







## ESTUDIO Y DIAGNÓSTICO DE ANEMIAS HEMOLÍTICAS CONGÉNITAS

### STUDY AND DIAGNOSIS OF CONGENITAL HEMOLYTIC ANEMIA

**Jaime Gustavo Espinoza-Carbajal<sup>1\*</sup>, Carlos E. Chamochumbi-Rodríguez<sup>1</sup>, César Narcés Díaz-Sánchez<sup>1</sup>, Gianella Karin Coronel Sevillano<sup>1</sup>, Kassandra Muñoz-Guerra<sup>1</sup>, Samanta Luciana Díaz Matos<sup>1</sup>, Fiorella Cárdenas Soto<sup>1</sup>, Ariana Lucero Correa García<sup>1</sup>, Fernando Jhuniur Murga Catalan<sup>1</sup>, Sharol Noelia Gavidia Sare<sup>1</sup>, Luis José Hume Quiroz<sup>1</sup>, Juliana Estefany Sore Moreno<sup>1</sup>, Jovanna Leidy Huamán Quispe<sup>1</sup>, Gean Carlos Medina Carrasco<sup>1</sup>, Karen Alexandra Tafur Trujillo<sup>1</sup>.**

<sup>1</sup>Facultad de Ciencias Biológicas. Universidad Nacional de Trujillo, Av. Juan Pablo II s/n – Ciudad Universitaria, Trujillo, Perú

Jaime Gustavo Espinoza Carbajal  <https://orcid.org/0000-0003-1656-409X>  
Carlos E. Chamochumbi Rodríguez  <https://orcid.org/0000-0001-5724-4098>  
César Narcés Díaz Sánchez  <https://orcid.org/0000-0001-7645-2300>  
Gianella Karin Coronel Sevillano  <https://orcid.org/0000-0003-2741-6834>  
Kassandra Muñoz-Guerra  <https://orcid.org/0009-0009-1939-1172>  
Samanta Luciana Díaz Matos  <https://orcid.org/0009-0006-7612-4490>  
Fiorella Cárdenas Soto  <https://orcid.org/0009-0002-0973-7415>  
Ariana Lucero Correa García  <https://orcid.org/0009-0001-2323-7313>  
Fernando Jhuniur Murga Catalán  <https://orcid.org/0009-0007-4939-3289>  
Sharol Noelia Gavidia Sare  <https://orcid.org/0009-0005-1998-2416>  
Luis José Hume Quiroz  <https://orcid.org/0000-0003-0658-9517>  
Juliana Estefany Sore Moreno  <https://orcid.org/0009-0009-9480-8986>  
Jovanna Leidy Huamán Quispe  <https://orcid.org/0009-0002-1137-9856>  
Gean Carlos Medina Carrasco  <https://orcid.org/0000-0003-1076-0751>  
Karen Alexandra Tafur Trujillo  <https://orcid.org/0000-0001-7239-3737>

#### Artículo Original

Recibido: 15 de febrero del 2023

Aceptado: 15 de junio del 2023

#### Resumen

La anemia se puede definir como una patología de la reducción del número de eritrocitos en el torrente sanguíneo, repercutiendo en disminución de la carga de oxígeno por parte de estas células. Existen varios tipos de anemia, uno de los tipos de interés corresponde a las anemias hemolíticas congénitas, trastornos poco frecuentes que engloban anomalías en las proteínas ubicadas en la membrana celular de los eritrocitos, así como enzimas implicadas en el metabolismo de dichas células sanguíneas. Las patologías descritas en la presente investigación engloban una amplia tipología de afecciones que afectan a las células eritrocitarias, tales como las membranopatías, eritroenzimopatías y hemoglobiopatías. Estas anomalías de la serie roja provocan la destrucción de los glóbulos rojos y así se evidencia las anemias debido a alteraciones en sus funciones y estructuras. Cada una de estas condiciones tiene características clínicas y genéticas específicas, lo que requiere un enfoque diferenciado para el diagnóstico y tratamiento de cada paciente. El diagnóstico de estos trastornos congénitos se realiza mediante una combinación de pruebas de laboratorio. Estas pruebas pueden incluir análisis de sangre, como recuento de glóbulos rojos, hemoglobina y reticulocitos, así como pruebas más específicas, como electroforesis de hemoglobina, estudios enzimáticos y pruebas de fragilidad osmótica, entre otros. De esta manera el laboratorio clínico participa principalmente en la ayuda al diagnóstico diferencial en cada caso, y hace referencia estudios posteriores individualizados como medidas preventivas y poder identificar los casos de manera más temprana y dichos pacientes inicien su tratamiento oportunamente.

## Abstract

Anemia can be defined as a pathology of the reduction in the number of erythrocytes in the bloodstream, resulting in a decrease in the oxygen load by these cells. There are several types of anemia, one of the types of interest corresponds to congenital hemolytic anemias, rare disorders that encompass abnormalities in the proteins located in the cell membrane of erythrocytes, as well as enzymes involved in the metabolism of these blood cells. The pathologies described in this research encompass a broad typology of conditions that affect erythrocyte cells, such as membranopathies, erythroenzymopathies and hemoglobinopathies. These anomalies of the red series cause the destruction of red blood cells and thus anemia is evident due to alterations in their functions and structures. Each of these conditions has specific clinical and genetic characteristics, requiring a differentiated approach to the diagnosis and treatment of each patient. Diagnosis of these congenital disorders is made through a combination of laboratory tests. These tests may include blood tests, such as red blood cell, hemoglobin, and reticulocyte counts, as well as more specific tests, such as hemoglobin electrophoresis, enzyme studies, and osmotic fragility tests, among others. In this way, the clinical laboratory participates mainly in helping with the differential diagnosis in each case, and refers to subsequent individualized studies as preventive measures and to be able to identify cases earlier so that these patients begin their treatment in a timely manner.

\*Autor para correspondencia: E. mail: [jgespinozac@unitru.edu.pe](mailto:jgespinozac@unitru.edu.pe)

DOI: <http://dx.doi.org/10.17268/rebiol.2023.43.01.15>

### Citar como:

Espinoza-Carbajal, J., Chamocho-Rodríguez, C., Díaz-Sánchez, C., Coronel-Sevillano, G., Muñoz-Guerra, K., Díaz-Matos, S., Cárdenas-Soto, F., Correa-García, A., Murga-Catalan, J., Gavidia-Sare, S., Hume-Quiroz, L., Sore-Moreno, J., Huamán-Quispe, J., Medina-Carrasco, G., & Tafur-Trujillo, K. (2023). ESTUDIO Y DIAGNÓSTICO DE ANEMIAS HEMOLÍTICAS CONGÉNITAS. *REBIOL*, 43(1), 1-16

## 1. Introducción

La anemia se caracteriza por una reducción del número total de eritrocitos en circulación, por lo que hay una insuficiencia en la carga de oxígeno (Milovanovic et al., 2022). En la actualidad, se tiene constancia de que alrededor de una tercera parte de la población mundial padece de anemia, lo que se traduce en una disminución de la capacidad para llevar a cabo un trabajo productivo y un perjuicio en el desarrollo neurológico (Chaparro & Suchdev, 2019). Existen múltiples formas de clasificar los diversos tipos de anemia, estas clasificaciones pueden resultar útiles para identificar el origen de la anemia y orientar el tratamiento correspondiente (Khan, 2018). Uno de los tipos de interés corresponde a las anemias hemolíticas congénitas, trastornos poco frecuentes que engloban anomalías en las proteínas ubicadas en la membrana celular de los eritrocitos, así como enzimas implicadas en el metabolismo de dichas células sanguíneas. Además, estas enfermedades también pueden estar asociadas con alteraciones en el proceso de producción de eritrocitos, fenómeno conocido como eritropoyesis (Fattizzo et al., 2021). Existen una gran cantidad de defectos en las vías enzimáticas del metabolismo de los eritrocitos, la mayoría de las deficiencias más comunes se presentan en la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa y la piruvato-quinasa. La mayoría de estos defectos se heredan de forma autosómica recesiva, pero algunos están ligados al cromosoma X. Algunos ejemplos comunes de trastornos

de la membrana incluyen eliptocitosis hereditaria, esferocitosis hereditaria, piropoiquilocitosis hereditaria y el grupo de estomatocitosis hereditaria. La forma más común de transmisión es autosómica dominante, pero también pueden presentarse mutaciones de novo o por transmisión autosómica recesiva, como ocurre en el caso de piropoiquilocitosis hereditaria (Mohandas, 2018; Mansour-Hendili, 2020; Zaninoni et al., 2020).

El diagnóstico y enfoque de laboratorio para las anemias hemolíticas se realiza a través de un proceso sistemático que implica la evaluación de la morfología de los eritrocitos, los índices hematológicos y el conteo elevado de reticulocitos, así como el análisis de las manifestaciones clínicas asociadas. Si los análisis de laboratorio convencionales no pueden identificar la causa de la hemólisis, se recomienda realizar pruebas genéticas como el secuenciamiento Sanger (Bansal & Lal, 2019; Jamwal et al., 2020). La obtención de un diagnóstico preciso es fundamental para prevenir complicaciones o intervenciones inapropiadas (Risinger & Kalfa, 2020). En esta revisión se busca dar un mayor alcance sobre el panorama actual de los diferentes tipos de anemia hemolítica congénita, diferentes diagnósticos que se aplican y enfoques terapéuticos, con el fin de mejorar el conocimiento y la atención clínica de esta condición.

## 2. Desarrollo

Las anemias hemolíticas congénitas se dividen en 3 categorías: 1) trastornos de la membrana de los eritrocitos o membranopatías; 2) trastornos de las enzimas de los eritrocitos o enzimopatías y 3) estructuras de hemoglobina anormales o hemoglobinopatías. Los más comunes de estos trastornos son la deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD), esferocitosis hereditaria y las hemoglobinopatías alfa y beta-talasemias. Aunque cada una de estas anemias promueve la hemólisis a través de diferentes mecanismos, sus manifestaciones clínicas y características de laboratorio son similares (Haley, 2017).

### 2.1 TRASTORNOS DE LA MEMBRANA DE LOS ERITROCITOS MEMBRANOPATÍAS

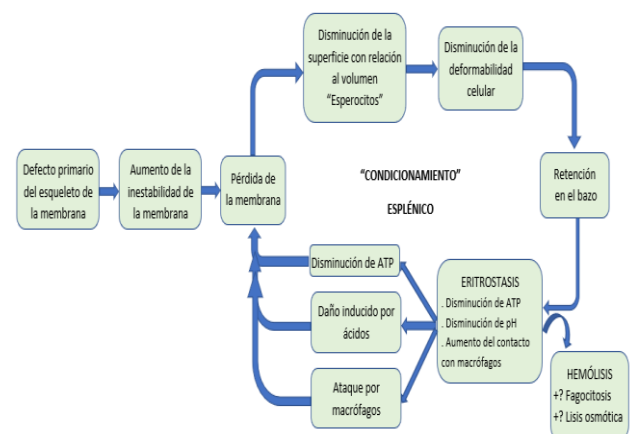
**Esferocitosis hereditaria (ESH).** La ESH representa una forma común de anemia hemolítica congénita que se caracteriza por presentar defectos en las membranas eritrocitarias, principalmente en algunas proteínas (ankirina, espectrina, proteína 4.2, banda 3), esto conduce a una falta de unión de la membrana lipídica del hematíe y el acortamiento de su superficie, generando la formación de esferocitos específicos de dicha enfermedad, la cual tienen una capacidad reducida en su deformabilidad y por lo tanto, se destruyen al pasar por el bazo (Barberá et al., 2021; Donato et al., 2015). Esta enfermedad es un desorden hemolítico familiar con una marcada heterogeneidad clínica. La gravedad varía y la mayor parte de los pacientes tienen una anemia hemolítica bien compensada. Algunas personas no presentan síntomas, sin embargo, otras presentan anemia hemolítica grave que requiere transfusiones de eritrocitos. La evaluación debe realizarse cuando el paciente se encuentra estable en un estado basal ya que se puede sobreestimar la gravedad de la enfermedad subyacente (Barberá et al., 2021; Meglic et al., 2020).

Un defecto ya sea cuantitativo o cualitativo en las proteínas que mantienen unidos al citoesqueleto y a la bicapa lipídica, es ocasionado por un defecto molecular

(primario); la poca presencia de proteínas ocasiona cambios secundarios en la membrana. La teoría más validada es la de ESHa, la cual es ocasionada por una desconexión del citoesqueleto y la bicapa lipídica, seguida de vesiculación de los componentes de superficie que perdieron su soporte. Como consecuencia, se produce una reducción progresiva del área de superficie de la membrana, lo cual provoca alteraciones en la morfología de los glóbulos rojos (Crisp et al., 2017).

Figura 1

Explicación de cómo ocurre el proceso patológico del "condicionamiento" esplénico y la destrucción de los eritrocitos en la esferocitosis hereditaria (EH).



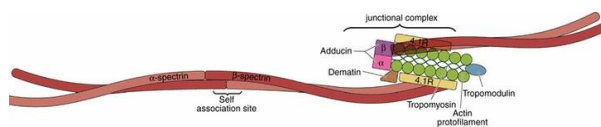
Fuente: Herrera, M. & Estrada, M. (2002).

**Eliptocitosis hereditaria.** La eliptocitosis hereditaria (EH) es un desorden relativamente común, clínica y genéticamente heterogéneo, caracterizado por la presencia de eritrocitos de forma elíptica "eliptocitos" en el extendido de sangre periférica. La presentación clínica de la EH varía entre los pacientes, y en la mayoría de los casos no suele observarse anemia ni hemólisis, mientras que el 10% de los pacientes sí presentan anemia de tipo moderada a grave con ictericia y esplenomegalia (Iolascon et al., 2019). Una característica común de todas las formas o subtipos de EH es una membrana mecánicamente inestable, lo que resulta en una transformación progresiva de la forma celular de

discocitos a eliptocitos durante la circulación y, en casos severos, a la fragmentación de la membrana y generación de células con área de superficie de membrana reducida y morfología anormal (An & Mohandas, 2008; Iolascon et al., 2019). A nivel genético-molecular, la EH se debe a mutaciones en los genes de la  $\alpha$ -espectrina (SPTA1), la  $\beta$ -espectrina (SPTB) o los genes de la proteína sinaprina o 4.1R, condicionando a alteraciones en las conexiones horizontales de proteínas de la red esquelética de la membrana de los eritrocitos, incluida la interacción dímero-dímero de espectrina o el complejo de unión espectrina-actina-sinaprina (Da Costa et al., 2013; Iolascon et al., 2019).

### Figura 2

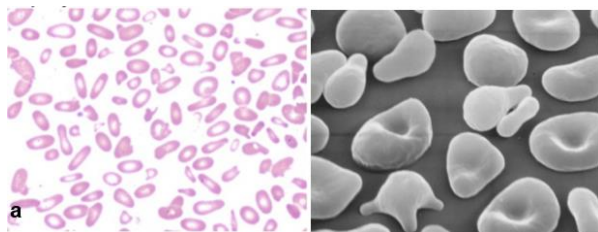
*Defectos de membrana que afectan las interacciones laterales en el esqueleto de la membrana en la Eliptocitosis Hereditaria*



Fuente: An & Mohandas (2008)

### Figura 3

*Frotis de sangre periférica de la Eliptocitosis Hereditaria (EH).*



Nota: a) Microscopía de campo claro (marcada fragmentación de eritrocitos); b) Microscopía electrónica de barrido (eliptocitos, poiquilocitos y eritrocitos fragmentados) (Fuente: An & Mohandas, 2008; Mohandas, 2018).

En todo el mundo, la incidencia de la EH es de aproximadamente 1:2000 - 4000 (de 3 - 5 personas por 10000 habitantes), pero también se observa hasta 1 de cada 100 personas, en algunas regiones de África, donde la malaria es endémica. Los registros de la incidencia real

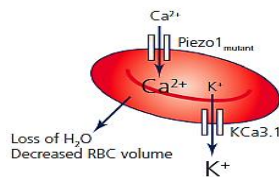
permanecen sin identificar, ya que la mayoría de estos pacientes asintomáticos son diagnosticados de manera incidental (Jamwal et al., 2020). La forma más común de diagnóstico es mediante el extendido de sangre periférica, como se mencionó anteriormente, con la presencia de células alargadas en forma de cigarro. La morfología de los eritrocitos se caracteriza por glóbulos rojos eliptocitos en la EH no hemolítica, mientras que la fragmentación celular y la poiquilocitosis son características de la EH hemolítica. La presencia de eliptocitos deben de excluirse de otras alteraciones, ya que es probable que aparezcan en pacientes con anemia por deficiencia de hierro, talasemia, quemaduras, síndromes mielodisplásicos y deficiencia de piruvato quinasa (PK). Además, el aumento de la fragilidad osmótica es una característica de la EH hemolítica; y la ectacitometría de gradiente osmótico (Test de Fragilidad Osmótica, TFO) con perfiles de deformabilidad característicos es diagnóstica para la EH hemolítica y no hemolítica (Jamwal et al., 2020; Mohandas, 2018). Si bien es cierto el TFO puede no ser muy informativa, existen otras pruebas diagnósticas como el Test de EMA (unión de eosina 5'-maleimida) que nos muestra una fluorescencia reducida, y la electroforesis SDS-PAGE que detecta la reducción o deficiencia completa de la proteína 4.1R y también la cuantificación del tetrámero/dímero de espectrina (Fattizzo et al., 2021; Jamwal et al., 2020).

### Estomatocitosis hereditaria deshidratada (Xerocitosis)

(HX). También llamada xerocitosis hereditaria es una anemia hemolítica rara que se caracteriza por la baja fragilidad osmótica de los eritrocitos causada por defectos en la permeabilidad catiónica (figura 1) (Terry & Mendoza et al., 2019), esta se caracteriza por una elevada salida de  $K^+$  condicionado una menor cantidad de  $Na^+$ , por lo tanto, genera menos agua intraeritrocitaria lo cual sugiere una elevada Concentración de Hemoglobina Corpuscular Media (CHCM) y una morfología heterogénea. En el 2012, se descubrió que el responsable de esta hemopatía es el gen PIEZO 1 cuya proteína forma parte de los canales de transporte (figura 1)(Arrizabalaga & Del Orbe et al., 2018).

Figura 4

Permeabilidad catiónica en eritrocito



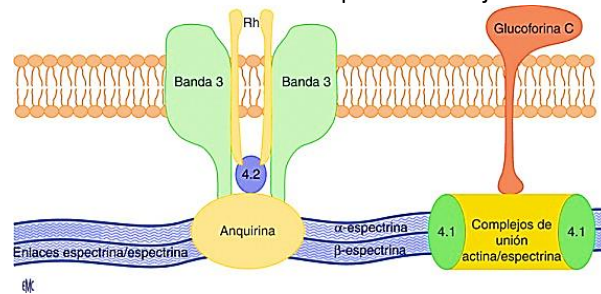
Fuente: Martín-Almedina, Mansour & Ostergaard (2018)

Nota: Entre las primeras funciones definidas de PIEZO1 en las células hematopoyéticas es regular la hidratación de los eritrocitos fundamental para resistir la presión osmótica, otorgándole el papel importante de canal iónico permeable (Jankovski et al, 2021).

**Estomatocitosis hereditaria hiperhidratada.** La anemia hemolítica es una manifestación clínica de estomatocitosis hereditaria con glóbulos rojos hiperhidratados, que ocurre debido a la alteración de la permeabilidad de la membrana a los cationes monovalentes. Se hereda de forma autosómica dominante y se desarrolla como una anemia moderada o severa con macrocitosis severa y por lo general la presencia de 40-60% de estomatocitos. No se ha encontrado ninguna mutación genética responsable en la estomatocitosis hiperhidratada (Tamayo et al., 2022). El tipo hidroclítico suele ser el más crítico, se caracteriza por una reducción de la proteína estomatina, que está codificada por el gen en el cromosoma 9, y su gravedad se debe a esta mutación. Esta proteína se reduce por un promotor transcripcional defectuoso que interrumpe la vía de transporte de cationes. Se le conoce también como hidroclitosis congénita, con anemia generalmente intensa con macrocitos policromatófilos y varios estomatocitos circulantes (Terry & Mendoza, 2019). Asimismo, se relaciona en la Banda 3 y se expresa sin intercambio aniónico induciendo la evasión de los cationes en los glóbulos rojos (Reithmeier et al., 2016).

Figura 5

*Las propiedades mecánicas, el transporte iónico y la diversidad antigénica de los glóbulos rojos*



Fuente: Leporrier, M. (2014)

Nota: Las propiedades mecánicas, el transporte iónico y la diversidad antigénica de los glóbulos rojos dependen de la estructura de la membrana, por otro lado, su composición consiste en una capa lipídica y proteínas que se dividen en proteínas integrales (complejo Rh de la banda 3) y proteínas estructurales o periféricas.

## 2.2 TRASTORNOS DE LAS ENZIMAS DE LOS ERITROCITOS O ENZIMOPATÍAS

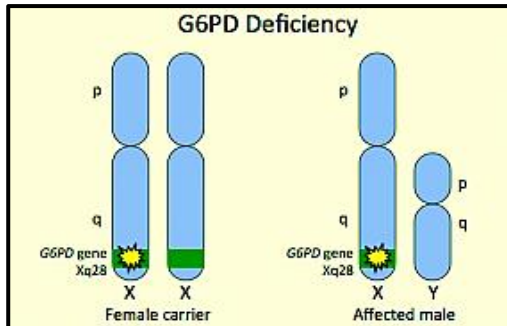
Las enzimopatías de glóbulos rojos son enfermedades que alteran los genes que van a codificar las enzimas de los glóbulos rojos, con eso afectando el metabolismo celular (Luzzato, 2021); logran causar un tipo de anemia en específico, llamada anemia hemolítica no proferocítica hereditaria o HNSHA por sus siglas en inglés (Koralkova et al., 2014). Se han estudiado más de 20 tipos diferentes de eritroenzimopatías hereditarias, a continuación, se describirán las más comunes (Moura et al., 2019).

**Niveles bajos de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD).** Dentro de eritroenzimopatías congénitas, el déficit de G6PD se encuentra entre las más comunes en el mundo, la anomalía ocurre en el camino de la desviación de la hexosa monofosfato y se trata de un trastorno vinculado a la protección del eritrocito frente al estrés oxidativo (Bello & Mohamed, 2015; Braunstein, 2022). La deficiencia de la enzima G6PD se hereda de acuerdo a un patrón característico ligado al cromosoma X (Sánchez et al., 2019). Tanto los individuos homocigotos como los heterocigotos pueden presentar síntomas, sin embargo, presenta más gravedad en aquellos que son homocigotos por la deficiencia. El gen G6PD está localizado en el cromosoma X y se manifiesta exclusivamente en individuos masculinos, lo que implica que las mujeres son fenotípicamente normales y portadoras heterocigotas (Figura 6). Si una mujer presenta esta anomalía, significa que ha heredado dos

copias mutadas del gen, lo cual es poco común (Pérez, 2016).

Figura 6

Localización cromosómica del gen G6PD



Nota: El gen involucrado en esta condición está presente en el cromosoma X, específicamente en la parte distal del brazo largo. Esto implica que se hereda a por medio de la madre y generalmente afecta a los niños varones, en cuanto a las niñas son portadoras, lo que significa que no presentan síntomas de la enfermedad, pero pueden transmitirla a futuras generaciones.

Niveles bajos de piruvato quinasa (PK). El déficit de PK es considerada la segunda enzimopatía más frecuente que existe, asimismo esta deficiencia está clasificada como una principal causa de la anemia hemolítica congénita crónica no esferocítica. Esto se debe a que ocurre una alteración en ATP debido a la falta de esta enzima los eritrocitos no pueden preservar su volumen de agua y de potasio transformándose a rígidos, es por ello que disminuye su vida media. Asimismo, cabe recalcar que esta deficiencia se debe de un desacierto congénito del metabolismo de los hematíes (Zubicaray & Sevilla, 2021). La PK en una enzima de la vía glucolítica, su principal actividad que cumple es proporcionar la mitad de la energía que se produce en el total de la vía glucolítica en el interior del hematíe, es por ello que la falta de esta hace que el equilibrio del hematíe se altere y pierda agua y potasio. Asimismo, esta enzima ayuda a las células a convertir el azúcar en energía a través de la glucólisis. La deficiencia de PK puede aumentar y variar en gran medida, así como los síntomas, como tratamiento para esta deficiencia es frecuente las transfusiones de sangre, esplenectomía y medicamentos para poder eliminar el

exceso de hierro que se encuentra en la sangre (Soler et al., 2020).

Figura 7

Descripción del funcionamiento enzimático de la piruvato-quinasa dentro de los glóbulos rojos.

### Deficiencia de piruvato quinasa



Fuente: Meng et al., 2022

Niveles bajos de glucosa-6-fosfato isomerasa (GPI). En todos los organismos vivos, ya sean animales, protozoos, levaduras o plantas, expresan la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD). La glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) es la única enzima limitante de la velocidad en la ruta de las pentosas fosfato (PPP). Las células que proliferan rápidamente requieren metabolitos de PPP para sintetizar ribonucleótidos y mantener la homeostasis redox intracelular (Menge et al., 2022). La glucosa-6-fosfato isomerasa es una enzima dimérica que cataliza la isomerización reversible de glucosa-6-fosfato a fructosa-6-fosfato, el segundo paso de reacción de la glucólisis. La deficiencia es transmitida como un rasgo autosómico recesivo, se considera la segunda eritroenzimopatía más común de la glucólisis anaeróbica, después de la deficiencia de piruvato quinasa (Fermo et al., 2019).

La falta de G6PD se nota principalmente en los glóbulos rojos, ya que carecen de núcleo y contienen proteasas que degradan la enzima mutante en mayor grado que las proteasas presentes en otros tejidos, a pesar de que la G6PD se encuentra en el citoplasma de todas las células de los mamíferos. Las deficiencias hereditarias de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa pueden provocar anemia hemolítica aguda durante los períodos de mayor producción de especies reactivas de oxígeno. En particular, los agentes antipalúdicos tienen una fuerte asociación con la inducción de anemia hemolítica en pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (Richardson & Malley, 2022).

**Niveles bajos de triosa fosfato isomerasa (TPI).** De acuerdo con Gonzales (2008), la TIM o TPI es una enzima crucial en la vía glucolítica que facilita la conversión entre la dihidroxiacetona fosfato (DAHP) y el gliceraldehído 3-fosfato (GAP). El gen TPI humano consta de 7 exones y 6 intrones, con una longitud de 3.5 kpb. El ARN mensajero presenta una región no traducida 5' de 50 nt y una región no traducida 3' de 448 nt. Su participación en la glucólisis desempeña un papel determinante en la generación de energía a partir de la glucosa. Esta enzima muestra una eficiencia catalítica muy alta, siendo su velocidad limitada principalmente por la difusión del sustrato en el medio.

Según Myers et al., (2022), la disminución de los niveles de TPI conduce a un trastorno degenerativo multisistémico progresivo conocido como deficiencia de TPI. Este trastorno metabólico raro es completamente recesivo y se caracteriza por una degeneración muscular progresiva, disfunción neurológica, anemia hemolítica y una vida significativamente más corta. Estos hallazgos respaldan lo afirmado por Oláh et al., (2005), quienes señalaron que la deficiencia de triosa fosfato isomerasa se caracteriza por anemia hemolítica y muerte prematura en la infancia, y que es el único defecto enzimático glucolítico comúnmente asociado con la neurodegeneración.

Ruiz y Ruiz (2020) explican que la deficiencia de TPI afecta a varios tejidos, por lo que la anemia hemolítica es solo una de las manifestaciones de este trastorno multisistémico. La anemia hemolítica a menudo se asocia con hiperbilirrubinemia neonatal y requiere exanguinotransfusión, lo que resulta en ictericia temprana. Además, se produce daño neuronal que se manifiesta en paraparesia e hipotonía.

Además, esta deficiencia tiende a ser heredada con un patrón autosómico recesivo, según lo expuesto por Vives (2012). Se considera la eritroenzimopatía más grave, ya que la anemia hemolítica, generalmente de inicio neonatal e intensa, se acompaña de una neuropatía y una cardiomiopatía progresivas que conducen a la muerte del paciente antes de la pubertad.

La enzima TPI desempeña un papel importante al convertir gliceraldehído-3-fosfato (GADP) en dihidroxiacetona fosfato (DHAP). Sin embargo, debido a

la variabilidad genética del gen *tpi*, no es posible establecer criterios de identidad que sean requeridos para la identificación de aislamientos. Esto sugiere que la transmisión a través de la vía ambiental podría ser la principal fuente de infección o que existe una alta variabilidad genética en juego. (Goñi et al., 2018).

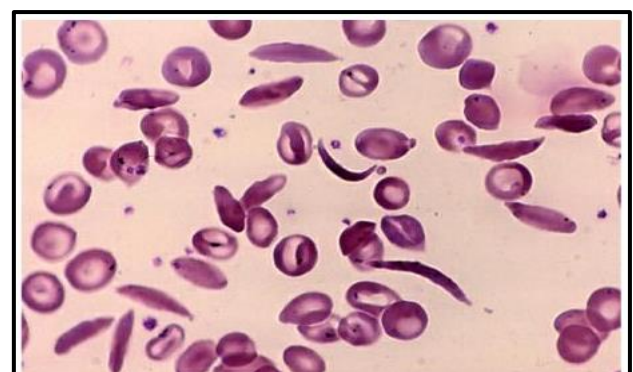
### 2.3 ESTRUCTURAS DE HEMOGLOBINA ANORMALES O HEMOGLOBINOPATÍAS

Las hemoglobinopatías constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades genéticas, dichas enfermedades influyen en la estructura, la función o la producción de hemoglobina. A menudo, son hereditarios y varían en gravedad desde resultados anormales de las pruebas que conducen a una persona asintomática hasta la muerte fetal en el útero. Entre los tipos se encuentran los cambios estructurales de la hemoglobina, las hemoglobinopatías S, las talasemias, las variantes de la talasemia de la Hb, la persistencia genética de la Hb fetal, etc (Benz, 2018; Toirac et al, 2011).

**Hemoglobinopatías S.** Las gestantes con hemoglobinopatías de tipo S, presentan un alto riesgo de muerte debido al impacto sistémico de la falciformación eritrocitaria (Toirac et al, 2011).

#### Figura 8

Observación microscópica de frotis sanguíneo



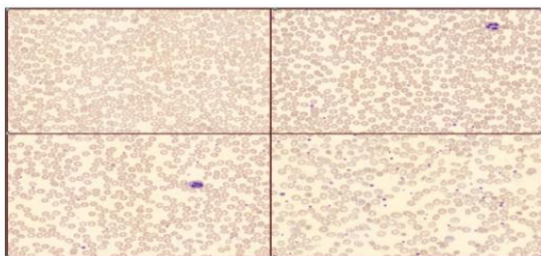
Fuente: Bravo, Á., & de Julián, E. (2007)

Nota: Frotis de sangre en la cual se observa la característica de forma "falciforme" de los glóbulos rojos en humanos con Hb SS (homocigotos).

**Talasemias.** La talasemia engloba varios trastornos genéticos hereditarios que causan una disminución o ausencia de una o más cadenas de globina debido a alteraciones en los genes de dichas cadenas. La reducción/ausencia de cadenas de globina reduce la producción de la hemoglobina a la que pertenecen, dando como resultado menos glóbulos rojos (microcitos) y menos hemoglobina (menos pigmento). Por el contrario, un nivel elevado de hemoglobina que no forma parte de la cadena de globina afectada nos ayuda en el diagnóstico diferencial (Malik et al 2020).

Figura 9

Representación morfológica de distintas clases de talasemias



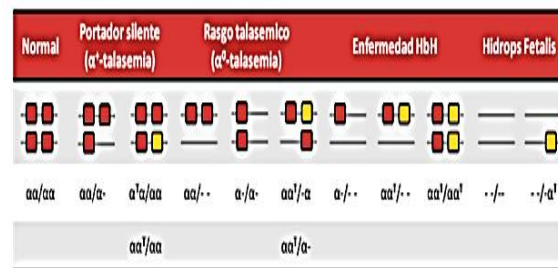
Fuente: Malik et al 2020

Nota: Representación morfológica de distintas clases de talasemias que muestra los distintos grados de cambios de la morfología de los glóbulos rojos

- **$\alpha$ -Talasemia.** Cuando se utiliza el término "talasemia alfa" o "talasemia beta", se hace referencia a la porción de la hemoglobina que aún no ha sido sintetizada. Si no se sintetiza una parte específica, ya sea la alfa o la beta, no se disponen de los componentes esenciales suficientes para producir una cantidad normal de hemoglobina. La ausencia de alfa se conoce como alfa talasemia. La alfa talasemia es un trastorno genético autosómico recesivo caracterizado por diversos grados de anemia microcítica hipocrómica. Se han identificado más de 100 tipos de alfa talasemia. Las revisiones actuales se centran principalmente en los aspectos clínicos y moleculares de la  $\alpha$ -talasemia. (Piel & Weatherall, 2014; Pérez-Rodríguez et al., 2021).

Figura 10

Distintos genotipos para las variantes de  $\alpha$ -talasemia

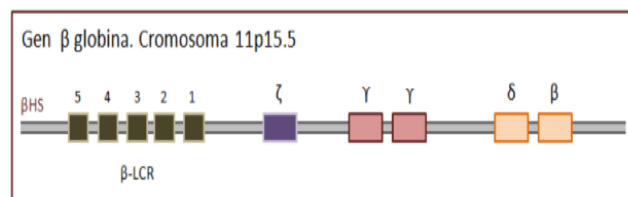


Fuente: Malik et al 2020

- **$\beta$ -Talasemia.** Está causada por mutaciones en el gen de la globina HBB, que codifica la subunidad beta de la HbA. La producción de betaglobina comienza tarde en el embarazo y conduce a la HbA1c, que alcanza su madurez al año de edad. Estas mutaciones pueden hacer que sucedan dos cosas: inhibir o reducir por completo la producción de globina  $\beta$ , lo que resulta en un desequilibrio en la síntesis/encadenamiento de globina  $\beta$ . Cuando ocurren estas mutaciones, las cadenas  $\alpha$  libres se depositan en los eritrocitos, lo que estimula a los macrófagos de la médula ósea para que sufran la apoptosis de estos precursores de la cadena roja, lo que provoca la proliferación celular. El grado de este desequilibrio es un determinante importante del fenotipo de la enfermedad, desde pacientes asintomáticos hasta aquellos que dependen de transfusiones frecuentes para sobrevivir. (Carvajal, 2019; Vargas, 2011).

Figura 11

Representación del gen de la  $\beta$ -globina ubicado en el cromosoma 11



Fuente: Malik et al 2020



## 2.4 ALTERACIONES ESTRUCTURALES DE LA HEMOGLOBINA

La hemoglobina se debe a la participación de la cadena  $\beta$  y es un poco más común que la cadena  $\alpha$ . Dependiendo de la posición periférica, el aminoácido se reemplaza más o menos, según la estructura de la molécula de hemoglobina (Malik et al 2020).

Los cambios en la Hb se denominan hemoglobinopatía. En general, es un grupo muy heterogéneo, con herencia siempre autosómica recesiva, sin distinción de sexo (Barrial, 2021). Tenemos dos grandes grupos de hemoglobinopatías:

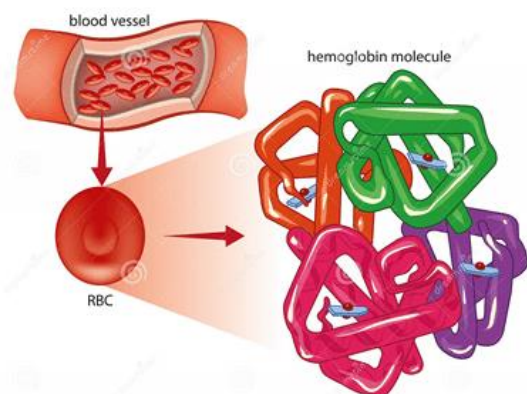
- **Las hemoglobinopatías estructurales:** El cual es un trastorno cualitativo, es decir, el recuento de globina es normal, pero su calidad está alterada, lo que significa que no funciona correctamente. (Barrial, 2021). Están causados por mutaciones puntuales en el gen que codifica la cadena de globina, principalmente en la cadena  $\beta$ . Solo las mutaciones de aminoácidos ubicadas en regiones clave de la molécula se consideran hemoglobinopatías. Según el tipo de aminoácido mutado y su posición en la cadena, cambiará sus propiedades (Vargas; 2011). Las mutaciones de los aminoácidos superficiales suelen provocar cambios en la carga electrostática, mientras que los aminoácidos intrínsecos a menudo provocan cambios tanto en la estructura como en la función de la hemoglobina, y su importancia clínica suele ser mayor (García et al, 2012).
- **Hemoglobinopatías adquiridas:** las que pueden ser secundarias a otros procesos patológicos y/o intoxicaciones por monóxido de carbono (carboxihemoglobina) o azufre (serohemoglobina) (Nelson & Cox, 2019). Las más importantes son la intoxicación por monóxido de carbono y la metahemoglobinemia mencionada anteriormente. El monóxido de carbono, tiene una mayor afinidad por la hemoglobina que el oxígeno y puede desplazarla y reducir su transporte. Las elevaciones crónicas de los

niveles de carboxihemoglobina en un 10-15%, como en los fumadores, pueden provocar policitemia vera secundaria. La carboxihemoglobina es de color rojo cereza y enmascara el desarrollo de cianosis, que a menudo se asocia con un suministro deficiente de oxígeno a los tejidos. También se han descrito trastornos de la biosíntesis de hemoglobina en trastornos hematopoyéticos. Algunos pacientes con mielodisplasia, eritrocitosis o mielodisplasia también pueden tener niveles de HbF altos o leves (Benz, 2021).

- **Diagnóstico.** La electroforesis a pH alcalino: permite la separación de hemoglobinas de diferentes capacidades electroforéticas. HbS tiene una movilidad intermedia entre HbA y HbA2. Otras variantes bastante comunes tienen la misma movilidad a pH alcalino que la HbS (HbD, G Phil, Lepore, etc.). No separa la Hb S de la Hb D ni la Hb C de la Hb E. La electroforesis en gel de citrato de agar con pH ácido es una prueba adicional para separar la HbS de la D y la HbC de la HbE. Cambios en la solubilidad de la Hb tanto en el síndrome de HbS como en la enfermedad de hemoglobina inestable debido a la formación de polímeros de hemoglobina (HbS) y la desnaturalización de la hemoglobina de cuerpo de Heinz en hemoglobina inestable (Erramouspe & Eandi, 2017).

Figura 12

Representación de la hemoglobina. que dependiendo de los cambios Hb tendrá cambios estructurales o cuantitativos.



Fuente: Torres, Y. (2023)

## 2.5 ANEMIA FALCIFORME (DREPANOCITOSIS)

Esta condición hereditaria recesiva se caracteriza típicamente por la presencia de hemoglobina S (Hb S) en los glóbulos rojos. La HbS se origina por un intercambio de ácido glutámico por valina en la cadena de globina  $\beta$ . Los pacientes pueden ser homocigotos (Hb SS) o doble heterocigotos (heterocigosidad compleja), lo cual significa que tienen un gen HbS anormal en un alelo y otro gen anormal que afecta la secuencia estructural de globina  $\beta$  o una secuencia de talasemia en otro alelo. Los genotipos Hb SS y Hb S/ $\beta$ 0 corresponden a formas graves de la enfermedad, mientras que los individuos heterocigotos con rasgo drepanocítico (Hb AS) son portadores asintomáticos (Bravo & de Julián, 2007).

La HbS se distingue por su capacidad de polimerizar cuando se desoxida, lo que modifica su solubilidad y contribuye a su destrucción, provocando anemia hemolítica. Los síntomas suelen manifestarse entre 4 y 6 meses después de que los niveles de Hb F disminuyen. Desde el punto de vista clínico, se presenta como anemia hemolítica crónica. La crisis vasomotora más común. Puede afectar a las extremidades (disfagitis) y a cualquier órgano u órganos internos, puede ir acompañada de fiebre y requiere tratamiento con analgésicos y antibióticos (SEHOP, 2010).

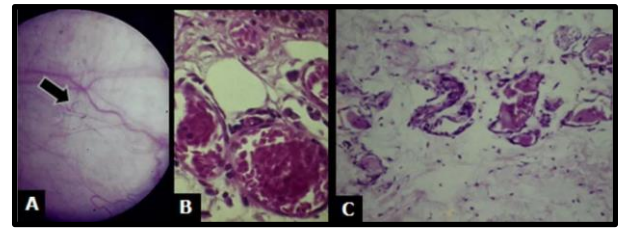
Otra causa que puede predisponer a este tipo de pacientes, es la anemia aguda transfusional, que también puede estar relacionada con una crisis aplásica por parvovirus. En ciertos pacientes, el accidente cerebrovascular (ictus) puede presentarse con síntomas (8-10%) o de manera asintomática (20%). A partir de los tres años, se sugiere realizar diversas exploraciones de Doppler transcraneal para evaluar y prevenir el riesgo de sufrir un accidente cerebrovascular asociado a la transfusión (García, et al 2012).

Además de abordar estas complicaciones, se emplea el uso de hidroxycarbamida como tratamiento en niños que padecen enfermedad de células falciformes, con el objetivo de aumentar los niveles de HbF y reducir las crisis vasomotoras y el síndrome torácico. Asimismo, en casos de complicaciones graves en los que los familiares o seres queridos del paciente son compatibles, se

considera el trasplante de médula ósea (Gutierrez & Guerra, 2015).

### Figura 13

*Alteraciones oculares presentes en la drepanocitosis*



Nota: a) Segmento de capilar aislado en la conjuntiva bulbar en hemoglobinopatía SS.; b -c) Empacamiento eritrocitario en los capilares. (Fuente Gutierrez & Guerra, 2015).

**Síndromes talasémicos.** Las talasemias son el resultado de alteraciones genéticas, ya sea por mutaciones o pérdidas de genes. Se han identificado más de 200 mutaciones puntuales en los genes de la globina beta y alfa, mientras que las deleciones son menos comunes. Las talasemias se clasifican según la cadena de globina que se produce de manera ineficiente. Las formas más importantes son la alfa y la beta talasemia, aunque también existen los genotipos gama/delta/beta talasemia (Sáenz & Rodríguez, 2006).

En estudios recientes, Malik et al. (2020), han señalado que las talasemias son un grupo heterogéneo de anemias causadas por una síntesis defectuosa de las cadenas de globina de la hemoglobina adulta. En el sudeste asiático, las formas más prevalentes son la alfa-talasemia, beta-talasemia, hemoglobina E (HbE) y hemoglobina Primavera Constante (HbCS). La HbE y la HbCS son variantes de la hemoglobina que resultan en una disminución de la producción de hemoglobina. La mutación HbE afecta al proceso de empalme del ARNm, mientras que la mutación HbCS produce un ARNm inestable debido a un desplazamiento del codón de terminación, lo que resulta en un ARNm más largo pero inestable y una reducción en la cadena de globina alfa. Según Chiappe (2017), las alfa-talasemias generalmente son causadas por deleciones genéticas, siendo el genotipo  $\alpha^+$  ( $-\alpha$  o  $\alpha^-$ ) cuando uno de los dos genes alfa está delecionado, y  $\alpha^0$  ( $--$ ) cuando ambos genes alfa están delecionados. Por otro lado, las beta-talasemias

son mayormente causadas por mutaciones genéticas. El genotipo b+ o b0 indica si el defecto resulta en una síntesis disminuida o nula de la cadena de globina beta. Murillo et al, (2008), respaldan esta idea al afirmar que las beta-talasemias ocurren debido a la falta de síntesis de las cadenas beta de globina, lo cual conduce a un exceso de cadenas alfa-globina. Este exceso de cadena alfa provoca la formación de tetrámeros insolubles que dañan la membrana de los glóbulos rojos, resultando en eritropoyesis ineficaz y hemólisis. La mayoría de los casos de beta-talasemia son causados por mutaciones genéticas que afectan la función del ARN.

La talasemia alfa se caracteriza por una deficiencia en la producción de las cadenas de globina alfa de la hemoglobina. Según Farashi & Hartevelde (2018), las personas que portan una mutación en un solo cromosoma de los genes de globina alfa, y presentan una anemia leve, se clasifican como talasemia alfa "silenciosa" (cuando solo un gen está afectado) o como portadores de rasgo de talasemia alfa (cuando ambos genes están afectados).

**Diagnóstico en hemoglobinopatías.** El diagnóstico de las hemoglobinopatías se establece mediante una evaluación que involucra un análisis clínico, pruebas de laboratorio y la revisión de antecedentes familiares. Se emplean herramientas fundamentales como un hemograma completo, que evalúa el índice de hemoglobina y eritrocitos (MCV, HCM), junto con el análisis de la forma de los glóbulos rojos, el recuento de reticulocitos y la realización de ferrografías.

### 3. Conclusiones

Las afecciones vistas en la presente investigación engloban una amplia gama de anomalías que afectan los glóbulos rojos, como las membranopatías, eritroenzimopatías y hemoglobinopatías. Estas condiciones provocan la destrucción de los glóbulos rojos y la aparición de anemia debido a alteraciones en su función y/o estructura. Cada una de estas condiciones tiene características clínicas y genéticas específicas, lo

que requiere un enfoque diferenciado para el diagnóstico y tratamiento de cada paciente.

El diagnóstico de estos trastornos congénitos se realiza mediante una combinación de pruebas de laboratorio. Estas pruebas pueden incluir análisis de sangre, como recuento de glóbulos rojos, hemoglobina y reticulocitos, así como pruebas más específicas, como electroforesis de hemoglobina, estudios enzimáticos y pruebas de fragilidad osmótica, entre otros. En casos en los que los análisis tradicionales no son suficientes para determinar la causa de la hemólisis, se pueden realizar pruebas genéticas, como el secuenciamiento.

El tratamiento de las anemias hemolíticas congénitas depende del tipo de anemia que presente el paciente. Algunos pacientes pueden requerir transfusiones sanguíneas, mientras que otros pueden beneficiarse de medicamentos específicos. En casos graves con complicaciones, el trasplante de médula ósea puede ser una opción terapéutica.

### 4. Contribución de los autores

J. E., C.CH., C.D.: planteamiento, revisión crítica y visto bueno de la versión final del artículo. J.A, K.M, F.C., G.C., A.C., R.C., S.D., SH.G., J.H., L.H., G.M., S.M., F.M., R.L., J.S., K.T.: Recopilación, organización y resumen de la información, redacción del resumen, elaboración de las conclusiones, revisión del documento durante todo el proceso de edición y distribución de citas y referencias bibliográficas. Todos los autores han leído el manuscrito final y aprobado la versión.

### 5. Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

### 6. Referencias Bibliográficas

- An, X., & Mohandas, N. (2008). Disorders of red cell membrane. *British Journal of Haematology*, 141(3), 367–375. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2008.07091.x>
- Arrizabalaga, B. & Del Orbe, R. (2018). Anemias congénitas: Aspectos generales, de interés

- práctico y máxima actualización. Doctaforum.  
[https://www.doctaforum.com/hematologia48h/2018/resumenes\\_ponencias/Arrizabalaga\\_Beatriz.pdf](https://www.doctaforum.com/hematologia48h/2018/resumenes_ponencias/Arrizabalaga_Beatriz.pdf)
- Bansal, D., & Lal, A. (2020). Iron Metabolism, Hemolytic Anemia, and Thalassemia. *Indian journal of pediatrics*, 87(1), 56–57.  
<https://doi.org/10.1007/s12098-019-03151-8>
- Barberá-Pérez, P. M., Baquedano-Lobera, I., & Paúl-Vidaller, P. J. (2021). Haemolytic anemia triggered by SARS-CoV-2 in patient with hereditary spherocytosis. Anemia hemolítica desencadenada por SARS-CoV-2 en una paciente con esferocitosis hereditaria. *Medicina Clínica*, 157(8), e304–e305.  
<https://doi.org/10.1016/j.medcli.2021.03.023>
- Barrial F. & Santiago P. (2021). Hemoglobinopatías estructurales: tipos, causas y tratamiento. Trabajo fin de grado. Universidad de Sevilla.
- Bravo, Á., & de Julián, E. (2007). Anemia falciforme. Manejo en atención Primaria. *Pediatría Atención Primaria*, 9(36), 101-120.  
<https://www.redalyc.org/pdf/3666/366638698009.pdf>
- Braunstein, E. M. (2022). Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD). Manual MSD versión para profesionales.
- Bello, P., & Mohamed, L. (2015). Déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa: revisión a propósito de un caso. *Pediatría Atención Primaria*, 17(68), 361–368. <https://doi.org/10.4321/s1139-76322015000500014>
- Benz EJ, Ebert BL. Hemoglobin variants associated with hemolytic anemia, altered oxygen affinity, and methemoglobinemias. In: Hoffman R, Benz EJ, Silberstein LE, eds. *Hematology: Basic Principles and Practice*. 7th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2018: chap 43.
- Carvajal, M. (2019). Beta-Talasemia: Un mundo de complicaciones con nuevas alternativas de tratamiento. *Archivos de Medicina*, 19 (1).  
<https://www.redalyc.org/journal/2738/273859249013/273859249013.pdf>
- Chaparro, C. M., & Suchdev, P. S. (2019). Anemia epidemiology, pathophysiology, and etiology in low- and middle-income countries. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1450(1), 15–31. <https://doi.org/10.1111/nyas.14092>
- Chiappe, Gustavo. (2017). Talasemias: Aspectos clínicos. *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana*, 51(3), 281-289.  
[http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0325-29572017000300003&lng=es&tlng=es](http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-29572017000300003&lng=es&tlng=es).
- Crisp, R., García, E., Solari, L., Rapetti, M., Nesse, A., Donato, H. (2017). Esferocitosis hereditaria: experiencia clínica y diagnóstica en Argentina. *Acta bioquímica clínica latinoamericana*, 51(3), 307-318.  
[http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0325-29572017000300005](http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-29572017000300005)
- Da Costa, L., Galimand, J., Fenneteau, O., & Mohandas, N. (2013). Hereditary spherocytosis, elliptocytosis, and other red cell membrane disorders. *Blood Reviews*, 27(4), 167–178.  
<https://doi.org/10.1016/j.blre.2013.04.003>
- Donato, H., Crisp, R. L., Rapetti, M. C., García, E., & Attie, M. (2015). Esferocitosis hereditaria: Revisión. Parte I. Historia, demografía, etiopatogenia y diagnóstico. *Archivos Argentinos de Pediatría*, 113(1), 69–80.  
<https://doi.org/10.5546/aap.2015.69>
- Erramouspe, B., & Eandi E., S.J. (2017). Técnicas convencionales aplicadas al diagnóstico de las hemoglobinopatías. *Acta bioquímica clínica latinoamericana*, 51(3), 325-332.  
[http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0325-29572017000300007&lng=es&tlng=es](http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-29572017000300007&lng=es&tlng=es).
- Farashi, S., & Harteveld, C. L. (2018). Molecular basis of  $\alpha$ -thalassemia. *Blood Cells, Molecules &*

- Diseases, 70, 43–53.  
<https://doi.org/10.1016/j.bcmd.2017.09.004>
- Fattizzo, B., Giannotta, J. A., Cecchi, N., & Barcellini, W. (2021). Confounding factors in the diagnosis and clinical course of rare congenital hemolytic anemias. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 16(1), 415. <https://doi.org/10.1186/s13023-021-02036-4>
- Fermo, E., Vercellati, C., Marcello, A., Zaninoni, A., Aytac, S., Cetin, M., Capolsini, I., Casale, M., Paci, S., Zanella, A., Barcellini, W., Bianchi, P. (2019). Clinical and Molecular Spectrum of Glucose-6-Phosphate Isomerase Deficiency. *Front Physiol*, 7(10), 467-475. doi: 10.3389/fphys.2019.00467.
- García, H., Garrote, R., & Molpeceres, E. (2012). Anemias hemolíticas en la infancia. *Pediatría Integral*, 20(5), 378-330.  
[https://www.pediatriaintegral.es/wp-content/uploads/2016/07/Pediatria-Integral-XX-05\\_WEB.pdf](https://www.pediatriaintegral.es/wp-content/uploads/2016/07/Pediatria-Integral-XX-05_WEB.pdf)
- Goñi, M., Rubio, E., Benito, M., Fernandez, M., Cieloszyk, J., Remacha, M. & Seral, C. (2018). El gen tpi como herramienta en los estudios epidemiológicos de la giardiosis (No. ART-2018-106836).  
<https://zaguan.unizar.es/record/75900>
- Gonzales, J. (2008). Análisis estructural y funcional de la triosafosfato isomerasa de humano mediante proteólisis limitada.  
<http://132.248.9.195/ptd2008/agosto/0631082/0631082.pdf>
- Gutiérrez, M., & Guerra, M. (2015). Anemia drepanocítica: una enfermedad emergente. Universidad de Zaragoza.  
<https://zaguan.unizar.es/record/47922>
- Haley K. (2017). Congenital Hemolytic Anemia. *The Medical Clinics of North America*, 101(2), 361–374. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2016.09.008>
- Herrera García, Mayelín, & Estrada del Cueto, Marianela. (2002). Esferocitosis hereditaria: aspectos clínicos, bioquímicos y moleculares. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*, 18(1) Recuperado en 12 de noviembre de 2023, de [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-02892002000100001&lng=es&tlng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892002000100001&lng=es&tlng=es).
- Iolascon, A., Andolfo, I., & Russo, R. (2019). Advances in understanding the pathogenesis of red cell membrane disorders. *British Journal of Haematology*, 187(1), 13–24.  
<https://doi.org/10.1111/bjh.16126>
- Jankovski, N., Demagny, J. Guitton, C., Djordjevic, S., León, D., Ouled-Haddou, H., Picard, V. & Garçon, L. (2021). Recent advances in the pathophysiology of PIEZO1-related hereditary xerocytosis. *American Journal of Hematology*, 96(8), 1017-1026.  
<https://doi.org/10.1002/ajh.26192>
- Jamwal, M., Sharma, P., & Das, R. (2020). Laboratory Approach to Hemolytic Anemia. *Indian journal of pediatrics*, 87(1), 66–74.  
<https://doi.org/10.1007/s12098-019-03119-8>
- Khan, L. (2018). Anemia in Childhood. *Pediatric Annals*, 47(2), 42–47.  
<https://doi.org/10.3928/19382359-20180129-01>
- Koralkova, P., van Solinge, W. W., & van Wijk, R. (2014). Rare hereditary red blood cell enzymopathies associated with hemolytic anemia - pathophysiology, clinical aspects, and laboratory diagnosis. *International Journal of Laboratory Hematology*, 36(3), 388–397.  
<https://doi.org/10.1111/ijlh.12223>
- Leporrier, M. (2014). Anemias hemolíticas hereditarias (excluidas las hemoglobinopatías). *EMC - Tratado de Medicina*. 18(1), 1-6.  
[https://doi.org/10.1016/S1636-5410\(14\)66723-4](https://doi.org/10.1016/S1636-5410(14)66723-4).
- Luzzatto L. (2021). Diagnosis and clinical management of enzymopathies. *Hematology. American Society of Hematology. Education Program*, 2021(1), 341–352.

- <https://doi.org/10.1182/hematology.2021000266>
- Malik, S. G., Oktavianthi, S., Wahlqvist, M. L., Asih, P. B. S., Harahap, A., Satyagraha, A. W., & Syafruddin, D. (2020). Non-nutritional anemia: Malaria, thalassemia, G6PD deficiency and tuberculosis in Indonesia. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*, 29(Suppl 1), S32–S40. [https://doi.org/10.6133/apjcn.202012\\_29\(S1\).04](https://doi.org/10.6133/apjcn.202012_29(S1).04)
- Mohandas N. (2018). Inherited hemolytic anemia: a possessive beginner's guide. *Hematology*, 2018(1), 377–381. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2018.1.377>
- Moura, B., Birchall, O., Junior, L. G. C., Piau, C. E. L. F., Dadalti, G. M., & Soares, J. D. (2019). Associação entre eliptocitose e esferocitose hereditária em um idoso: Relato de caso. *Revista de Medicina*, 98(3), 234-237. <https://doi.org/10.11606/issn.1679-9836.v98i3p234-237>
- Malik, S. G., Oktavianthi, S., Wahlqvist, M. L., Asih, P. B. S., Harahap, A., Satyagraha, A. W., & Syafruddin, D. (2020). Non-nutritional anemia: Malaria, thalassemia, G6PD deficiency and tuberculosis in Indonesia. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*, 29(Suppl 1), S32–S40. [https://doi.org/10.6133/apjcn.202012\\_29\(S1\).04](https://doi.org/10.6133/apjcn.202012_29(S1).04)
- Martin-Almedina, S., Mansour, S. and Ostergaard, P. (2018), Human phenotypes caused by PIEZO1 mutations; one gene, two overlapping phenotypes?. *J Physiol*, 596: 985-992. <https://doi.org/10.1113/JP275718>
- Mansour-Hendili, L., Aissat, A., Badaoui, B., Sakka, M., Gameiro, C., Ortonne, V., Wagner-Ballon, O., Pissard, S., Picard, V., Ghazal, K., Bahuau, M., Guitton, C., Mansour, Z., Duplan, M., Petit, A., Costedoat-Chalumeau, N., Michel, M., Bartolucci, P., Moutereau, S., Funalot, B. & Galactéros, F. (2020). Exome sequencing for diagnosis of congenital hemolytic anemia. *Orphanet journal of rare diseases*, 15(1), 180. <https://doi.org/10.1186/s13023-020-01425-5>
- Meglic, A., Debeljak, M., Kovac, J., Trampus, A., Rajic, V., Kojc, N., & Trebusak, K. (2020). SPTB related spherocytosis in a three-generation family presenting with kidney failure in adulthood due to co-occurrence of UMOD disease causing variant. *Nefrología*, 40(4), 421–428. <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2019.10.009>
- Menge, Q., Zhang, Y., Hao, S., Sun, H., Liu, B., Zhou, H., Wang, Y., Xiang, Z. (2022). Hallazgos recientes en la regulación de G6PD y su papel en enfermedades. *Fronteras en Farmacología*, 13 (4), 1-13.
- Milovanovic, T., Dragasevic, S., Nikolic, A. N., Markovic, A. P., Lalosevic, M. S., Popovic, D. D., & Krstic, M. N. (2022). Anemia as a Problem: GP Approach. *Digestive Diseases*, 40(3), 370–375. <https://doi.org/10.1159/000517579>
- Mohandas N. (2018). Inherited hemolytic anemia: a possessive beginner's guide. *Hematology. American Society of Hematology. Education Program*, 2018(1), 377–381. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2018.1.377>
- Murillo, M., Galindo, C., & Goñi, A. (2008). Talasemias. *SEMERGEN*, 34(3), 138–142. <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-familia-semergen-40-pdf-13116853>
- Myers, T. D., Ferguson, C., Gliniak, E., Homanics, G. E., & Palladino, M. J. (2022). Murine model of triosephosphate isomerase deficiency with anemia and severe neuromuscular dysfunction. *Current Research in Neurobiology*, 3, 100062. <https://doi.org/10.1016/j.crneur.2022.100062>
- Nelson D, Cox M. Principios de Bioquímica. 7ª Edición Lehninger. Barcelona. Ediciones Omega, S.A: 2019
- Oláh, J., Orosz, F., Puskás, L. G., Hackler, L., Jr, Horányi, M., Polgár, L., Hollán, S., & Ovádi, J. (2005). Triosephosphate isomerase deficiency:

- consequences of an inherited mutation at mRNA, protein and metabolic levels. The Biochemical Journal, 392(3), 675–683. <https://doi.org/10.1042/BJ20050993>
- Pérez, J (2016). Deficiencia de la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (g6pd). Pérez J, & Almaguer D(Eds.), Hematología. La sangre y sus enfermedades, 4e. McGraw Hill. <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1732&sectionid=121014441>
- Pérez-Rodríguez, V., Alvarado-Romero, D., Cartín-Sánchez, W., Pérez-Rodríguez, V., Alvarado-Romero, D., & Cartín-Sánchez, W. (2021). Caso clínico: Paciente doble heterocigoto para Hemoglobina New York (HB Kaohsiung) y Alfa Talasemia ( $-\alpha 3.7/\alpha\alpha$ ). Acta Médica Costarricense, 63(2), 138–141. [https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0001-60022021000200138&lang=en#B1](https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0001-60022021000200138&lang=en#B1)
- Piel, FB y Weatherall, DJ (2014). Las  $\alpha$ -talasemias. New England Journal of Medicine, 371(20), 1908–1916. doi:10.1056/nejmra1404415
- Reithmeier, R., Casey, J., Kalli, A., Sansom, M, Alguel, Y., & Iwata, S.(2016). Band 3, the human red cell chloride/bicarbonate anion exchanger (AE1, SLC4A1), in a structural context. Biochim Biophys Acta,1858(7 Pt A),1507-32. <https://10.1016/j.bbamem.2016.03.030>
- Richardson, S. R., & O'Malley, G. F. (2022). Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency. In StatPearls.
- Risinger, M., & Kalfa, T. A. (2020). Red cell membrane disorders: structure meets function. Blood, 136(11), 1250–1261. <https://doi.org/10.1182/blood.2019000946>
- Ruiz, G., & Ruiz, G. (2020). Anemias hemolíticas por alteración de enzimas eritrocitarias. En Fundamentos de Hematología (5a ed, pp. 115–124). <https://www.medicapanamericana.com/mx/libr>
- o/fundamentos-de-hematologia-6-edicion-incluye-version-digital
- Sánchez, N. J., Acosta, M. A., & Hernández, M. A. (2019). Déficit de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa (G6PD) en países occidentales. Revisión bibliográfica. Semergen, 46(1), 68–74. <https://doi.org/10.1016/j.semerg.2019.05.010>
- Sáenz, G., & Rodríguez, W. (2006). Síndromes talamésicos. Nuevos conceptos y estado actual del conocimiento en Costa Rica. Acta Médica Costarricense, 48(4), 172-178. [http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0001-60022006000400006&lng=en&tlng=es](http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0001-60022006000400006&lng=en&tlng=es).
- Soler, G., González, M., & Forrellat, M., (2020). Diagnóstico diferencial de las anemias hemolíticas. Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia, 36(4), e1097. [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-02892020000400003](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892020000400003)
- SEHOP, (2010). Guía de práctica clínica sobre enfermedad de células falciformes pediátricas. Madrid: SEHOP. [http://www.neonatos.org/DOCUMENTOS/SEHOP\\_2010.pdf](http://www.neonatos.org/DOCUMENTOS/SEHOP_2010.pdf)
- Tamayo, Y., Agramonte, O., & Miguel, M. (2022). Clasificación y métodos de diagnóstico de las membranopatías. Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia, 38(1), e1460. [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-02892022000100009&lng=es&tlng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892022000100009&lng=es&tlng=es).
- Terry, N., & Mendoza, C.(2019). Valor del frotis de sangre periférica como orientación diagnóstica en las anemias hemolíticas. Medisur, 17(5), 706-718. <https://www.redalyc.org/journal/1800/180061640012/180061640012.pdf>
- Toirac, S., Blanco, G., Pascual, V., Plasencia, C., Madrazo, I., & Losada, J. (2011). Hemoglobinopatías de tipo S y embarazo. Resultados en la atención al

perinato. Revista Médica de Santiago de Cuba, 15(1).

[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext  
&pid=S1029-30192011000100001&lang=en](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192011000100001&lang=en)

Verdugo L, P., Calvanese T, M., Rodríguez, D., V., & Cárcamo C, C. (2014). Deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa en niños: Caso clínico. Revista Chilena de Pediatría, 85(1), 74–79. <https://doi.org/10.4067/s0370-41062014000100010>

Vargas, C. (2011).  $\beta$  - Talasemia. Revista médica de Costa Rica y Centroamérica, LXVIII (598): 355-357. <https://www.medigraphic.com/pdfs/revmedco scen/rmc-2011/rmc113q.pdf>

Vives, j. (2012). Últimos avances en el diagnóstico de las enzimopatías hereditarias. Revista Española de Pediatría Clínica e Investigación, 68(3), 226–230. <https://www.seinap.es/wp-content/uploads/Revista-de-Pediatria/2012/REP%2068-S3.pdf>

Zaninoni, A., Fermo, E., Vercellati, C., Marcello, A. P., Barcellini, W., & Bianchi, P. (2020). Congenital Hemolytic Anemias: Is There a Role for the Immune System? Frontiers in immunology, 11, 1309. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01309>

Zubicaray, J., & Sevilla, J., (2021). Anemias hemolíticas: clasificación. Membranopatías. Enzimopatías. Anemia hemolítica autoinmune. Pediatría Integral; 25(5): 233–240. [https://www.pediatriaintegral.es/wp-content/uploads/2021/xxv05/03/n5-233-240\\_JosuneZubicaray.pdf](https://www.pediatriaintegral.es/wp-content/uploads/2021/xxv05/03/n5-233-240_JosuneZubicaray.pdf)