obstáculo para el diagnóstico precoz. Sin embargo, existe un conjunto de manifestaciones clínicas cuya presencia eleva significativamente el índice de sospecha diagnóstica. Para Fattizzo et al.² las condiciones que pueden dificultar el diagnóstico de las anemias hemolíticas hereditarias, se asocian con la coexistencia de infecciones que pueden precipitar una crisis hemolítica y simular otras causas de ictericia aguda, las deficiencias nutricionales como la ferropenia y la deficiencia de vitamina B12 que modifican los índices eritrocitarios, y las enfermedades autoinmunes, cuya diferenciación con la hemólisis hereditaria requiere la realización de la prueba de Coombs directa.

Por otro lado, la palidez cutáneo-mucosa, es el reflejo de la anemia, la cual se relaciona con la disminución de la concentración de hemoglobina y su intensidad depende del grado de anemia y de la capacidad de compensación del organismo. Asimismo, la ictericia, se vincula con el aumento de la bilirrubina indirecta producido durante la destrucción de los eritrocitos.³⁶

En consecuencia, la esplenomegalia es otra de las manifestaciones resultante de algunas hiperestimulaciones del sistema reticuloendotelial y de eritropoyesis extramedular. La Academia Americana de Pediatría³³ en su informe clínico de 2024 sobre supervisión de la salud en niños con ECF, recomienda la evaluación sistemática del tamaño esplénico en cada visita de seguimiento, dado que su incremento brusco puede ser la primera señal de un secuestro esplénico agudo, emergencia que puede ser fatal en horas.

La fatiga e intolerancia al ejercicio son síntomas frecuentemente subestimados en niños con AHH crónica, que en ocasiones son atribuidos a causas psicosociales o a desacondicionamiento físico. El retraso en el crecimiento y el desarrollo, presente en los casos de mayor cronicidad y severidad, refleja el impacto sistémico de la anemia crónica sobre el metabolismo energético y el eje de la hormona de crecimiento. La litiasis biliar, consecuencia del depósito de bilirrubinato cálcico por la hiperbilirrubinemia crónica, puede aparecer ya en la primera infancia en los casos de hemólisis intensa, siendo la presentación con cólico biliar o colecistitis aguda en un niño la pista que lleva al diagnóstico de una AHH no reconocida previamente.

Alcántara et al.¹⁵ en su estudio destacó que la palidez y la ictericia estaban presentes en la totalidad de los pacientes con hemólisis activa, la esplenomegalia en más del 60% y la litiasis biliar en una proporción significativa de los pacientes mayores. La valoración clínica sistemática que incluya etnia, procedencia geográfica, antecedentes familiares de anemia, ictericia o esplenectomía y exposición a desencadenantes oxidantes se constituye como la piedra angular del diagnóstico clínico de las AHH en pediatría.

En este sentido, ningún signo por sí solo es suficiente para señalar con certeza el diagnóstico de una AHH específica. Por tal motivo, los resultados, el entorno epidemiológico, étnico y familiar del paciente, permite al médico trazar un camino coherente hacia una etiología concreta y fundamentar la solicitud razonada de las pruebas de laboratorio más pertinentes para cada caso.

2.2.7 DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO DE LAS ANEMIAS HEMOLÍTICAS HEREDITARIAS

2.2.7.1 Parámetros Hematológicos Básicos

El hemograma completo representa la primera herramienta diagnóstica a la que recurre el médico ante la sospecha de una AHH, y su valor no debe subestimarse. Sin

embargo, su utilidad real depende de una interpretación integrada de todos sus parámetros, ya que leer los valores de forma aislada puede llevar a conclusiones incompletas o erróneas.

En este sentido, Aly et al.³⁴ proponen un abordaje diagnóstico estructurado por etapas, en el que el hemograma inicial actúa como primer filtro orientador del tipo de anemia, mientras que la morfología eritrocitaria observada en el extendido de sangre periférica permite establecer la categoría diagnóstica más probable, guiando así los pasos siguientes de la investigación etiológica.

Para Gonzaga³⁵ en las AHH, el hemograma muestra un patrón de anemia normocítica-normocrómica acompañado de reticulocitosis, como resultado de la respuesta compensatoria de la médula ósea ante la destrucción acelerada de los eritrocitos. Sin embargo, las características hematológicas varían según el tipo de AHH y la intensidad del proceso hemolítico.

En la esferocitosis hereditaria, puede observarse un incremento de la concentración media de hemoglobina corpuscular (CHCM), que en algunos pacientes supera los 36 g/dL y se relaciona con las modificaciones en la hidratación y la pérdida de membrana del eritrocito. Cabe indicar que, en las talasemias predomina un patrón microcítico e hipocrómico, acompañado en determinados casos por un número de eritrocitos relativamente elevado para el grado de anemia. Lo ante expuesto, puede valorarse mediante el índice de Mentzer, calculado a partir de la relación entre el volumen corpuscular medio (VCM) y el recuento de eritrocitos, cuyo resultado puede ser inferior a 13 en pacientes con talasemia.

Por otra parte, durante los episodios hemolíticos agudo asociado con la deficiencia de G6PD, puede producirse un descenso rápido de la concentración de hemoglobina

acompañado de reticulocitosis, como expresión de la respuesta medular frente a la destrucción eritrocitaria.

El índice reticulocitario corregido (IRC) permite valorar la respuesta de la médula ósea con el grado de anemia según el porcentaje de reticulocitos y el hematocrito del paciente. Para determinar los valores se emplea la fórmula $\% \text{ reticulocitos} \times (\text{Hcto del paciente} / \text{Hcto normal})$, considerando que un IRC superior a 2 es consistente con hemólisis activa o pérdida aguda de sangre, mientras que un IRC inferior a 2 sugiere una respuesta insuficiente para compensar la disminución de la masa eritrocitaria.

2.2.7.2 Marcadores Bioquímicos de Hemólisis

La confirmación bioquímica de la hemólisis requiere la evaluación de un panel de marcadores que, interpretados de forma conjunta, permiten establecer no solo la presencia de destrucción eritrocitaria, sino también aporta elementos para diferenciar mecanismos predominantes, ya sea extravascular o intravascular. Los marcadores más utilizados en la práctica clínica pediátrica son la bilirrubina total y sus fracciones, el lactato deshidrogenasa (LDH), la haptoglobina sérica y el urobilinógeno urinario.

Aly et al.³⁴ en su estudio establecen que la bilirrubina indirecta y la LDH forman parte del primer nivel de investigaciones en el algoritmo diagnóstico escalonado de la anemia hemolítica, orientando hacia un mecanismo extravascular, mientras que el descenso o desaparición de la haptoglobina sérica es característico de la hemólisis intravascular por saturación de su capacidad ligante para la hemoglobina libre.

El LDH sérica, se refiere a un enzima intracelular que se libera al torrente sanguíneo cuando ocurre destrucción celular. En los procesos hemolíticos, su elevada concentración es consecuencia de la liberación de componentes intracelulares de los eritrocitos, por lo cual es un marcador útil para apoyar la identificación de hemólisis y valorar su evolución.

Sin embargo, su escasa especificidad se eleva también en hepatopatías, neoplasias y daño muscular obliga a interpretarla siempre en el contexto clínico global. Liu et al.¹¹ demostraron que la correlación entre la LDH y la hemoglobina libre plasmática en pacientes con ECF es la más estrecha de todos los marcadores convencionales ($R=0,699$), lo que respalda su utilidad como parámetro de monitorización de la hemólisis intravascular en ausencia de determinaciones más especializadas. La haptoglobina, en cambio, puede estar falsamente elevada en estados inflamatorios crónicos dado que es una proteína de fase aguda y falsamente disminuida en hepatopatías, lo que añade complejidad a su interpretación en pacientes pediátricos con comorbilidades.

2.2.7.3 Estudio Morfología Eritrocitaria

El extendido sanguíneo es una herramienta diagnóstica de valor insustituible en la evaluación de las AHH y no debe ser sustituida por ningún parámetro automatizado del hemograma. Su lectura por un hematólogo o médico experimentado proporciona información morfológica directa que orienta hacia una etiología específica con mayor precisión que cualquier prueba aislada. Fermo et al.²⁵ subrayan que el reconocimiento de las anomalías morfológicas de los eritrocitos en el frotis de sangre periférica aporta información para orientar el diagnóstico diferencial de las anemias hemolíticas. Asimismo, la presencia de esquistocitos puede orientar hacia métodos hemolíticos de origen microangiopático.

Los cuerpos de Heinz pueden identificarse mediante tinciones supravitales, como el cristal violeta o el azul de cresil brillante, durante su presencia puede observarse episodios de hemólisis oxidativa, entre ellas la deficiencia de G6PD. Por otra parte, los cuerpos de Howell-Jolly corresponden a restos de material nuclear que pueden persistir en los eritrocitos cuando existe una disminución de la función de filtración del bazo. Su presencia en el frotis de sangre periférica puede sugerir asplenia anatómica o hipofunción esplénica,

situación que adquiere especial importancia en pacientes pediátricos con determinadas hemoglobinopatías, como la enfermedad de células falciformes.

La Academia Americana de Pediatría³³ señala que la asplenia funcional en la ECF se establece progresivamente durante los primeros años de vida como consecuencia de los infartos esplénicos repetidos, siendo detectable por la presencia de cuerpos de Howell-Jolly en el frotis desde los 2-3 años de edad en los pacientes con HbSS.

2.2.7.4 Pruebas Diagnósticas Específicas

Una vez establecida la sospecha diagnóstica mediante los parámetros generales de hemólisis y la morfología eritrocitaria, el algoritmo diagnóstico avanza hacia la aplicación de pruebas específicas orientadas según el tipo de AHH sospechado. Para los trastornos de membrana, la prueba de fragilidad osmótica eritrocitaria incubada, que evalúa la lisis eritrocitaria en soluciones salinas de concentración decreciente, con incubación previa a 37°C durante 24 horas, ha sido durante décadas la prueba de referencia, aunque presenta una sensibilidad del 68-80% y puede ser falsamente negativa en formas leves y en el período neonatal. Fermo et al.²⁵ destacan que la citometría de flujo con EMA, que cuantifica la fluorescencia de la sonda eosina-5-maleimida unida a la banda 3 eritrocitaria y a otras proteínas de membrana, ha emergido como el método de mayor rendimiento diagnóstico para las membranopatías, con sensibilidad del 92-93% y especificidad del 98-99%, superando a la PFO y permitiendo además la discriminación entre diferentes tipos de membranopatía.

En las enzimopatías eritrocitarias, la determinación cuantitativa de la actividad enzimática representa un componente fundamental para establecer el diagnóstico. La actividad de la glucosa 6 fosfato deshidrogenasa (G6PD) y del piruvato cinasa (PK) puede evaluarse mediante métodos espectrofotométricos, que en casos de incertidumbre diagnóstica los estudios moleculares pueden complementar la evaluación enzimática y

contribuir a confirmar la enfermedad. Mientras en las hemoglobinopatías, el estudio de las diferentes fracciones de hemoglobina permite identificar alteraciones en su composición y establecer patrones compatibles con determinadas enfermedades.

La electroforesis de hemoglobina, realizada mediante diferentes medios de separación, permite detectar y cuantificar fracciones como HbS, HbF y HbA₂, por lo cual es una prueba de utilidad para el diagnóstico de la enfermedad de células falciformes y para la valoración de algunas talasemias.

Espinoza et al.²² señalan que la interpretación de la electroforesis debe realizarse siempre en el contexto de la edad del paciente, dado que la HbF predomina en el neonato y disminuye progresivamente durante el primer año de vida, y de los hallazgos hematológicos del hemograma, evitando diagnósticos aislados basados únicamente en el patrón electroforético.

En un entorno hospitalario, donde los recursos diagnósticos son limitados y no siempre están disponibles de manera uniforme, la elección de las pruebas a solicitar no puede ser arbitraria, sino debe responder a una lógica clínica razonada, guiada por la sospecha diagnóstica que emerja del hemograma y del extendido de sangre periférica.

En este sentido, la guía de práctica clínica coreana²⁴ ofrece un modelo de abordaje secuencial que comienza con el hemograma y el frotis como punto de partida, avanza con las pruebas bioquímicas de hemólisis y culmina en las pruebas específicas confirmatorias, por lo que reserva estudios moleculares solo para casos en los que el diagnóstico permanece incierto tras agotar las etapas previas.

En consecuencia, el esquema es metodológicamente sólido y se adapta de manera natural a la realidad del Hospital del Niño Dr. Francisco de Icaza Bustamante, institución que dispone de pruebas especializadas para contar con un algoritmo claro que pueda marcar la diferencia entre un diagnóstico oportuno y uno innecesariamente tardío.

2.2.8 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LAS ANEMIAS HEMOLÍTICAS HEREDITARIAS

Establecer el diagnóstico diferencial de las AHH en la edad pediátrica representa uno de los ejercicios clínicos más exigentes en la hematología pediátrica cotidiana, donde las entidades que deben considerarse ante un paciente pediátrico con anemia hemolítica es la anemia hemolítica autoinmune (AHAI), cuya diferenciación con las anemias hemolíticas hereditarias requieren integrar los resultados clínicos y de laboratorio. El test de Coombs directo (TCD) es una prueba de utilidad en esta valoración, debido a que permite detectar inmunoglobulinas o componentes del complemento unidos a la superficie de los eritrocitos.

Por otro lado, las microangiopatías trombóticas se consideran como el síndrome hemolítico urémico (SHU) y la púrpura trombocitopénica trombótica (PTT), así como, en el período neonatal, la enfermedad hemolítica del recién nacido por incompatibilidad ABO o Rh.

Fattizzo et al.² señalan que una enfermedad hemolítica hereditaria puede coexistir con un proceso autoinmune, situación que puede modificar la intensidad de la hemólisis y dificultar la identificación de la causa predominante. En este sentido, Sakamoto et al,³⁹ en un estudio retrospectivo brasileño de pacientes pediátricos con anemia hemolítica autoinmune, encontraron que la mediana de edad al diagnóstico fue de 4 años y 6 meses, y que la mayoría de los casos respondió favorablemente a corticoides como terapia de primera línea, reforzando la importancia del test de Coombs directo como criterio diferenciador frente a las AHH.

La anemia ferropénica es una causa muy frecuente en la infancia, puede coexistir con una AHH, con las talasemias y la deficiencia de G6PD, su presencia modifica los índices eritrocitarios y dificulta la interpretación del hemograma. De acuerdo a las manifestaciones una evaluación del perfil de hierro, hierro sérico, ferritina, transferrina,

saturación de transferrina y receptor soluble de transferrina es imprescindible para identificar la doble patología.

Según Chueh et al.⁶ el receptor soluble de transferrina se lo considera útil, dado que se eleva tanto en la ferropenia como en la eritropoyesis ineficaz de las talasemias, pero su patrón diferencial permite orientar el diagnóstico. Por tal motivo, la evaluación del estado del hierro forme parte del protocolo diagnóstico de toda AHH, ya que la deficiencia concomitante es frecuente y puede enmascarar resultados hematológicos característicos.

2.2.9 MANEJO CLÍNICO DE LAS ANEMIAS HEMOLÍTICAS HEREDITARIAS EN PEDIATRÍA

2.2.9.1 Principios generales

El manejo de las AHH en la infancia se sustenta en principios generales aplicables a todas las etiologías, combinados con medidas específicas según el tipo y la severidad de la enfermedad. Los principios generales incluyen la suplementación con ácido fólico de 5 mg/día en mayores de 1 año, la educación familiar sobre las señales de alerta que demandan asistencia inmediata y la monitorización periódica de los parámetros hematológicos y de la función orgánica. Cortesi et al.²⁴ destacan que las crisis hemolíticas neonatales, requieren un manejo urgente multidisciplinar que incluya fototerapia intensiva, exanguinotransfusión en casos refractarios y monitorización neurológica estrecha para la detección precoz del kernicterus.

2.2.9.2 Transfusión de Concentrado Eritrocitario

La transfusión de concentrado eritrocitario (CE) es el tratamiento de soporte más inmediato en las crisis agudas con anemia grave o con repercusión hemodinámica. Sin embargo, la transfusión repetida conlleva riesgos significativos, aloinmunización, sobrecarga de hierro, reacciones hemolíticas tardías, que deben ser sopesados frente al beneficio clínico inmediato.

En los pacientes con ECF, la Academia Americana de Pediatría³³ recomienda la fenotipificación eritrocitaria extendida antes de la primera transfusión electiva, con el fin de reducir el riesgo de aloinmunización frente a antígenos Rh y Kell, que es significativamente mayor en esta población.

La transfusión de intercambio está indicada en las crisis graves de ECF con STA, accidente cerebrovascular agudo o priapismo prolongado, con el objetivo de reducir rápidamente el porcentaje de HbS por debajo del 30% para revertir la polimerización y la vaso-oclusión.

2.2.9.3 Esplenectomía

La esplenectomía es el procedimiento terapéutico de mayor eficacia en la EH moderada a grave, con normalización de los parámetros hematológicos en el 80 - 90% de los casos tras la cirugía. El procedimiento disminuye la destrucción de los eritrocitos y puede producir una mejoría importante de los parámetros hematológicos. Sin embargo, la ausencia del bazo incrementa de forma permanente el riesgo de infecciones.

Al-Samkari et al.⁵ señalan que la esplenectomía parcial, es una alternativa válida en niños menores de 6 años con EH grave o deficiencia de PK, dado que mantiene la función inmunológica esplénica mientras reduce significativamente la hemólisis. Por lo tanto, los pacientes candidatos a esplenectomía deben recibir las vacunas correspondientes al menos dos semanas antes de la intervención y profilaxis antibiótica con amoxicilina o penicilina durante al menos dos años postoperatorios, o indefinidamente en los menores de 5 años.

2.2.9.4 Tratamiento Farmacológico Específico: Hidroxiurea

La hidroxiurea (HU) es el fármaco modificador de la ECF con mayor evidencia acumulada en la era moderna, habiendo demostrado en múltiples ensayos clínicos randomizados su capacidad para reducir en un 50% la frecuencia de crisis vasooclusivas, hospitalizaciones y episodios de STA, así como para mejorar la supervivencia global.

La hidroxiurea (HU) es el fármaco principalmente utilizado para el manejo de la enfermedad de células falciformes, se relaciona con el incremento de la síntesis de hemoglobina fetal (HbF), cuya presencia reduce la polimerización de la HbS, la formación de eritrocitos falciformes.

Según Brandow y Liem⁴ la HU puede ejercer efectos sobre la inflamación y la adhesión celular, las cuales contribuyen a disminuir los fenómenos vasooclusivos más allá del aumento de la HbF. En pacientes pediátricos, el tratamiento inicia con dosis de 15-20 mg/kg/día y puede incrementarse de acuerdo con la respuesta clínica y hematológica, los niveles de HbF y VCM, las variaciones en los recuentos de reticulocitos y leucocitos y la tolerancia individual.

De acuerdo con varios estudios, debido al riesgo de mielosupresión, el tratamiento requiere controles hematológicos periódicos con una frecuencia determinada por la respuesta y las recomendaciones de la guía utilizada. Cabe destacar que, las alternativas terapéuticas para la enfermedad han incorporado estrategias de terapia génica basadas en la edición del genoma mediante tecnología CRISPR/Cas9. En Ecuador, el acceso a terapias está condicionado por los costos, la disponibilidad de tecnología especializada y la escasa capacitación del personal para su administración y seguimiento.

2.2.10 DIAGNÓSTICO PRECOZ: RELEVANCIA CLÍNICA Y ESTRATEGIAS DIAGNÓSTICAS

El diagnóstico precoz de las AHH en la edad pediátrica no es un objetivo académico, sino una necesidad clínica que impacta directamente en el pronóstico, la calidad de vida y la supervivencia de los pacientes afectados. En pediátricos, la identificación temprana de la enfermedad es importante, debido a que permite reconocer la aparición de complicaciones y orientar de manera oportuna las medidas de prevención y tratamiento.

Según Choi et al.¹ en 2023 mediante un abordaje que integró pruebas de laboratorio y evaluación de la morfología eritrocitaria en 29 pacientes pediátricos con sospecha de AHH reportó un rendimiento diagnóstico superior al 70%, por lo cual la integración diferentes medios de valoración hematológica permiten identificar la etiológica, en lugar de diagnosticar una sola prueba.

Por otro lado, Rico-Mendoza et al.³⁶ en 2025 los avances relacionados con el tamizaje neonatal señalaron que los programas de cribado basados en técnicas como la electroforesis de hemoglobina y el enfoque isoeléctrico, favorecen la identificación de los recién nacidos afectados.

Asimismo, Gonzaga et al.,³⁵ en un análisis del estado actual del tamizaje neonatal en México y América Latina, señalan que solo 16 de los 33 países de la región cuentan con un programa nacional de tamizaje neonatal, y que la deficiencia de G6PD es una de las condiciones más frecuentemente identificadas cuando dicho tamizaje se realiza, subrayando la brecha regional en la detección temprana de las AHH.

En Ecuador, la ausencia de un programa nacional de tamizaje neonatal universal para hemoglobinopatías implica que la mayoría de los niños con ECF son diagnosticados tardíamente, en muchos casos durante su primera crisis grave, lo que representa una brecha de salud pública que el presente estudio contribuye a documentar y que debe ser abordada por los tomadores de decisiones en política sanitaria.

Para Agarwal y Rets³ señalan que el diagnóstico molecular, aunque actualmente inaccesible en la mayoría de los centros pediátricos ecuatorianos, está transformando el abordaje de las AHH en los países de mayor desarrollo tecnológico, al permitir la identificación precisa de variantes patogénicas y la caracterización de fenotipos complejos que no se explican por las pruebas convencionales. Sin embargo, los propios autores reconocen que el diagnóstico clínico-laboratorial convencional, hemograma, morfología

eritrocitaria, marcadores de hemólisis, prueba de fragilidad osmótica y electroforesis de hemoglobina, sigue siendo el pilar del diagnóstico en la gran mayoría de los entornos clínicos a nivel mundial, incluido países con ingresos medios como Ecuador.

Lo antes expuesto, muestra que un diagnóstico depende de la disponibilidad de pruebas especializadas, por lo tanto, la valoración clínica, la interpretación de los parámetros de laboratorio y la identificación de patrones hematológicos y morfológicos característicos aportan información clara de sospecha inicial. En este sentido, la integración de cada prueba favorece la selección de estudios complementarios de acuerdo con las características de cada paciente y puede contribuir a reconocer de manera más oportuna las diferentes formas de AHH.

Los autores Fermo et al.²⁵ afirman que existe un elevado rendimiento diagnóstico mediante la combinación de herramientas simples, hemograma, frotis de sangre periférica, bilirrubina, LDH, haptoglobina y las pruebas específicas guiadas por la sospecha clínica, si se aplican de forma sistemática y son interpretadas por personal entrenado. Esta afirmación da sentido y razón para justificar la conveniencia de la investigación que aquí se presenta, que tiene precisamente como objetivo caracterizar los patrones clínicos y de laboratorio más frecuentes que se encuentran en la cohorte local, para optimizar el algoritmo diagnóstico en este centro de referencia.

2.2.11 CONTEXTO EPIDEMIOLÓGICO EN ECUADOR

La conformación étnica de Ecuador es variada, con grupos mestizos, afroecuatorianos, indígenas y montubios, dándose una determinada realidad epidemiológica para las AHH, pues la distribución de las diferentes entidades nosológicas está estrechamente vinculada al origen étnico de la población. La provincia del Guayas, en la que se ubica el hospital del niño Dr. Francisco De Icaza Bustamante, concentra una importante población afrodescendiente, lo que resulta relevante para el estudio de estas

enfermedades. Atarihuana et al.³⁰ documentaron una prevalencia del 19,2% de deficiencia de G6PD en la población afroecuatoriana, siendo la más alta de todos los grupos étnicos estudiados, resultado que muestra la necesidad de analizar las determinantes poblacionales para el manejo de esta patología.

En ausencia de un programa nacional de tamizaje neonatal específico para ECF y deficiencia de G6PD, los establecimientos hospitalarios de referencia constituyen un punto importante para la identificación diagnóstica de estos pacientes, quienes pueden presentarse inicialmente con manifestaciones de hemólisis sin una etiología previamente establecida.

La dimensión del problema anémico en la infancia ecuatoriana ha sido recientemente documentada por Rivadeneira y Cadena,¹⁹ quienes reportaron una prevalencia de anemia del 46,4% en niños de 6 a 23 meses con datos de la Encuesta Nacional de Desnutrición Infantil 2022-2023. Los datos expuestos, subrayan la magnitud que representa el diagnóstico diferencial entre la anemia ferropénica y las formas hereditarias de hemólisis en el primer nivel de atención. Por tal motivo, identificar las AHH no es simplemente un desafío académico, sino una prioridad diagnóstica concreta con implicaciones directas en la salud y la calidad de vida de los niños afectados. Es precisamente esta necesidad la que otorga plena vigencia y justificación a la realización de estudios de caracterización como el que aquí se presenta.

CAPÍTULO III

3.1 METODOLOGÍA

3.1.1 Justificación en la elección del método

La selección del método en el presente estudio se fundamenta en la necesidad de obtener información objetiva y confiable acerca de las características clínicas y de laboratorio de los pacientes pediátricos con anemia hemolítica hereditaria, sin intervenir ni modificar las condiciones en las que se desarrolló el proceso diagnóstico y terapéutico.

El estudio se desarrolló bajo un enfoque observacional, para analizar los resultados registrados en el historial clínico de los pacientes, tal como ocurrieron en la práctica médica. Su aplicación permite identificar elementos clínicos y de laboratorio claves en el reconocimiento precoz de la enfermedad.

La objetividad del estudio representa un aspecto primordial en investigaciones clínicas retrospectivas, debido a que cualquier mediación podría alterar la interpretación de los resultados y disminuir su validez. Por esta razón, el uso de registros médicos institucionales permite acceder a información real de la atención hospitalaria, además favorece la confiabilidad de los datos recopilados. Asimismo, facilita la caracterización de la enfermedad en la población pediátrica estudiada, para aportar evidencia útil que mejore la sospecha diagnóstica temprana y la toma de decisiones clínicas.

3.1.2 Diseño de estudio

Este estudio es de tipo observacional, dado que no existe intervención ni manipulación de las variables clínicas y laboratoriales por parte del investigador. Las características de los pacientes serán analizadas tal como se encuentran registradas en las historias clínicas, permitiendo describir el comportamiento de la enfermedad en condiciones reales de atención médica.

El estudio es retrospectivo, ya que la información será obtenida mediante la revisión de historias clínicas de pacientes pediátricos con diagnóstico de anemia hemolítica hereditaria atendidos durante el período 2020 hasta 2023. Este tipo de diseño permite analizar eventos previamente ocurridos y aprovechar la información disponible en los registros institucionales.

La investigación adopta un diseño transversal, debido a sus variables clínicas y de laboratorio ya que serán evaluadas en un único momento para cada paciente, correspondiente al período de atención registrado en la historia clínica. Este diseño permite obtener una visión global de las características presentes en la población estudiada durante el período analizado.

Por otra parte, según el número de variables, la investigación presenta un componente analítico, debido a que se realizará la comparación de manifestaciones clínicas y parámetros de laboratorio entre los distintos tipos de anemia hemolítica hereditaria, permitiendo identificar diferencias relevantes entre los grupos estudiados.

El estudio corresponde al nivel descriptivo, ya que busca especificar las características epidemiológicas, clínicas y laboratoriales de los niños con anemia hemolítica hereditaria. En la presente investigación su aplicación permite especificar el comportamiento de las variables estudiadas y construir un perfil clínico integral de la enfermedad.

Por otro lado, el estudio se desarrolló en el Hospital del Niño Dr. Francisco De Icaza Bustamante, institución de referencia en atención pediátrica de la ciudad de Guayaquil. Como centro hospitalario ofrece servicios especializados en hematología pediátrica y dispone de registros clínicos para la obtención de información relevante para el progreso de la presente investigación.

3.1.3 Universo y muestra

El universo de estudio quedó conformado por 166 historias clínicas correspondientes a pacientes entre 0 y 14 años de edad, atendidos en el hospital con diagnóstico de anemia hemolítica hereditaria durante el periodo analizado. Tras la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión descritos a continuación, se obtuvo una muestra definitiva de 114 historias clínicas, las cuales fueron incluidas en el análisis estadístico correspondiente. Debido a que se consideró la totalidad de los casos disponibles dentro del período de estudio, el tipo de muestreo empleado fue no probabilístico censal, motivo por el cual no fue necesario efectuar un cálculo del tamaño muestral.

3.1.4 Criterios de inclusión:

- Pacientes con edades comprendidas entre 0 y 14 años, atendidos en el hospital, ya sea en consulta externa, hospitalización o emergencia, dentro del período de estudio establecido, que hayan presentado manifestaciones clínicas iniciales sugestivas de un proceso hemolítico.
- Pacientes cuya historia clínica contenga registros completos de las variables clínicas y de laboratorio necesarias para el análisis del estudio
- Pacientes en quienes se haya confirmado el diagnóstico de anemia hemolítica hereditaria a través de pruebas especializadas, tales como electroforesis de hemoglobina, fragilidad osmótica.

3.1.5 Criterios de exclusión:

- Pacientes con diagnóstico presuntivo de anemia hemolítica hereditaria que no haya sido confirmado mediante pruebas de laboratorio especializadas.
- Pacientes con otras enfermedades hematológicas, así como aquellos con patologías sistémicas que puedan alterar los parámetros hematológicos y dificultar la identificación de los predictores específicos de la anemia hemolítica hereditaria.

- Pacientes cuyo expediente médico carezca de las variables clínicas y de laboratorio necesarias para el análisis del estudio.

3.1.6 Procedimiento de recopilación de datos

La elección de las técnicas y métodos para la recolección de la información se fundamentó en su coherencia con los objetivos planteados en la investigación. En este sentido, se empleó la técnica de revisión de historias clínicas para obtener los datos necesarios relacionados con la caracterización clínica y de laboratorio en el diagnóstico precoz de la anemia hemolítica hereditaria en pacientes pediátricos atendidos en el hospital del niño Dr. Francisco De Icaza Bustamante durante el período comprendido entre 2020 hasta 2023.

La ficha de recolección de datos se empleó como instrumento de investigación para recopilar datos de las variables del estudio, así como también datos epidemiológicos, manifestaciones clínicas, resultados de laboratorio y complicaciones asociadas. Su diseño garantizó la estandarización en la obtención de la información, facilitando su posterior procesamiento y análisis, así como el cumplimiento de los objetivos de la investigación

3.1.7 Técnicas de recolección de información

La recolección de datos se realizó mediante la revisión de historias clínicas de pacientes pediátricos con diagnóstico de anemia hemolítica hereditaria. Para su registro se utilizó una base de datos en Microsoft Excel, la cual permitió su organización, codificación y análisis preliminar que facilitó la identificación de patrones clínicos y de laboratorio enfocados en el diagnóstico precoz. Con la información obtenida, los datos se procesaron mediante estadística descriptiva con tablas y figuras para su mejor interpretación, además se respetó los principios éticos de confidencialidad y protección de los datos de los pacientes.

3.1.8 Métodos de análisis de la información

El manejo y análisis de los datos se llevó a cabo mediante herramientas de estadística descriptiva, en función de la naturaleza de las variables y los objetivos de la investigación.

Los registros clínicos fueron organizados en una base estructurada para ser analizados con el software JAMOV. Además, las variables cualitativas se analizaron con frecuencias absolutas y relativas. Mientras, las cuantitativas con medidas de tendencia central y medidas de dispersión. De la misma manera, se realizó un análisis descriptivo de las variables agrupadas, con el propósito de caracterizar datos clínicos y de laboratorio. Cabe mencionar que, los resultados se presentaron en tablas y representaciones gráficas

3.1.9 Variables

- Variable dependiente:

Diagnóstico precoz de anemia hemolítica hereditaria en pacientes pediátricos atendidos en el hospital del niño Dr. Francisco De Icaza Bustamante durante el período 2020–2023.

- Variable independiente:

Características clínicas y de laboratorio asociadas a la anemia hemolítica hereditaria.

3.1.10 Aspectos éticos

La presente investigación se desarrolló bajo principios éticos establecido en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, así como las normas vigentes para la investigación en seres humanos. Puesto que la naturaleza del estudio es observacional, descriptivo, retrospectivo y transversal, sustentado en la revisión de historias clínicas y registros institucionales, no implicó la intervención directa sobre los pacientes ni modificación de su manejo diagnóstico o terapéutico.

Por otro lado, los datos se utilizaron con fines académicos, además para salvaguardar la confidencialidad de la información, los datos fueron anonimizados. Cabe destacar que las autoridades permitieron el acceso a la información y no fue necesario un consentimiento informado ya que no se tuvo contacto con los participantes.

3.1.11 Operacionalización de variables

Tabla 1. Operacionalización de las variables.

Variable	Definición	Dimensión	Indicador	Escala	Nivel de medición	Fuente
epidemiológico	Características demográficas y pediátricos con anemia valorados en el Hospital del Niño Dr. Francisco De Icaza Bustamante durante el período 2020–2023.	Edad	Lactante menor (0–6 meses), lactante mayor (7 meses–2 años), preescolar (3–5 años), escolar (6–9 años), adolescente (10–18 años)	Ordinal	Cualitativa	Historia clínica
		Sexo	Masculino / Femenino	Nominal	Cualitativa	Historia clínica
		Etnia	Mestizo, indígena, afrodescendiente, blanco, otro	Nominal	Cualitativa	Historia clínica
		Antecedentes familiares	Presencia de antecedentes familiares de anemia hemolítica hereditaria (Sí / No)	Nominal	Cualitativa	Historia clínica
Tipo de anemia hemolítica hereditaria	Clasificación diagnóstica de la anemia hemolítica hereditaria determinada mediante pruebas clínicas y especializadas.	Tipo de anemia	Drepanocitosis, deficiencia de G6PD, esferocitosis hereditaria, talasemia	Nominal	Cualitativa	Historia clínica/ pruebas especializadas
Manifestaciones clínicas	Signos y síntomas presentes en pacientes con anemia hemolítica hereditaria registrados en la historia clínica.	Manifestaciones clínicas	Ictericia, palidez, esplenomegalia, hepatomegalia, fatiga/intolerancia al ejercicio, retraso del crecimiento	Nominal	Cualitativa	Historia clínica
Parámetros de	Alteraciones	Hemoglobina	Valor en g/dL	Razón	Cuantitativa	Exámenes de

laboratorio	hematológicas y marcadores bioquímicos relacionados con hemólisis en pacientes con anemia hemolítica hereditaria.				continua	laboratorio
		VCM	Valor en fL	Razón	Cuantitativa continua	Exámenes de laboratorio
		HCM	Valor en pg	Razón	Cuantitativa continua	Exámenes de laboratorio
		Bilirrubina indirecta	Valor en mg/dL	Razón	Cuantitativa continua	Exámenes de laboratorio
		LDH	Valor en U/L	Razón	Cuantitativa continua	Exámenes de laboratorio
		Reticulocitos	Valor en %	Razón	Cuantitativa continua	Exámenes de laboratorio
		Haptoglobina	Valor en mg/dL	Razón	Cuantitativa continua	Exámenes de laboratorio
Complicaciones clínicas	Eventos clínicos asociados a la evolución de la anemia hemolítica hereditaria.	Complicaciones	Esplenectomía, litiasis biliar, nefrocalcinosis, Accidente cerebrovascular isquémico.	Nominal	Cualitativa	Historia clínica

CAPÍTULO IV

4.1 RESULTADOS

Al analizar las características epidemiológicas de la población de estudio estratificada según el tipo de anemia hemolítica hereditaria, se identificaron diferencias estadísticamente significativas en las variables de edad ($p = 0.034$) y sexo ($p = 0.001$), mientras que la procedencia ($p = 0.894$), la etnia ($p = 0.0115$) y los antecedentes familiares ($p = 0.086$) no mostraron asociación significativa con el tipo de patología, según se detalla en la Tabla 2.

En relación con la edad, se observó que la deficiencia de G6PD se concentró mayoritariamente en el grupo de 7 meses a 2 años, con una proporción del 62,5% ($n=15$), seguida del grupo de 0 a 6 meses con el 33,3% ($n=8$). Por su parte, la drepanocitosis mostró una distribución más homogénea entre los primeros años de vida, predominando el grupo de 3 a 5 años con el 32,4% ($n=22$), seguido de cerca por el grupo de 7 meses a 2 años con el 29,4% ($n=20$).

En cuanto a la esferocitosis hereditaria, la mayor frecuencia se registró en el grupo de 7 meses a 2 años, con el 40% ($n=8$). Los dos casos de talasemia se distribuyeron equitativamente entre los grupos de 0 a 6 meses y de 3 a 5 años (50,0% cada uno). No se registraron casos en el grupo etario de 10 a 14 años en ninguna de las patologías estudiadas y la deficiencia de piruvato quinasa no presentó casos en la muestra ($n=0$), por lo que dicha variante no fue susceptible de análisis ($p=0,034$).

En la distribución por sexo, se evidenció predominio masculino en la deficiencia de G6PD, con el 95,8% ($n=23$) de los casos, así como en la talasemia, en la que el 100% ($n=2$) de los pacientes fueron de sexo masculino. En cambio, la drepanocitosis, mostró una distribución equilibrada entre ambos sexos, con el 51,5% ($n=35$) de hombres y el 48,5% ($n=33$) de mujeres.

De la misma manera, en la esferocitosis hereditaria predominó el sexo masculino, con el 60% (n=12) de los casos. Con los resultados expuestos se determinó un nivel de significancia de (p=0,001).

En la distribución geográfica, la provincia del Guayas registró la mayor frecuencia de casos en todas las patologías, 80% (n=16) en esferocitosis hereditaria, el 70,8%(n=17) en deficiencia de G6PD el 64,7% (n=44) en drepanocitosis y el 100% (n=2) en talasemia. Le siguió en frecuencia la provincia de Los Ríos, con proporciones que oscilaron entre 11,8% (n=8) y el 16,7 % (n=4) según la patología. Cabe destacar que un pequeño porcentaje de los casos de drepanocitosis procedió de Venezuela (8,8%, n=6), lo que podría reflejar el componente migratorio de la población estudiada. No se encontró asociación significativa entre la procedencia y el tipo de anemia hemolítica hereditaria (p= 0,894).

En cuanto al componente étnico, la etnia mestiza predominó de manera notable en todas las patologías, alcanzando el 100% (n=20) en esferocitosis hereditaria, el 100% (n=2) en talasemia, el 91,7% (n=22) en deficiencia de G6PD y el 80,9% (n=55) en drepanocitosis. La etnia afroecuatoriana, por su parte, tuvo mayor representación relativa en la drepanocitosis, con el 19,1% (=13) de los casos, en comparación con el 8,3% (n=2) observado en la deficiencia de G6PD.

En lo respecta a antecedentes familiares, la ausencia de estos fue la condición predominante en todos los grupos, reportándose en el 100% (n=2) de los casos de talasemia, el 91,7% (n=22) de la deficiencia de G6PD, el 67,6% (n=46) de la drepanocitosis y el 65% (n=13) de la esferocitosis hereditaria. Sin embargo, es relevante señalar que la esferocitosis hereditaria presentó la mayor proporción relativa de antecedentes familiares positivos, con el 35% (n=7) de los casos, seguida de la drepanocitosis con el 32,4% (n=22), lo cual podría sugerir un componente hereditario más marcado en dicha patología, aunque la diferencia entre grupos no fue estadísticamente significativa (p=0,086).

Tabla 2. Características epidemiológicas según tipo de anemia hemolítica hereditaria.

Características	Esferocitosis hereditaria (n=20)	Deficiencia de G6PD (n=24)	Drepanocitosis (n=68)	Talasemia (n=2)	Deficiencia de Piruvato Quinasa (n=0)	Valor p
Edad						0,034
0–6 meses	6 (30.0%)	8 (33.3%)	16 (23.5%)	1 (50.0%)	0 (0.0%)	
7 meses – 2 años	8 (40.0%)	15 (62.5%)	20 (29.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
3–5 años	3 (15.0%)	1 (4.2%)	22 (32.4%)	1 (50.0%)	0 (0.0%)	
6–9 años	3 (15.0%)	0 (0.0%)	10 (14.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
10–14 años	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Sexo						0,001
Masculino	12 (60.0%)	23 (95.8%)	35 (51.5%)	2 (100.0%)	0 (0.0%)	
Femenino	8 (40.0%)	1 (4.2%)	33 (48.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Procedencia						0,894
Guayas	16 (80.0%)	17 (70.8%)	44 (64.7%)	2 (100.0%)	0 (0.0%)	
Los Ríos	3 (15.0%)	4 (16.7%)	8 (11.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Santa Elena	1 (5.0%)	1 (4.2%)	2 (2.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Venezuela	0 (0.0%)	0 (0.0%)	6 (8.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Esmeraldas	0 (0.0%)	0 (0.0%)	4 (5.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
El Oro	0 (0.0%)	2 (8.3%)	3 (4.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Manabí	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Etnia						0,115
Mestizo	20 (100.0%)	22 (91.7%)	55 (80.9%)	2 (100.0%)	0 (0.0%)	
Afroecuatoriano	0 (0.0%)	2 (8.3%)	13 (19.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Antecedentes Familiares						0,086
No	13 (65.0%)	22 (91.7%)	46 (67.6%)	2 (100.0%)	0 (0.0%)	
Sí	7 (35.0%)	2 (8.3%)	22 (32.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	

En cuanto a las manifestaciones clínicas según el tipo de anemia hemolítica hereditaria, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en todas las variables analizadas ($p < 0,05$). La palidez predominó en la talasemia (100%, $n=2$) y en la esferocitosis hereditaria (90%, $n=18$, mientras que en la drepanocitosis y la deficiencia de G6PD se presentó con menos frecuencia relativa, 54,4% ($n=14$), respectivamente ($p = 0,021$).

La fatiga o intolerancia al ejercicio se registró en la totalidad de los pacientes con talasemia (100%, $n=2$) y en una elevada proporción de aquellos con deficiencia de G6PD (83,3%, $n=20$) y esferocitosis hereditaria (75%, $n=15$); en la drepanocitosis, en cambio, esta manifestación fue menos frecuente, presentándose en el 42,6% ($n=29$) de los casos.

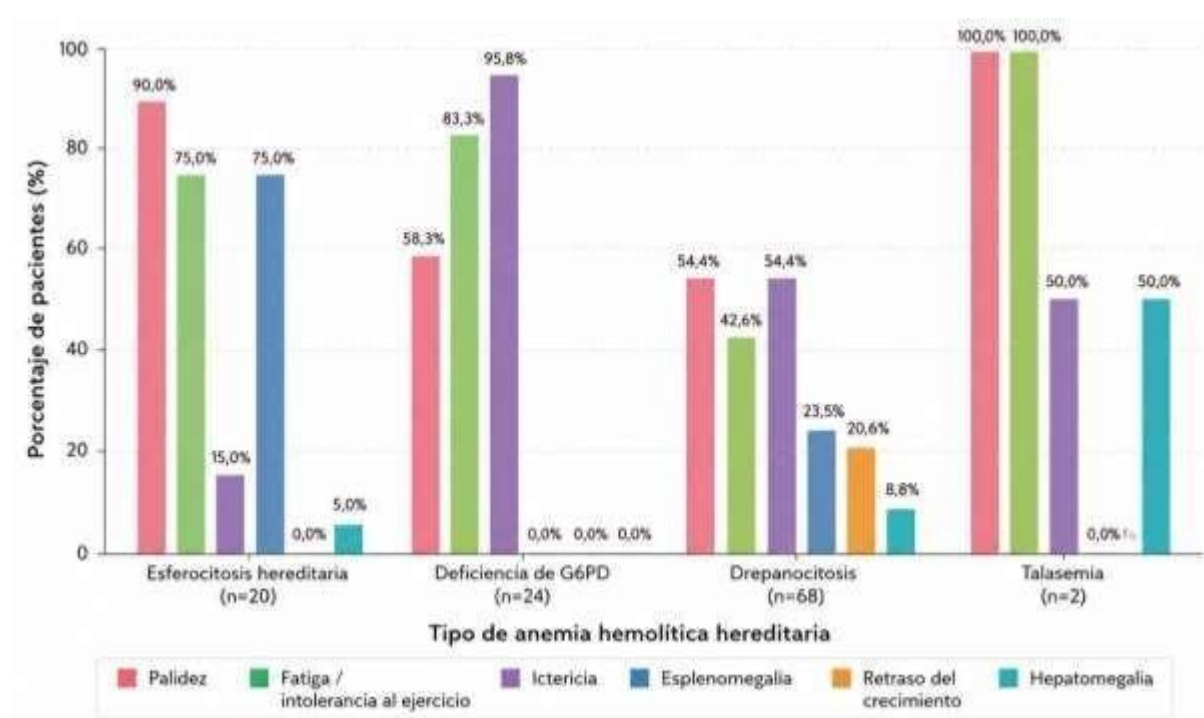
La ictericia predominó de manera marcada en la deficiencia de G6PD, con un 95,8% ($n=23$), seguida de la drepanocitosis (54,4%, $n=37$) y la talasemia (50%, $n=1$); la esferocitosis hereditaria mostró la menor frecuencia, con apenas el 15% ($n=3$). Esta fue la variable con la asociación más fuerte respecto al tipo de patología ($p < 0,001$).

La esplenomegalia fue más frecuente en la esferocitosis (75%, $n=15$), seguida de la drepanocitosis (23,5%, $n= 16$), sin registrarse casos en la deficiencia de G6PD ni en la talasemia ($p < 0,001$). El retraso del crecimiento se presentó exclusivamente en los pacientes con drepanocitosis, con el 20,6% ($n=14$), sin casos en las demás patologías. Finalmente, la hepatomegalia fue más notoria en la talasemia (50%, $n=1$), seguida de la drepanocitosis (8,8%, $n=6$) y la esferocitosis hereditaria (5%, $n=1$), sin casos en la deficiencia de G6PD($p=0,047$).

Tabla 3. Manifestaciones clínicas según el tipo de anemia hemolítica hereditaria.

Manifestación clínica	Esferocitosis hereditaria n (%)	Deficiencia de G6PD n (%)	Drepanocitosis n (%)	Talasemia n (%)	χ^2	Valor de p	Prueba exacta de Fisher
Palidez	18 (90,0%)	14 (58,3%)	37 (54,4%)	2 (100,0%)	9,70	0,021	0,014
Fatiga/ intolerancia al ejercicio	15 (75,0%)	20 (83,3%)	29 (42,6%)	2 (100,0%)	16,71	0,001	< 0,001
Ictericia	3 (15,0%)	23 (95,8%)	37 (54,4%)	1 (50,0%)	29,22	< 0,001	< 0,001
Esplenomegalia	15 (75,0%)	0 (0,0%)	16 (23,5%)	0 (0,0%)	33,26	< 0,001	< 0,001
Retraso del crecimiento	0 (0,0%)	0 (0,0%)	14 (20,6%)	0 (0,0%)	10,80	0,013	0,024
Hepatomegalia	1 (5,0%)	0 (0,0%)	6 (8,8%)	1 (50,0%)	7,94	0,047	0,019

Figura 1. Manifestaciones clínicas según el tipo de anemia hemolítica hereditaria.



Nota: n = número de pacientes en cada grupo. Los porcentajes fueron calculados en base al número total de pacientes del grupo correspondiente.

Fuente: Tabla 3. Manifestaciones clínicas según el tipo de anemia hemolítica hereditaria.

Los resultados evidencian que un perfil clínico diferenciado de acuerdo al tipo de anemia hemolítica hereditaria, se destaca la ictericia y la esplenomegalia como las manifestaciones asociadas estadísticamente. Por otro lado, en los parámetros de laboratorio, los pacientes con esferocitosis hereditaria registraron el valor promedio más bajo de hemoglobina ($5,32 \pm 0,90$ g/dL) con un nivel elevado de LDH ($828,1 \pm 248,1$ U/L), y del porcentaje de reticulocitos ($10,60 \pm 6,15\%$), datos compatibles con un mayor grado de hemólisis y de respuesta medular compensatoria.

Por otro lado, pacientes con talasemia mostraron los valores más bajos de VCM ($70,5 \pm 2,12$ fL) y CHCM ($21,55 \pm 0,49$ g/dL), consistentes con microcitosis e hipocromía. La deficiencia de G6PD, en cambio, destacó por presentar la concentración media más alta de bilirrubina indirecta ($5,71 \pm 1,48$ mg/dL), mientras que la drepanocitosis exhibió el valor promedio más elevado de VCM ($89,41 \pm 10,85$ fL), además de un porcentaje de reticulocitos igualmente elevado ($9,91 \pm 4,64$ fL), reflejo de una eritropoyesis acelerada secundaria a la hemólisis crónica.

Se identificaron diferencias estadísticamente significativas entre los distintos tipos de anemia hemolítica hereditaria en los parámetros de hemoglobina, VCM, CHCM, bilirrubina indirecta y LDH ($p < 0,001$ en todos los casos), así como en el porcentaje de reticulocitos ($p = 0,036$), lo que sugiere perfiles bioquímicos y de respuesta hematopoyética claramente distintivos según la patología subyacente.

Tabla 4. *Parámetros de laboratorio según el tipo de anemia hemolítica hereditaria.*

Parámetro	Esferocitosis hereditaria (Media $\pm$ DE)	G6PD (Media $\pm$ DE)	Drepanocitosis (Media $\pm$ DE)	Talasemia (Media $\pm$ DE)	p
Hemoglobina (g/dL)	$5,32 \pm 0,90$	$5,87 \pm 0,48$	$6,37 \pm 0,98$	$7,55 \pm 0,21$	0,0000*
VCM (fL)	$78,09 \pm 11,31$	$84,65 \pm$	$89,41 \pm 10,85$	$70,50 \pm 2,12$	0,0000*

		1,74			
CHCM (g/dL)	28,59 ± 1,68	30,28 ± 4,28	29,74 ± 2,63	21,55 ± 0,49	0,0005*
Bilirrubina indirecta (mg/dL)	2,89 ± 0,71	5,71 ± 1,48	3,18 ± 1,31	3,45 ± 0,21	0,0000*
LDH (U/L)	828,10 ± 248,17	508,38 ± 96,04	583,00 ± 290,67	302,50 ± 17,68	0,0001*
Reticulocitos (%)	10,60 ± 6,15	7,15 ± 1,16	9,91 ± 4,64	7,50 ± 0,42	0,0361
Haptoglobina (mg/dL)	N/A	N/A	8,00 ± nan	N/A	N/A

Al analizar la relación entre el número de manifestaciones clínicas presentes y los valores de laboratorio, se observó que los pediátricos con 3 o más manifestaciones clínicas simultáneas presentaron la concentración media de hemoglobina más baja de los tres grupos (5.78 ± 0.85 g/dL), frente a quienes presentaron 2 manifestaciones ($6,31 \pm 0.98$ g/dL) y 0-1 manifestaciones ($6,21 \pm 1,03$ g/dL), diferencia que resultó estadísticamente significativa ($p=0,048$).

En cuanto a la bilirrubina indirecta, la LDH y el porcentaje de reticulocitos, aunque se observaron variaciones entre los tres grupos, ninguna de estas diferencias alcanzó significancia estadística ($p>0,05$ en los tres casos).

En este sentido, los resultados determinan que si bien la acumulación de manifestaciones clínicas se asocia de forma significativa con un mayor grado de anemia, su relación con los marcadores bioquímicos de hemólisis y con la respuesta medular compensatoria no fue estadísticamente concluyente en este estudio, lo cual podría explicarse por la heterogeneidad de patología que conforman la cohorte, cada una con un perfil de hemólisis y una expresión clínica particular, como se describió previamente en el análisis por tipo de anemia hemolítica hereditaria.

Tabla 5. *Relación entre manifestaciones clínicas y parámetros de laboratorio en pacientes con anemia hemolítica hereditaria.*

Grupo	Hemoglobina	Bilirrubina indirecta	LDH	Reticulocitos
0-1 manifestaciones (n=33)	6.21 ± 1.03	3.77 ± 1.89	588.7 ± 283.5	10.42 ± 4.55
2 manifestaciones (n=42)	6.31 ± 0.98	3.31 ± 1.55	575.2 ± 313.4	9.47 ± 5.63
3 o más manifestaciones (n=39)	5.78 ± 0.85	3.95 ± 1.46	651.97 ± 214.6	8.49 ± 3.00

En relación con las complicaciones clínicas según el tipo de anemia hemolítica hereditaria, la esplenectomía se realizó con mayor frecuencia relativa en la esferocitosis hereditaria, con un 20% (n=4) de los casos, así como en uno de los dos pacientes con talasemia (50%); en la drepanocitosis, esta intervención fue menos frecuente, presentándose en el 4,4% (n=3) de los pacientes, mientras que no se registró en la deficiencia de G6PD.

La litiasis biliar constituyó la complicación de mayor prevalencia global, destacando en la esferocitosis hereditaria con un 50% (n=10) y en uno de los pacientes con talasemia (50%), seguida de la drepanocitosis con un 29,4% (n=20); en la deficiencia de G6PD se presentó en menor proporción, con un 8,3% (n=2).

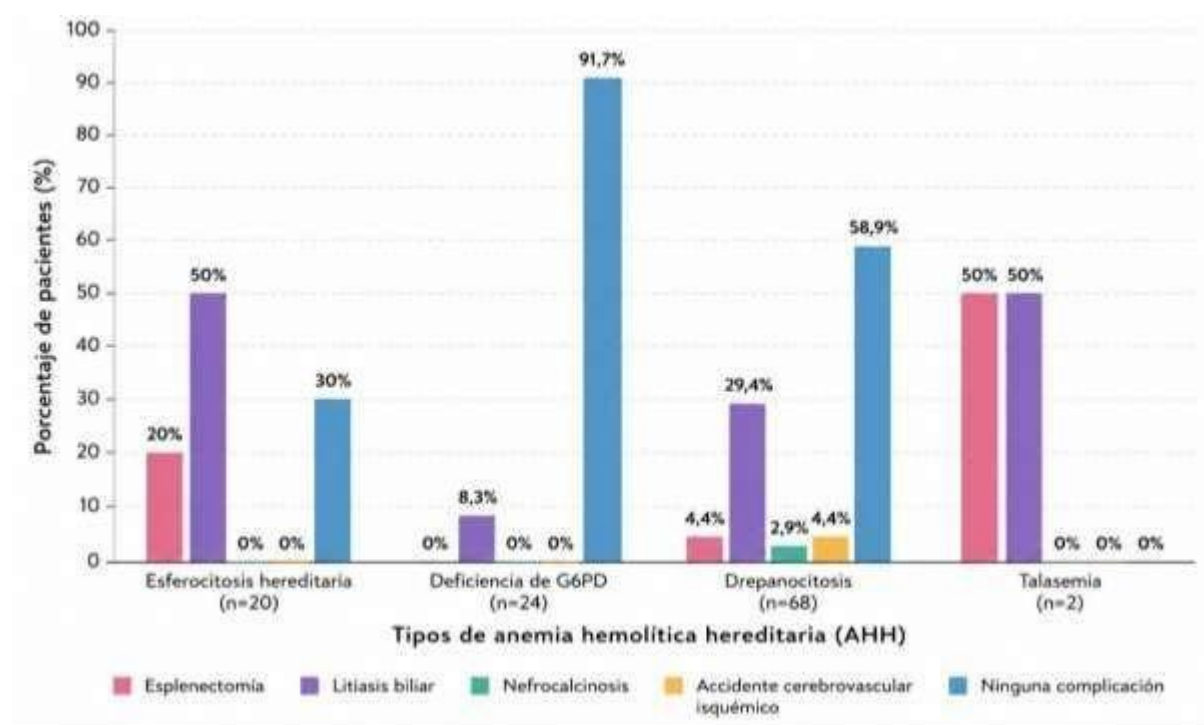
La nefrocalcinosis y el accidente cerebrovascular isquémico se observaron de manera exclusiva en los pacientes con drepanocitosis, con frecuencia del 2,9% (n=2) y del 4,4% (n=3), respectivamente, sin registrarse casos en las demás patologías estudiadas.

En conjunto, estos hallazgos sugieren que la esferocitosis hereditaria y la drepanocitosis concentran la mayor carga de complicaciones clínicas dentro de la población estudiada, mientras que las complicaciones de tipo vascular y renal, propias del daño microvascular crónico, se limitaron a los pacientes con drepanocitosis.

Tabla 6. Complicaciones según el tipo de anemia hemolítica hereditaria.

Complicación clínica	Esferocitosis hereditaria n (%)	Deficiencia de G6PD n (%)	Drepanocitosis n (%)	Talasemia n (%)
Esplenectomía	4 (20%)	0 (0%)	3 (4,4%)	1 (50%)
Litiasis biliar	10 (50%)	2 (8,3%)	20 (29,4%)	1 (50%)
Nefrocalcinosis	0 (0%)	0 (0%)	2 (2,9%)	0 (0%)
Accidente Cerebrovascular isquémico	0 (0%)	0 (0%)	3 (4,4%)	0 (0%)
Ninguna complicación	6 (30%)	22 (91,7%)	40 (58,9%)	0 (0%)

Figura 2. Complicaciones según el tipo de anemia hemolítica hereditaria.



Nota: n = número de pacientes en cada grupo. Los porcentajes fueron calculados en base al número total de pacientes del grupo correspondiente.

Fuente: Tabla 6. Complicaciones según el tipo de anemia hemolítica hereditaria.

DISCUSIÓN

La anemia hemolítica hereditaria representa un grupo heterogéneo de trastornos caracterizados por destrucción prematura de eritrocitos, cuya identificación temprana continúa siendo un desafío en la práctica pediátrica debido a la variabilidad de sus manifestaciones clínicas y de laboratorio 1,2.

En la evaluación de los perfiles epidemiológicos de 114 pacientes atendidos en el hospital del niño Dr. Francisco De Icaza Bustamante durante el período 2020–2023, se evidenció que la drepanocitosis es la patología más frecuente con el 59,6% de los casos (n=68), seguida del 21,1% (n=24) con deficiencia de G6PD y el 17,5% de esferocitosis hereditaria, donde el 1,8% fue de talasemia infrecuente.

El predominio de la drepanocitosis es coherente con lo descrito por Hernández-Chavarría¹⁴ para la región latinoamericana y caribeña, y contrasta con la distribución reportada en poblaciones asiáticas, donde las membranopatías particularmente la esferocitosis constituye la causa más frecuente de AHH en la infancia, según la revisión nacional coreana de Chueh et al.³⁷, que encontró un 71,3% de membranopatías frente a solo un 16% de hemoglobinopatías en 369 pacientes pediátricos.

Respecto a la edad, se observaron diferencias estadísticamente significativas entre patología ($p=0,034$) mientras que en la drepanocitosis predominó el grupo de 3 a 5 años (32,4%, n=22), en la esferocitosis hereditaria y en la deficiencia de G6PD tuvieron mayor protagonismo los lactantes de 7 meses a 2 años, con el 40% (n=8) y el 62,5% (n=15) respectivamente.

La irrupción temprana concuerda con lo señalado por Chueh et al.⁶, quienes explican que estas alteraciones pueden manifestarse clínicamente desde el período neonatal o la primera infancia, complejizando el diagnóstico debido a la inespecificidad de los síntomas iniciales. En esta misma línea, Cortesi et al. 24 documentaron que las presentaciones más

severas de las AHH congénitas suelen concentrarse precisamente en la etapa neonatal, lo que exige un alto índice de sospecha clínica desde los primeros controles pediátricos.

Esta concentración de diagnósticos en etapas tempranas del desarrollo expone, sin embargo, un problema crítico de detección tardía. Palacios González et al.¹⁶ y Mendoza-Figueroa et al.¹⁷ documentaron en el contexto latinoamericano que los pacientes pediátricos con AHH suelen ser identificados de manera tardía, atribuyendo este retraso tanto a la baja sospecha clínica en el primer nivel de atención como a la limitada disponibilidad de herramientas diagnósticas especializadas.

Lo antes expuesto, se alinea con nuestra casuística, donde la ausencia de antecedentes familiares de la enfermedad fue la constante mayoritaria en los subgrupos (91,7% en deficiencia de G6PD y 100% en talasemia, así como el 67,6% en drepanocitosis; $p=0,086$), lo que justifica el hecho de que el médico de atención primaria no sospeche inicialmente de una etiología hereditaria.

Según Fattizzo et al.⁷ los pacientes presentan cuadros clínicos leves no alertan una patología hemolítica, lo cual retrasa el estudio etiológico. En esta misma línea, Fattizzo et al.² señalan que factores confundentes como infecciones o deficiencias nutricionales, interfieren con la sospecha diagnóstica inicial.

En Ecuador, este factor es crítico si se considera que Rivadeneira y Cadena¹⁹, al analizar la Encuesta Nacional de Desnutrición Infantil, revelará una prevalencia de anemia del 46,4% en el grupo de 6 a 23 meses, lo cual determina la magnitud de las causas nutricionales y la importancia de emplear protocolos diferenciados que permitan distinguir las formas hereditarias de las adquiridas.

Por otra parte, la distribución por sexo mostró diferencias estadísticamente significativas ($p=0,001$), la deficiencia de G6PD y la talasemia predominaron de forma marcada en pacientes masculinos (95,8% y 100%, respectivamente), lo cual es consistente

con la base fisiopatológica de la deficiencia de G6PD como defecto genético ligado al cromosoma X, tal como describe Luzzatto²⁹ en su revisión sobre el diagnóstico y manejo clínico de las enzimopatías eritrocitarias. La drepanocitosis, en cambio, mostró una distribución más equilibrada (51,5% masculino, 48,5% femenino), en línea con lo esperado para hemoglobinopatía de herencia autosómica recesiva 4.

En lo geográfico, la procedencia de los pacientes se centró mayoritariamente en la provincia del Guayas, que albergó al 64,7% de los casos de drepanocitosis y al 70,8% de la deficiencia de G6PD ($p=0,894$), mientras que en el componente étnico predominó la etnia mestiza en todas las patologías, presentándose en el 80,9% de las drepanocitosis; sin embargo, la población afroecuatoriana representó el 19,1% de los casos, lo que confirma que este grupo continúa teniendo una participación relevante.

Gallardo-Condor et al. 20 resalta que la ausencia de un programa de tamizaje neonatal universal para la deficiencia de G6PD en el país implica que la gran mayoría de los casos se diagnostiquen tardíamente, únicamente cuando el paciente pediátrico debuta con una crisis hemolítica aguda, lo que incrementa sustancialmente la morbimortalidad.

En relación con las manifestaciones clínicas, se identificaron diferencias en todas las variables analizadas. La palidez constituyó el hallazgo mayoritario en talasemia 100% y esferocitosis 90%, mientras que la ictericia predominó de forma marcada en los sujetos con deficiencia de G6PD con una frecuencia del 95,8% ($p<0,001$).

De acuerdo con Alcántara et al. 15, quienes describieron que la palidez y la ictericia representan los síntomas más frecuentes en la edad pediátrica, presentes en la totalidad de los casos con hemólisis activa, como expresión fenotípica directa de la destrucción acelerada de los eritrocitos; dicho estudio reportó además una edad media al diagnóstico de 3,7 años y un predominio masculino del 67%, cifras que refuerzan el patrón observado en nuestra cohorte respecto a la concentración de casos en la primera infancia y el predominio del sexo

masculino en ciertos subgrupos. Asimismo, se observó esplenomegalia fundamentalmente en la esferocitosis hereditaria (75%) y hepatomegalia en la talasemia (50%), ambas con significancia estadística.

Al respecto, Roper et al. 10 y Chueh et al. 6 enfatizan que la evaluación clínica sistemática de estos signos cardinales (palidez, ictericia y visceromegalias) resulta clave para orientar la sospecha diagnóstica en entornos hospitalarios de recursos limitados. El retraso del crecimiento, por su parte, se presentó de manera exclusiva en pacientes con drepanocitosis (20,6%; $p=0,013$), dato que podría relacionarse con el compromiso multiorgánico progresivo secundario a hipoxia tisular crónica descrito en la fisiopatología de la enfermedad, tal como señalan Kavanagh et al. 38 en su revisión sobre los aspectos clínicos y de laboratorio de la enfermedad de células falciformes, y en concordancia con lo reportado por Brandow y Liem 4 sobre los avances en el diagnóstico y tratamiento de esta hemoglobinopatía.

Con respecto a los parámetros de laboratorio, se identificaron diferencias en la totalidad de los parámetros analizados. Los pacientes con esferocitosis exhibieron el perfil bioquímico de mayor severidad hemolítica, con el valor promedio más bajos de hemoglobina ($5,32 \pm 0,90$ g/dL), y las concentraciones más elevadas de LDH ($828,1 \pm 248$ U/L) y de reticulocitos ($10,6 \pm 6,15\%$), lo cual es consistente con el mecanismo fisiopatológico de las membranopatías descrito por Kalfa²⁸.

La deficiencia de G6PD, por su parte, presentó la bilirrubina indirecta más elevada ($5,71 \pm 1,48$ mg/dL; $p<0,001$). La información es coherente con lo señalado por Liu et al. 11, quienes demostraron mediante modelos de correlación que la hemoglobina libre plasmática guarda una asociación directa con los niveles de LDH ($R=0,699$), bilirrubina total ($R= 0,475$), validando el uso de estas pruebas convencionales como aproximación cuantitativa al grado de hemólisis.

Por el contrario, los pacientes con talasemia mostraron un comportamiento hematimétrico opuesto, caracterizado por microcitosis e hipocromía marcadas, con los valores más bajos de VCM ($70,5 \pm 2,12$ fL) y de CHCM ($21,5 \pm 0,49$ g /dL), consistentes con los criterios que señalan la disminución de los índices como característica fundamental de las talasemias frente a las anomalías de membrana, tal como describen Taher, Musallam y Cappellini 40 en su revisión sobre las talasemias.

Como advierte Kim et al. 9, si bien los métodos de laboratorio convencionales pueden no ser concluyentes en pacientes con fenotipos atípicos, la integración estructurada de estos parámetros clásicos sigue siendo indispensable para dirigir el diagnóstico etiológico en entornos institucionales con recursos restringidos; esta limitación diagnóstica también fue advertida por Aly et al. 34 en su análisis del enfoque de laboratorio para la anemia hemolítica.

Ante lo expuesto, el aporte de la presente investigación se encuentra en el análisis asociativo (Tabla 4) de la carga de manifestaciones clínicas y los indicadores de laboratorio.

La distribución de manifestaciones clínicas identificó una asociación estadísticamente significativa únicamente con la hemoglobina ($p=0,048$), que destacó progresivamente hasta $5,78 \pm 0,85$ g/dL en el grupo con mayor carga sintomática.

La bilirrubina indirecta, la LDH y el porcentaje de reticulocitos, en cambio, no mostraron un gradiente estadísticamente significativo entre los tres grupos ($p>0,05$ en los tres casos). Esta disociación parcial entre la expresión clínica acumulada y el perfil bioquímico podría explicarse por la heterogeneidad de patologías que conforman la cohorte, cada una con un perfil de hemólisis particular, tal como se describió previamente en el análisis por tipo de anemia hemolítica hereditaria.

En esta línea, Andolfo, Iolascon y Russo¹² y Paglietti et al.¹³ destacan que la integración del examen físico con el laboratorio convencional sigue siendo determinante para orientar la sospecha diagnóstica inicial, sin necesidad apremiante de recurrir a costosas

plataformas de secuenciación genética de nueva generación, tal como corrobora también Fermo et al.²⁵ en su revisión sobre herramientas de tamizaje para AHH.

Cabe destacar que, al analizar las complicaciones clínicas, se constató que la esferocitosis y la drepanocitosis representan la mayor carga de morbilidad dentro del centro hospitalario. La litiasis biliar reportó su tasa de incidencia más elevada en la esferocitosis hereditaria (50%, n=10), seguida de la drepanocitosis (29,4%, n=20), mientras que la esplenectomía se realizó en el 20% de los niños con esferocitosis hereditaria y en uno de los dos pacientes con talasemia.

Ante lo expuesto, el mecanismo fisiopatológico según el cual la hemólisis crónica sostenida y el consecuente catabolismo del grupo hemo condicionan una sobresaturación biliar que favorece la formación temprana de colelitiasis pigmentaria, tal como describe Russo et al.⁴¹ en su revisión sobre la esferocitosis hereditaria.

Por su parte, los pacientes con drepanocitosis manifestaron complicaciones sistémicas exclusivas de su perfil vasooclusivo, tales como la nefrocalcinosis (2,9%, n=2) y el accidente cerebrovascular isquémico (4,4%, n=3), cuya naturaleza crítica ya han sido descrita en la región por González-Pérez et al.¹⁸ en un estudio de seguimiento de 11 años, que destaca que complicaciones de riesgo vital como el síndrome torácico agudo, el síndrome febril y el secuestro esplénico exigen esquemas de manejo altamente especializados debido a su severidad; en este sentido, la Academia Americana de Pediatría³³ recomienda un seguimiento clínico estructurado y multidisciplinario para los pacientes con drepanocitosis, para anticipar y mitigar estas complicaciones.

Aunque el tamaño reducido de algunos grupos diagnósticos, particularmente la talasemia, y la ausencia de casos confirmados de deficiencia de piruvato quinasa, cuyo diagnóstico y manejo requiere protocolos altamente especializados, representa una limitación inherente al diseño retrospectivo del estudio.

La presente investigación aporta evidencia estadística local y patrones clínico-laboratoriales de relevancia para la salud pública pediátrica ecuatoriana, donde los resultados demuestran que la integración clínico-laboratorial estandarizada es una herramienta de cribado fundamental en el Hospital del Niño Dr. Francisco De Icaza Bustamante para optimizar los esquemas de referencia oportuna y mejorar el pronóstico a largo plazo de estos pacientes, en concordancia con lo sugerido por Rico Mendoza et al. 36 respecto a la necesidad de fortalecer los métodos de tamizaje neonatal para hemoglobinopatías en entornos con recursos limitados.

CONCLUSIONES

- Las características clínicas y de laboratorio aportan elementos de utilidad para el diagnóstico precoz de las anemias hemolíticas hereditarias en la población pediátrica estudiada. Según los resultados, las manifestaciones clínicas presentes son la ictericia, la palidez y la esplenomegalia, mientras que en los estudios de laboratorio se destacó la disminución de la hemoglobina, el incremento del lactato deshidrogenasa (LDH), la hiperbilirrubinemia indirecta y la reticulocitosis.
- El perfil epidemiológico, la drepanocitosis representó la anemia hemolítica hereditaria más frecuente dentro de los casos estudiados, seguida de la deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa (G6PD) y la esferocitosis hereditaria, como la talasemia y la deficiencia de piruvato quinasa registraron una menor frecuencia.
- Las manifestaciones clínicas presentaron diferencias de acuerdo al tipo de anemia hemolítica hereditaria. Los resultados mostraron a la ictericia como la manifestación con mayor frecuencia en los pacientes con deficiencia de G6PD, mientras que la esplenomegalia predominó en quienes presentaron esferocitosis hereditaria. El retraso del crecimiento se registró exclusivamente en los pacientes con drepanocitosis.
- Los resultados hematológicos evidenciaron diferencias estadísticamente significativas entre los tipos de anemia hemolítica hereditaria estudiados en relación con la hemoglobina, el volumen corpuscular medio (VCM), la concentración media de hemoglobina corpuscular (CHCM), la bilirrubina indirecta, la LDH y el porcentaje de reticulocitos ($p < 0,05$). La esferocitosis hereditaria y la drepanocitosis mostraron los perfiles asociados con mayor intensidad de hemólisis, mientras que la talasemia presentó un patrón predominantemente microcítico e hipocrómico.
- La cantidad de manifestaciones clínicas presentes en un mismo paciente mostró relación con la concentración de hemoglobina. Los niños que presentaron tres o más

manifestaciones simultáneas registraron niveles de hemoglobina significativamente menores, lo que refleja una mayor intensidad de la anemia. Cabe manifestar que, no se evidenció asociación entre el número de manifestaciones clínicas y los valores de LDH, bilirrubina indirecta o porcentaje de reticulocitos.

- Por otro lado, la litiasis biliar fue la complicación que se presentó con mayor frecuencia en pacientes con esferocitosis hereditaria y talasemia, donde también se registró el antecedente de esplenectomía. Sin embargo, en pacientes con drepanocitosis se concentraron las complicaciones vasculares y renales como la del accidente cerebrovascular isquémico y la nefrocalcinosis.

RECOMENDACIONES

- Priorizar los indicios que muestren la presencia de la anemia hemolítica hereditaria en pacientes pediátricos, considerando manifestaciones como la palidez, ictericia o esplenomegalia, especialmente cuando se evidencian alteraciones hematológicas compatibles con hemólisis.
- Incorporar en la valoración inicial de los pacientes estudios que determinen el reticulocitos, lactato deshidrogenasa (LDH), bilirrubina indirecta y haptoglobina, de acuerdo con los recursos y las características clínicas de cada caso.
- Mantener un proceso de actualización dirigido al personal médico de emergencia, consulta externa y hospitalización pediátrica, con énfasis en el reconocimiento de las manifestaciones clínicas y los patrones de laboratorio que pueden asociarse con las principales formas de anemia hemolítica hereditaria.
- Gestionar una mayor disponibilidad de pruebas diagnósticas específicas para las anemias hemolíticas hereditarias en el Hospital del Niño Dr. Francisco de Icaza Bustamante, considerando los requerimientos en la atención de los pacientes. Cabe destacar que, cuando los estudios no se encuentren disponibles en la institución, es mejor establecer mecanismos que permitan su realización sin demoras innecesarias.
- Elaborar un protocolo institucional para la evaluación inicial de los pacientes pediátricos con sospecha de anemia hemolítica hereditaria, en el que se definan criterios clínicos y de laboratorio para la identificación de casos, la solicitud progresiva de estudios y la referencia a hematología pediátrica, con ello se podrá facilitar una actuación uniforme entre los diferentes servicios hospitalarios.
- Considerar la creación de un registro institucional de pacientes pediátricos con anemia hemolítica hereditaria que reúna información clínica, hematológica, diagnóstica y de seguimiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Choi YJ, Shim Y, Lee TG, Lee ST, et al. Diagnostic yield of targeted next-generation sequencing for pediatric hereditary hemolytic anemia. *BMC Med Genomics*. 2023;16:215. doi:10.1186/s12920-023-01648-y.
2. Fattizzo B, Giannotta JA, Cecchi N, Barcellini W, et al. Confounding factors in the diagnosis and clinical course of rare congenital hemolytic anemias. *Orphanet J Rare Dis*. 2021;16:415. doi:10.1186/s13023-021-02036-4.
3. Agarwal AM, Rets AV. Molecular diagnosis of hereditary hemolytic anemias: Recent updates. *Int J Lab Hematol*. 2023;45(Suppl 2):79-86. doi:10.1111/ijlh.14106.
4. Brandow AM, Liem RI. Advances in the diagnosis and treatment of sickle cell disease. *J Hematol Oncol*. 2022;15:20. doi:10.1186/s13045-022-01237-z.
5. Al-Samkari H, Shehata N, Lang-Robertson K, Bianchi P, Glenthøj A, Sheth S, et al. Diagnosis and management of pyruvate kinase deficiency: international expert guidelines. *Lancet Haematol*. 2024;11(3):e228-39. doi:10.1016/S2352-3026(23)00377-0.
6. Chueh HW, Hwang SM, Shim YJ, Lee JM, Park HS, Lee JH, et al., for the Red Blood Cell Disorder Working Party of the Korean Society of Hematology. Korean clinical practice guidelines for the diagnosis of hereditary hemolytic anemia. *Blood Res*. 2022;57(2):86-94.
7. Fattizzo B, Cavallaro F, Marcello APML, Vercellati C, Barcellini W. Pyruvate kinase deficiency: current challenges and future prospects. *J Blood Med*. 2022;13:461-71. doi:10.2147/JBM.S353907.
8. Krishnevskaya E, Molero M, Ancochea Á, Hernández I, Vives-Corróns JL. New-generation flow cytometry study of red blood cells in different hemoglobinopathies and thalassemia. *Thalassemia Rep*. 2023;13(1):70-6. doi:10.3390/thalassrep13010007.

9. Kim N, Kim TY, Han JY, Park J. Five years' experience with gene panel sequencing in hereditary hemolytic anemia screened by routine peripheral blood smear examination. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(4):770. doi:10.3390/diagnostics13040770.
10. Ropero P, González FA, Villegas A. Diagnóstico de las hemoglobinopatías en el laboratorio clínico: actualización y recomendaciones. *Rev Lab Clin*. 2023;16(2):77-89.
11. Liu A, Jacobs-McFarlane C, Sebastiani P, Glassberg J, McCuskee S, Curtis S. Plasma free hemoglobin is associated with LDH, AST, total bilirubin, reticulocyte count, and the hemolysis score in patients with sickle cell anemia. *Ann Hematol*. 2025;104(4):2221-8.
12. Andolfo I, Iolascon A, Russo R. The evolving landscape of hereditary stomatocytosis. *Blood*. 2025;145(26):3089-100.
13. Paglietti ME, Maccioni L, Frogheri L, Sollaino MC, Barella S, Galanello R. Red blood cell enzyme analysis in the diagnosis of hereditary hemolytic anemia. *Pediatr Rep*. 2021;13(2):185-93.
14. Hernández-Chavarría F. Drepanocitosis: reseña de un siglo de investigación. *Rev Colegio Microbiol Quím Clín Costa Rica*. 2022;27(2):48-75.
15. Alcántara Planchett NA, Verdugo Le Feuvre PM, Cortez Salazar DDR. Enfermedad de células falciformes: aspectos clínicos y de laboratorio. *Andes Pediatr*. 2025;96(2):217-24.
16. Palacios González A. Anemias hemolíticas hereditarias: enfoque clínico y molecular. *Lux Médica*. 2026;21(63). doi:10.33064/63lm20268585.
17. Mendoza-Figueroa HL, Guerrero-Romero F, Rodríguez-Morán M. Retraso diagnóstico en anemias hereditarias pediátricas en centros de referencia de México. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2022;79(3):154-62.

18. González-Pérez C, Gómez-Carpintero García A, Cervera Bravo A. Manejo clínico de las complicaciones agudas de la anemia falciforme: 11 años de experiencia en un hospital terciario. *An Pediatr (Barc)*. 2022;97(1):4-11.
19. Rivadeneira MF, Cadena N. Anemia in early childhood and associated factors in Ecuador: an analysis from a health social determinants model. *Food Sci Nutr*. 2025;13(8):e70805.
20. Gallardo-Condor J, Atarihuana S, López-Cortés A, Burgos G, Cabrera-Andrade A. Anemia hemolítica por déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa: aspectos fisiopatológicos, epidemiológicos, clínicos y diagnósticos con énfasis en Ecuador. *Arandu*. 2025;12(3):2283-97.
21. Zubicaray Salegui J, Sevilla Navarro J. Anemias hemolíticas: clasificación. Membranopatías. Enzimopatías. Anemia hemolítica autoinmune. *Pediatr Integral*. 2021;XXV(5):233-240.
22. Espinoza-Carbajal JG, Chamocho-Rodríguez CE, Díaz-Sánchez CN, Coronel Sevillano GK, Muñoz-Guerra K, Diaz Matos SL, et al. Estudio y diagnóstico de anemias hemolíticas congénitas. *Rev Investig Cient REBIOL*. 2023;43(1):1-16.
23. Motta I, Giannotta J, Ferraresi M, Barbullushi K, Revelli N, Graziadei G, Barcellini W, Fattizzo B. Autoimmune hemolytic anemia as a complication of congenital anemias. A case series and review of the literature. *J Clin Med*. 2021;10(15):3439. doi:10.3390/jcm10153439.
24. Cortesi V, Manzoni F, Raffaeli G, Cavallaro G, Fattizzo B, Amelio GS, et al. Severe presentation of congenital hemolytic anemias in the neonatal age: diagnostic and therapeutic issues. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(9):1549. doi:10.3390/diagnostics11091549.

25. Fermo E, Vercellati C, Bianchi P. Screening tools for hereditary hemolytic anemia: new concepts and strategies. *Expert Rev Hematol.* 2021;14(3):281-292. doi:10.1080/17474086.2021.1886919.
26. Azoulay D, Levov I, Shaoul E, Kuperman AA. Laboratory Indices in Patients with Positive and Borderline Flow Cytometry Eosin-5-Maleimide-Screening Test Results for Hereditary Spherocytosis. *J Pediatr.* 2022;243:142-5.
27. Lomo Martínez C. Hemolíticas congénitas en pediatría. Serie de casos. Valladolid: Hospital Clínico Universitario de Valladolid; 2024.
28. Kalfa TA. Diagnosis and clinical management of red cell membrane disorders. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2021;2021(1):331-340. doi:10.1182/hematology.2021000265.
29. Luzzatto L. Diagnosis and clinical management of enzymopathies. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2021;2021(1):341-352.
30. Atarihuana S, Gallardo-Condor J, López-Cortés A, Jimenes-Vargas K, Burgos G, Zambrano AK, et al. Genetic basis and spatial distribution of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in Ecuadorian ethnic groups: a malaria perspective. *Malar J.* 2023;22:284
31. Grace RF. Pyruvate kinase activators for treatment of pyruvate kinase deficiency. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2023;2023(1):97-106.
32. Palacios Abadía AG. Caracterización de manifestaciones otorrinolaringológicas asociadas a la anemia de células falciformes en niños atendidos en el Hospital Infantil Napoleón Franco Pareja, Cartagena de Indias [tesis]. Cartagena: Universidad de Cartagena; 2022.

33. American Academy of Pediatrics. Health supervision for children and adolescents with sickle cell disease: clinical report. *Pediatrics*. 2024;154(2):e2024066842. doi:10.1542/peds.2024-066842.
34. Aly NH, Elalfy MS, Elhabashy SA, Mowafy NM, Russo R, Andolfo I, Iolascon A, Ragab IA. A stepwise diagnostic approach for undiagnosed anemia in children: a model for low-middle income country. *Blood Cells Mol Dis*. 2023;103:102779. doi:10.1016/j.bcmed.2023.102779.
35. Gonzaga-Jauregui C, Moreno-Salgado R, Tovar-Casas J, Navarrete-Martínez JI. Newborn screening in Mexico and Latin America: present and future. *Rare Dis Orphan Drugs J*. 2024;3:16.
36. Rico-Mendoza A, Porras-Ramírez A, García-Orozco H, Delgado-Quiroz N, Encinales L, Jurado-Zambrano R, et al. Advances in newborn screening for sickle cell disease: a systematic review of diagnostic methods and innovations. *medRxiv*. 2025. doi:10.1101/2025.01.14.25320534.
37. Chueh HW, Shim YJ, Jung HL, Kim N, Hwang SM, Kim M, Choi HS; Red Blood Cell Disorder Working Party of the Korean Society of Hematology. Current status of molecular diagnosis of hereditary hemolytic anemia in Korea. *J Korean Med Sci*. 2024;39(18):e162. doi:10.3346/jkms.2024.39.e162.
38. Kavanagh PL, Fasipe TA, Wun T. Sickle cell disease: a review. *JAMA*. 2022;328(1):57-68. doi:10.1001/jama.2022.10233.
39. Sakamoto AS, Sequeira FS, Blanco BP, Garanito MP. Pediatric autoimmune hemolytic anemia: a single-center retrospective study. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2024;46(Suppl 5):S181-8.
40. Taher AT, Musallam KM, Cappellini MD. β -Thalassemias. *N Engl J Med*. 2021;384(8):727-43

41. Russo R, Marra R, Rosato BE, et al. Hereditary spherocytosis: current perspectives. *Acta Haematol.* 2021;144(5):558-564.
42. U.S. Food and Drug Administration. FDA Approves First Gene Therapy for Young Children with Sickle Cell Disease [news release]. Silver Spring (MD): FDA; 2026 Jul.

DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN

Yo, **Gema Elizabeth Collantes Loor** con C.C: # 131454476-6 autor/a del trabajo de titulación: **Caracterización clínica y de laboratorio para el diagnóstico precoz de anemia hemolítica hereditaria en pacientes atendidos en el Hospital del Niño Dr. Francisco De Icaza Bustamante, período 2020 hasta 2023**, previo a la obtención del título de **Especialista en Pediatría** en la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil.

1.- Declaro tener pleno conocimiento de la obligación que tienen las instituciones de educación superior, de conformidad con el Artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de titulación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.

2.- Autorizo a la SENESCYT a tener una copia del referido trabajo de titulación, con el propósito de generar un repositorio que democratice la información, respetando las políticas de propiedad intelectual vigentes.

Guayaquil, agosto de 2026

f.  Validar únicamente en FirmaEC.
Firmado electrónicamente por:
**GEMA ELIZABETH
COLLANTES LOOR**

Gema Elizabeth Collantes Loor

C.C: 131454476-6

REPOSITORIO NACIONAL EN CIENCIA Y TECNOLOGÍA

FICHA DE REGISTRO DE TESIS/TRABAJO DE TITULACIÓN

TEMA Y SUBTEMA:	Caracterización clínica y de laboratorio para el diagnóstico precoz de anemia hemolítica hereditaria en pacientes atendidos en el Hospital del Niño Dr. Francisco De Icaza Bustamante, período 2020 hasta 2023		
AUTOR(ES)	Gema Elizabeth Collantes Loor		
REVISOR(ES)/TUTOR(E S)	Jessyca Karina Manner Marcillo; Mercedes Chimbo Jiménez; Antonio Aguilar Guzmán; Francisco Obando Freire		
INSTITUCIÓN:	Universidad Católica de Santiago de Guayaquil		
FACULTAD:	Escuela de Graduados en Ciencia de la Salud/Sub-Sistema de Posgrado		
CARRERA:	Especialización en Pediatría		
TITULO OBTENIDO:	Especialista en Pediatría		
FECHA DE PUBLICACIÓN:	Agosto de 2026	No. DE PÁGINAS:	72
ÁREAS TEMÁTICAS:	Hematología pediátrica, complicaciones hematológicas		
PALABRAS CLAVES/ KEYWORDS:	Anemia hemolítica congénita; anemia de células falciformes; esferocitosis hereditaria; deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa; diagnóstico precoz; pediatría.		

Introducción: las anemias hemolíticas hereditarias constituyen un grupo heterogéneo de trastornos genéticos que ocasionan destrucción prematura de eritrocitos, cuyo diagnóstico precoz en la edad pediátrica continúa siendo un desafío clínico debido a la inespecificidad de sus manifestaciones iniciales. **Objetivo:** determinar las características clínicas y de laboratorio para el diagnóstico precoz de anemia hemolítica hereditaria en pacientes atendidos en el hospital del niño Dr. Francisco De Icaza Bustamante, período 2020 - 2023. **Metodología:** se realizó un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y transversal, con componente analítico. Se revisaron las historias clínicas de una muestra no probabilística de 114 pacientes pediátricos con diagnóstico confirmado, registrando variables epidemiológicas, clínicas y de laboratorio, procesadas mediante estadística descriptiva con el software Jamovi. Resultados: la drepanocitosis fue el tipo más frecuente (59,6%, n=68), seguida de la deficiencia de G6PD (21,1%, n=24) y la esferocitosis hereditaria (17,5%, n=20); no se registraron casos de deficiencia de piruvato cinasa. Predominó el sexo masculino, particularmente en la deficiencia de G6PD (95,8%) y la talasemia (100%) (p=0,001). La ictericia predominó en la deficiencia de G6PD (95,8%), la esplenomegalia en la esferocitosis hereditaria (75%) y el retraso del crecimiento fue exclusivo de la drepanocitosis (20,6%), con diferencias estadísticamente significativas en todas las manifestaciones clínicas analizadas (p<0,05). Los pacientes con esferocitosis hereditaria presentaron el perfil hemolítico más marcado (hemoglobina 5,32±0,90 g/dL; LDH 828,1±248,1 U/L), mientras que la talasemia mostró el patrón microcítico-hipocrómico más definido (VCM 70,5±2,12 fL; CHCM 21,55±0,49 g/dL) (p<0,001 en todos los parámetros). La acumulación de tres o más manifestaciones clínicas simultáneas se asoció con niveles más bajos de hemoglobina (5,78±0,85 g/dL; p=0,048). La litiasis biliar fue la complicación más frecuente (esferocitosis 50%, drepanocitosis 29,4%), mientras que las complicaciones vasculares y renales (accidente cerebrovascular isquémico y nefrocalcinosis) se limitaron a los pacientes con drepanocitosis. Conclusiones: el reconocimiento conjunto de manifestaciones clínicas específicas —ictericia, palidez y esplenomegalia— junto con alteraciones laboratoriales de hemólisis constituye una estrategia útil y costo-efectiva para el diagnóstico precoz de la anemia hemolítica hereditaria en la población pediátrica, orientando su clasificación diferencial y contribuyendo a la prevención de complicaciones asociadas.

Palabras clave: Anemia hemolítica congénita; Anemia de células falciformes; Esferocitosis Hereditaria; Deficiencia de Glucosa 6 fosfato deshidrogenasa; Diagnóstico precoz; Pediatría.



**Presidencia
de la República
del Ecuador**



**Plan Nacional
de Ciencia, Tecnología,
Innovación y Saberes**



SENESCYT
Secretaría Nacional de Educación Superior,
Ciencia, Tecnología e Innovación

ADJUNTO PDF:	☒ SI	☐ NO
CONTACTO CON AUTOR/ES:	Teléfono: +593-968834832	E-mail: gema.collantes@cu.ucsg.edu.ec
CONTACTO CON LA INSTITUCIÓN (COORDINADOR DEL PROCESO UTE):	Nombre: Chimbo Jiménez Mercedes Margarita	
	Teléfono: +593985817497	
	E-mail: mercedes.chimbo@cu.ucsg.edu.ec	
SECCIÓN PARA USO DE BIBLIOTECA		
Nº. DE REGISTRO (en base a datos):		
Nº. DE CLASIFICACIÓN:		
DIRECCIÓN URL (tesis en la web):		