



UNIVERSIDAD
NACIONAL
AUTÓNOMA DE
NICARAGUA,
MANAGUA
UNAN-MANAGUA

SEMINARIO DE GRADUACION

Manifestaciones clínicas y pruebas de laboratorio para el diagnóstico de las talasemias en el segundo semestre 2024

Barrios, A; López, C; Soto, A.

Tutor:

Dr. Yuber Ariel Lazo Guerrero.

Doctor en Salud Publica

CENTRO UNIVERSITARIO REGIONAL DE CHONTALES

¡Universidad del Pueblo y para el Pueblo!



UNIVERSIDAD
NACIONAL
AUTÓNOMA DE
NICARAGUA,
MANAGUA
UNAN-MANAGUA

Área de Conocimiento

Ciencias Tecnológicas Y Salud

Recinto Universitario "Cornelio Silva Argüello"

Manifestaciones clínicas y pruebas de laboratorio para el diagnóstico de las talasemias en el segundo semestre 2024

Seminario de graduación para optar al grado de Licenciatura en Bioanálisis Clínico

Autores

Br. Barrios Castillo Adriana Begonia

Br. López Soza Claricel Antonia

Br. Soto Hernández Ana Yansy

Tutor

Dr. Yuber Ariel Lazo Guerrero

Doctor en Salud Pública

Diciembre, 2024



Índice

Introducción del Tema y Sub – tema.	1
Justificación	3
Objetivos.	5
Desarrollo.....	6
Historia de las talasemias.	6
Origen genético.	6
<i>Genética y la talasemia.</i>	<i>7</i>
Estructura de la hemoglobina.	8
Control genético de la síntesis de hemoglobina.	9
Talasemia.....	9
Clasificación.....	10
Alfa talasemia (α)	10
Portador silente.....	11
Rasgo talasémico.....	11
Enfermedad de la Hb H	11
Hidrops Fetalis por Hemoglobina Bart	12
Beta talasemia (β).	12
Talasemia menor.	12
Talasemia intermedia	13
Talasemia mayor.	13
Fisiopatología.....	14
Epidemiología.	15
Manifestaciones clínicas de las talasemias.	16
Diagnostico.	18

Manejo clínico actual y evoluciones en el diagnóstico.	21
Conclusiones	24
Referencias Bibliográficas	27
Anexos.	31

Tema:

Anemias hemolíticas congénitas

Sub Tema:

Manifestaciones clínicas y pruebas de laboratorio para el diagnóstico de las talasemias en el segundo semestre 2024

Dedicatoria.

A Dios, fuente de sabiduría y fortaleza, por habernos guiado en cada paso de este camino, brindándonos el discernimiento necesario para seguir adelante, incluso en los momentos de duda. Agradecemos infinitamente su presencia en nuestras vidas, que ha sido nuestro refugio en los momentos de mayor dificultad.

A nuestros padres, quienes, con su amor incondicional, sacrificios y esfuerzo constante, nos han impulsado a alcanzar cada uno de nuestros sueños. Su ejemplo de dedicación, trabajo arduo y valores nos han inspirado a no rendirnos jamás. Gracias por ser el pilar, por apoyarnos en cada etapa de este proceso y por enseñarnos que con perseverancia todo es posible.

A nuestra familia, que siempre han estado a nuestro lado, ofreciendo su cariño, ánimo y comprensión. Ellos han sido nuestro motor para seguir adelante y completar esta etapa tan importante de nuestra vida académica.

A nuestros profesores y mentores, por guiarnos en el apasionante mundo de la ciencia y el conocimiento. Su dedicación, paciencia y enseñanzas han sido clave para que hoy podamos culminar este proyecto. Nos han inspirado a seguir buscando respuestas, a no conformarnos con lo obvio y a seguir creciendo en nuestra profesión.

En especial, queremos honrar la memoria de **Adolfo Octaviano Castillo Mendoza**, quien fue una fuente de inspiración y fortaleza para una de nosotras. Aunque ya no esté físicamente con nosotros, su legado vive en su corazón y su recuerdo la acompañó en cada paso de este proyecto.

Agradecimiento.

A lo largo de este proceso, hemos tenido la fortuna de contar con el apoyo de numerosas personas y entidades, a quienes deseamos expresar nuestro más sincero y profundo agradecimiento. Cada uno de ustedes ha dejado una huella significativa en nuestro camino y su contribución ha sido invaluable para el logro de nuestras metas.

En primer lugar, queremos agradecer **a Dios**, quien ha sido nuestra guía y fortaleza en este viaje. Su presencia en nuestras vidas nos ha otorgado la sabiduría y la salud necesarias para enfrentar los desafíos que se nos han presentado. La fe que hemos depositado en Él ha sido una fuente constante de inspiración y motivación, recordándonos siempre la importancia de perseverar ante las adversidades.

A nuestras familias, les debemos una gratitud infinita. Su amor incondicional, paciencia y comprensión, los cuales han sido un apoyo fundamental en cada etapa de este proceso. En los momentos de incertidumbre y estrés, su ánimo y tranquilidad emocional nos han brindado la fortaleza necesaria para seguir adelante. Han sido el pilar sobre el cual se ha sostenido nuestro esfuerzo, y su confianza en nuestras capacidades ha sido clave para superar los momentos más difíciles. Sin su respaldo, este proyecto no habría sido posible.

Queremos extender un agradecimiento especial a nuestro tutor de seminario, el **Dr. Yuber Ariel Lazo Guerrero**. Su invaluable orientación, paciencia y compromiso a lo largo de este proceso han sido esenciales para nuestro desarrollo académico y personal. Su capacidad para desafiarlos intelectualmente, así como su disposición para brindarnos su apoyo constante, han sido fundamentales para el éxito de este trabajo. Nos sentimos afortunados de haber contado con su guía experta.

También agradecemos de corazón a todos los profesores que, a lo largo de nuestra carrera, han compartido sus conocimientos y dedicación con nosotros. Cada uno ha contribuido a formar las bases que nos han permitido desarrollar esta investigación. Su pasión por la enseñanza y su compromiso con la formación integral de sus estudiantes han dejado una huella imborrable en nuestras vidas.

Por último, queremos expresar nuestro agradecimiento a las autoridades académicas de nuestra universidad. Gracias por proporcionarnos un entorno formativo de excelencia, por los recursos

que hemos recibido y por los valores que hemos adquirido durante nuestros años de estudio. Su visión y dedicación han sido fundamentales para nuestro crecimiento académico y personal.

A todos ustedes, gracias por ser parte de este viaje y por ayudarnos a alcanzar esta meta. Sin su apoyo, nada de esto habría sido posible

Valoración Docente (Carta Aval)

18/10/2024

A quien corresponda,

Dr. Yuber Ariel Lazo Guerrero, tutor metodológico del informe final correspondiente a la modalidad de graduación Seminario, por medio de la presente me permito extender esta carta aval en apoyo a la investigación documental titulada “**Manifestaciones clínicas y pruebas de laboratorio para el diagnóstico preciso de las talasemias realizado durante el segundo semestre 2024**” desarrollada por los bachilleres:

Br. Barrios Castillo Adriana Begonia

Br. López Soza Claricel Antonia

Br. Soto Hernández Ana Yansy

La investigación se llevó a cabo de forma documental, revisando fuentes científicas confiables y actualizadas, con el fin de proporcionar una visión integral y detallada sobre el diagnóstico de estas hemoglobinopatías. Por ello se avala la presentación de la investigación ante el comité académico evaluador confiando plenamente en la capacidad de los estudiantes para llevar a cabo el proyecto con responsabilidad y profesionalismo.

Sin más a que hacer mención, me despido reintegrando mi apoyo y quedo a su disposición para cualquier consulta adicional.

Atentamente



Resumen.

Las talasemias son un grupo de trastornos hereditarios cuya característica común es un defecto en la síntesis de las cadenas de globina. Cada una de ellas recibe el nombre de la cadena que deja de sintetizarse. Las más comunes son: la β – talasemia que se da como resultado de la falta de síntesis de las cadenas β , con un exceso de cadena α y la α – talasemia la cual se da por la falta de síntesis de las cadenas α , con un exceso de cadenas β .

La presente investigación tuvo como objetivo caracterizar las manifestaciones clínicas y las pruebas de laboratorio para un diagnóstico preciso de las talasemias en el segundo semestre 2024, Con el propósito de lograrlo, se realizó un estudio investigativo basado en la recolección de información, utilizando el método documental de trabajos y literaturas ya existentes con esta información.

Las manifestaciones clínicas de la talasemia varían según el tipo y la gravedad del trastorno. Estas pueden incluir, anemia, fatiga, debilidad e ictericia. El diagnóstico de la talasemia se basa en pruebas de laboratorio que permiten identificar anomalías en la hemoglobina y en los glóbulos rojos. Las pruebas más específicas son el Hemograma Completo, electroforesis de hemoglobina y estudios genéticos.

Esta investigación destacó el origen genético, las manifestaciones clínicas y los parámetros diagnósticos de las talasemias, condición con prevalencia moderada en Nicaragua. Además, resalta la importancia de un diagnóstico temprano para mejorar el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes.

Palabras claves: Talasemias, Manifestaciones clínicas, Diagnostico.

I. Introducción del Tema y Sub – tema.

La talasemia es una enfermedad hemolítica congénita hereditaria. Consiste en una síntesis y producción de hemoglobina defectuosa en los precursores eritroides, las cadenas adicionales no se emparejan, lo que conduce a un daño desequilibrado de la cadena de hemoglobina y la lisis celular. Son alteraciones en la molécula de hemoglobina, que pueden deberse a defectos, en la síntesis completa o parcial de las cadenas de hemoglobina, y la patología recibe el nombre según la cadena en la que se encuentre el déficit (Pernudy y otros, 2018, p. 163)

Existen dos tipos principales de talasemias, según la cadena de globina afectada, la talasemia mayor o alfa talasemia y la talasemia menor o betatalasemia. En la alfa talasemia, hay una disminución en la producción de las cadenas alfa, mientras que en la beta talasemia, la producción reducida afecta a las cadenas beta.

En Nicaragua, al igual que en otros países de la región, la talasemia es una condición genética que, aunque no es tan prevalente como en otras partes del mundo, sigue siendo un problema de salud importante debido a la falta de conciencia, diagnóstico y tratamiento adecuado. En regiones como en África Subsahariana la talasemia tiene un alto carácter endémica, donde se encuentra hasta en un 40% de la población y en descendientes afroamericanos en 8% de la población; existen núcleos mediterráneos en Grecia, Italia, Turquía y Norte de África, así como en Arabia Saudí e India donde se encuentra hasta en un 40% de la población (Irina & Andrea , 2018, p.376)

Según estudios exploratorios realizados en argentina en base a las características hematológicas y electroforéticas en portadora de b-talasemia. El 46% de los pacientes presentan rasgo b-talasémico, detectándose por leve anemia con microcitosis y Hb A2 aumentada. El estudio del perfil hematológico no demostró que existieran diferencias significativas con respecto a edad y sexo, pero según el origen étnico, la población que presento más predominio con el 58% fue de origen italiano (Aristizabal et al., 2015, pp.85-88)

Por otra parte, en España, realizaron un estudio genético de alfa-talasemia a 107 personas, de todas ellas 61 presentaron alguna mutación. El 62% tenía un alelo mutado y el

38%, 2 alelos. La mayoría eran de procedencia europea con un porcentaje no desdeñable de africanos (26%) y árabes (13%). Todas las personas estudiadas estaban asintomáticas con anemia leve en el 28%. Dos pacientes fueron diagnosticados por screening neonatal y la mayoría de estas personas no requirió tratamiento o precisó ferroterapia (Lazarte et al., 2007, pp.220-223)

Las manifestaciones clínicas de la talasemia varían según el tipo y la gravedad del trastorno. Pueden incluir, Anemia, Fatiga y debilidad, Ictericia, Hepatoesplenomegalia. El diagnóstico de la talasemia se basa en una serie de pruebas de laboratorio que permiten identificar anomalías en la hemoglobina y en los glóbulos rojos. Las pruebas más específicas son el Hemograma Completo, Hemoglobina, Hematocrito, Volumen Corpuscular Medio (VCM), Concentración de Hemoglobina Corpuscular Media (CHCM), Electroforesis de Hemoglobina, Estudios Genéticos.

II. Justificación

La talasemia es un grupo de trastornos genéticos que afectan la producción de hemoglobina, una proteína esencial en los glóbulos rojos que transporta el oxígeno a los tejidos del cuerpo. Esta enfermedad se divide principalmente en dos tipos: alfa y beta talasemia, dependiendo de cuál de las cadenas de globina esté afectada. Su manifestación clínica varía desde formas asintomáticas hasta anemia severa, lo que puede llevar a complicaciones graves como el crecimiento deficiente, deformidades óseas y disfunción orgánica debido a la sobrecarga de hierro.

Es fundamental estudiar las características clínicas y el diagnóstico de las talasemias, especialmente dado que estas son enfermedades hereditarias que impactan significativamente la salud pública. Un diagnóstico temprano es clave para implementar medidas preventivas que mejoren la calidad de vida de los pacientes. Las terapias, que pueden incluir transfusiones regulares y tratamientos para reducir la sobrecarga de hierro, son más efectivas cuando se aplican de manera oportuna. Además, es crucial identificar a los portadores asintomáticos de talasemia, ya que, aunque estas personas no muestren síntomas, pueden transmitir el gen de la enfermedad a la próxima generación. Si dos portadores tienen un hijo, existe la posibilidad de que este herede una forma grave de la enfermedad, lo que resalta la importancia de la educación y el asesoramiento genético.

En Nicaragua, la falta de información documentada sobre el comportamiento de las diferentes formas de talasemia es un tema preocupante. Se estima que aproximadamente el 40% de los pacientes diagnosticados con anemia en el país tienen anemias hemolíticas, y el pronóstico de estas condiciones depende en gran medida de un diagnóstico precoz y de un tratamiento adecuado. A nivel global, la talasemia es más prevalente en regiones del Mediterráneo, Asia y África. Sin embargo, en países de América Latina, como Estados Unidos, Brasil, Colombia, Costa Rica, Cuba, México, Panamá y Honduras, la migración y la mezcla genética han incrementado el riesgo de esta patología, lo que subraya la necesidad de realizar estudios más profundos en estas poblaciones.

Esta investigación sobre las características clínicas y el diagnóstico de la talasemia es fundamental ya que los resultados obtenidos constituyen una valiosa base para estudios futuros,

de igual manera esta facilitara una comprensión más profunda de la enfermedad. Promoviendo la educación y el diagnóstico temprano, para lograr mitigar las complicaciones asociadas y avanzar en su control.

III. Objetivos.

Objetivo General.

- Caracterizar las manifestaciones clínicas y las pruebas de laboratorio para un diagnóstico de las talasemias en el segundo semestre 2024

Objetivos Específicos.

- Describir el origen genético y manifestaciones clínicas más comunes en las talasemias, diferenciando entre los distintos tipos de la enfermedad.
- Detallar los parámetros hematológicos y bioquímicos que son indicativos para las talasemias.
- Mencionar las recomendaciones actuales para el diagnóstico y manejo clínico de las talasemias.

IV. Desarrollo.

4.1. Historia de las talasemias.

Cooley y Lee describieron por primera vez en 1925 una forma grave de anemia asociada con esplenomegalia y alteraciones óseas que se encontraban en los niños pequeños. La enfermedad luego se denominó talasemia (del griego **talassa**, que significa **mar** y **haima** que significa **sangre**), Porque los primeros casos se observaron en individuos cuyo antepasado eran originarios de las tierras que bordearon el Mediterráneo. Durante la década de 1940 se conoció el verdadero carácter genético de este trastorno.

La enfermedad descrita por Cooley y Lee, también conocida como anemia de Cooley, es el estado homocigoto para el gen autosómico anormal que codifica la síntesis de la cadena beta de la globina, que se conoce como talasemia mayor. Lo estado entero cigotos asociados con alteraciones hemáticas mucho más leves, se conoce como talasemia menor.

La forma más leve, sobre todo heterocigotas, son el defecto genético más frecuente de los seres humanos, en tanto que las formas más graves pueden causar morbilidad y mortalidad elevadas. La talasemia no es una sola enfermedad, sino un grupo de trastornos que pueden definirse como una afección en la que una disminución de la tasa de síntesis de una o más cadenas de la globina conduce a un desequilibrio de la síntesis de las cadenas, a la producción de una hemoglobina defectuosa y al deterioro de los eritrocitos o sus precursores por el aumento de la cadena de globina que se produce en exceso. (Rodak, 2006, p. 344)

4.2. Origen genético.

La talasemia consiste en un grupo de trastornos que pueden ir desde una anomalía apenas detectable de la sangre hasta una anemia grave o mortal. La hemoglobina adulta está compuesta por dos cadenas polipeptídicas alfa (α) y dos betas (β). Hay dos copias del gen de la hemoglobina alfa (HBA1 y HBA2), que codifican cada una cadena α , y ambos genes se encuentran en el cromosoma 16. El gen de la hemoglobina beta (HBB) codifica la cadena β y se encuentra en el cromosoma 11 (Braunstein, 2022, p. 1)

Según Bird (2004), en condiciones normales, la producción de cadenas α y β en el adulto se realiza de modo equilibrado, permitiendo la formación de tetrámeros $\alpha_2\beta_2$ que constituyen

la Hb A. En las talasemias la producción deficitaria de una o más cadenas origina una reducción en la concentración intracelular de la hemoglobina (hipocromía), junto con una disminución del tamaño del eritrocito (microcitosis). La cadena no afectada continúa produciéndose en cantidades normales y su acúmulo excesivo puede alterar la maduración y función de los eritrocitos.

Las alteraciones genéticas fundamentalmente se concentran en regiones no codificantes, aunque existe un pequeño porcentaje de casos en los cuales la alteración se localiza en los exones y, sin embargo, presentan un cuadro talasémico (p. 363).

4.2.1. Genética y la talasemia.

Los genes son los planos específicos únicos de cada organismo individual, que brindan toda la información biológica necesaria para controlar el crecimiento y el desarrollo a lo largo de la vida las unidades biológicas de la herencia. La parte clave de cada gen es una sustancia química llamada ácido desoxirribonucleico o ADN. El ADN provee las instrucciones para construir todas las moléculas responsables de las funciones biológicas del organismo.

Las patologías genéticas pueden dividirse en cuatro categorías:

1. Anormalidades cromosómicas: resultan cuando todo el cromosoma o gran parte de sus segmentos falta, está duplicado o alterado.
2. Defectos de un gen único: estos se producen cuando un cambio o mutación a nivel del gen determina cambios o directamente impide la síntesis del producto de ese gen único.
3. Multifactorial: esta patología es el resultado de cambios (mutaciones) de múltiples genes, normalmente asociados a causas del medio ambiente, es decir, deben coincidir muchos factores para que se produzca una patología.
4. Mitocondrial: son patologías causadas por cambios (mutaciones) en el ADN no cromosómico ubicado dentro de pequeñas estructuras del citoplasma de la célula, conocidas como mitocondrias, la central de energía de la célula.

La Talasemia es lo que se conoce como patología de un gen único. Estas patologías pasan de padres a hijos a través de uno de cuatro patrones básicos, descritos primero en 1865 por un monje, George Mendel.

Estos términos son utilizados en genética para describir si el resultado clínico (fenotipo) resultante de la anormalidad del gen (genotipo) puede haber sido heredado de (i) sólo un padre (autosómica dominante) o de (ii) ambos padres (autosómico recesivo), o sólo por (iii) una anormalidad del cromosoma que determina el sexo de un padre (dominante ligada al cromosoma x) o como resultado de (iv) los cromosomas determinantes del sexo de ambos padres (recesivo ligado al cromosoma x).

Cuando una persona hereda el gen defectuoso de ambos padres se denomina homocigota –en el caso de β -talasemia se los llama pacientes con β -talasemia homocigota, talasemia mayor, Anemia del Mediterráneo o de Cooley. Estos pacientes desarrollarán todos los síntomas asociados a la enfermedad. Aquellos que heredan un gen normal de un padre y del otro un gen defectuoso se denomina heterocigotas, o en el caso de β -talasemia como heterocigotas para β -talasemia, portador del rasgo genético para la talasemia o talasemia menor. Estas personas no desarrollarán síntomas de la enfermedad, pero podrán transmitir el gen defectuoso a sus hijos (Eleftheriou, 2010, pp. 10 -12)

4.3. Estructura de la hemoglobina.

Las cuatro cadenas polipeptídicas de la Hb contienen cada una un grupo prostético hem. Un grupo prostético es la porción no polipeptídica de una proteína. El hem según Peñuela (2005), es una molécula de porfirina que contiene un átomo de hierro en su centro. El tipo de porfirina de la Hb es la protoporfirina IX; contiene dos grupos ácidos propiónicos, dos vinilos y cuatro metilos como cadenas laterales unidas a los anillos pirrólicos de la estructura de la porfirina.

El átomo de hierro se encuentra en estado de oxidación ferroso (+2) y puede formar cinco o seis enlaces de coordinación dependiendo de la unión del O₂ (u otro ligando) a la Hb (oxiHb, desoxiHb). Cuatro de estos enlaces se producen con los nitrógenos pirrólicos de la porfirina en un plano horizontal. El quinto enlace de coordinación se realiza con el nitrógeno del imidazol de una histidina denominada histidina proximal. Finalmente, el sexto enlace del átomo ferroso es con el O₂, que además está unido a un segundo imidazol de una histidina denominada histidina distal.

Tanto el quinto como el sexto enlace se encuentran en un plano perpendicular al plano del anillo de porfirina. Las cadenas polipeptídicas contienen 141 aminoácidos, las α 146 (β , γ , δ) y difieren en la secuencia de aminoácidos. Se conoce desde hace décadas la estructura primaria de las cuatro cadenas de Hb normales¹⁶. La estructura secundaria es muy similar: cada una exhibe 8 segmentos helicoidales (p. 217).

4.3.1. Control genético de la síntesis de hemoglobina.

Rodak (2006), menciona que la molécula de hemoglobina normal es un tetrámero (Un dímero doble) de dos cadenas tipo alfa (α) con dos cadenas más tipo beta (β , γ , δ). Las combinaciones de estas Cadenas producen seis hemoglobinas normales. Tres son embrionarias Hb Gower – 1, Hb Gower – 2 y Hb Portland. Las otras son la hemoglobina fetal (HbF, α , γ) y dos hemoglobinas adultas: la HbA (α , β) y la HbA (α , δ). Hacia la décima semana de gestación se sale la producción de cadenas zeta y épsilon y comienza la síntesis de cadenas gamma, que se combina con las cadenas alfa para formar HbF, que es la Hb predominante en la vida fetal.

Después del nacimiento la síntesis de cadena gamma disminuye y predomina las cadenas beta. Esta transcripción de cadenas gamma a beta se llama desplazamiento gamma a beta para la representación de los porcentajes normales de cada hemoglobina después del primer año de vida. Los genes alfa y zeta se localizan en el brazo corto del cromosoma 16 y el grupo de genes tipo beta se encuentra distribuido con amplitud en el brazo corto del cromosoma 11.

El grupo contiene cinco genes funcionales (ζ , γ , δ , β) que están ubicados en el cromosoma en el orden que corresponde a su expresión según el estado de desarrollo. Los genes gamma codifican dos péptidos que difieren en un solo aminoácido (Glicina o alanina) Y se denomina “ γ y γ ”. Los loci de los genes alfa están duplicados en cadena cromosoma 16 y se denominan $\alpha 1$ y $\alpha 2$. Intercalado entre los genes funcionales de estos cromosomas se encuentran cuatro loci no funcionales o pseudogenes que se designan por el símbolo prefijado (p. 345).

4.4. Talasemia.

Las talasemias según Murrillo & Vergara (2007), son un grupo heterogéneo de trastornos hereditarios cuya característica común es un defecto en la síntesis de una o varias de las cadenas de globina. Cada talasemia recibe el nombre de la cadena que deja de sintetizarse. Las más

comunes son: a) la β - talasemia: resultado de la falta de síntesis de las cadenas β , con un exceso de cadena α ; b) la α - talasemia: resultado de la falta de síntesis de las cadenas α , con un exceso de cadenas β y c) la δ, β - talasemia, cuando falta más de una cadena (δ, β).

La disminución de la síntesis de las cadenas de globina provoca un desequilibrio entre cadenas alfa y beta, provocando una acumulación anormal de la globina excedente. Estos precipitados intracelulares son los responsables de la destrucción precoz de los eritroblastos, tanto en la propia médula ósea (eritropoyesis ineficaz), como en la sangre periférica (hemólisis) (p. 138).

4.5. Clasificación.

El defecto genético va a determinar que a partir de ese gen defectuoso se sintetice una cantidad nula o disminuida de la cadena de globina correspondiente. Para Higgs & Engel (2012), en caso de que se sintetice una cantidad disminuida de globina, si ésta tiene una estructura primaria normal el cuadro es de un síndrome talasémico, en caso de que la estructura primaria esté, además, alterada el cuadro es de una hemoglobinopatía talasémica. Según el gen afectado las talasemias se clasifican en alfa-talasemia, beta-talasemia y la delta/beta-talasemia (p. 373).

4.6. Alfa talasemia (α)

La alfa talasemia es una de las enfermedades genéticas más comunes en el mundo. Es ocasionada por mutaciones, principalmente deleciones, que reducen la síntesis de la globina α , lo que ocasiona que las cadenas globinicas de tipo β se unan entre si formando hemoglobinas anormales (HbH, β_4 y Hb de Bart, γ_4) y cuerpos de inclusión que dañan a los eritrocitos.

A excepción de los individuos con genotipos homocigotos o heterocigotos compuestos severos, la mayoría de los pacientes con α – talasemia pueden desarrollarse y llevar una vida normal, sin embargo, es importante desde el punto de vista clínico y hematológico asegurarse que estos pacientes no sean sub – diagnosticados y tratados inapropiadamente con hierro, considerándolos deficientes de este elemento (Galanello & Antonio, 2012, p. 83).

Formas clínicas

Según Martinez & Gradilla (2002), dada la gran heterogeneidad de las lesiones moleculares de las α -talasemias, las manifestaciones clínicas pueden ser muy variadas,

abarcando desde un estado de portador silente, hasta una enfermedad grave incompatible con la vida, como sucede en la hidropesía fetal. La gravedad del fenotipo de la α -talasemia está relacionada con la pérdida de la síntesis de la cadena α de globina.

Se distinguen principalmente 4 formas clínicas: portador silente, rasgo talasémico, enfermedad de la Hb H e hidropesía fetal por Hemoglobina Bart:

Portador silente

Corresponde a la pérdida de un gen alfa en un alelo ($\alpha +$ -talasemia heterocigota). Desde el punto de vista fenotípico, son pacientes asintomáticos, y en la detección por el laboratorio es difícil diferenciarlos de las personas normales, ya que su Volumen Corpuscular Medio (VCM) puede ser normal o de alrededor de 80fL, excepto en niños que pueden cursar con volúmenes de alrededor de 70-75fL, la Hemoglobina Corpuscular Media (HCM) es normal o está en el límite bajo de la normalidad, y el resto de los parámetros hematológicos (Hb A₂ y Hb F) son normales. En neonatos puede haber entre 1-2% de Hb Bart en los tres primeros meses de vida

Rasgo talasémico

Consiste en la supresión funcional de dos genes de globina α . La causa más frecuente de rasgo talasémico es la delección de un gen α en cada cromosoma [$\alpha +$ -talasemia homocigota ($-\alpha/-\alpha$)]. Otra causa, aunque menos frecuente, es la pérdida de dos genes α en el mismo cromosoma ($--/\alpha\alpha$) denominándose $\alpha 0$ -talasemia heterocigota. Las formas $\alpha +$ -talasemia generalmente resultan de delecciones de 3,7Kb o 4,2Kb, que suprimen uno de los genes α ($-\alpha/\alpha\alpha$). La $\alpha 0$ -talasemia se produce por delecciones más o menos amplias, que abarcan desde 5,2Kb hasta más de 100Kb, en donde se suprimen dos genes α (pp. 171-192).

Enfermedad de la Hb H

Se produce por una falta de función de tres genes α , como resultado de la herencia de una $\alpha +$ -talasemia de uno de los progenitores y una $\alpha 0$ -talasemia del otro. Es el más severo de los fenotipos de α -talasemia compatible con la vida. El genotipo más común asociado con la enfermedad de la Hb H es ($--/-\alpha$). Otros genotipos frecuentes son la interacción de la Hb Constant Spring con el determinante $\alpha 0$, la coexistencia de una delección $\alpha 0$ con α -talasemia no delección ($--/\alpha T \alpha$) o defecto homocigoto no delección ($\alpha T \alpha/\alpha T \alpha$).

Hidrops Fetalis por Hemoglobina Bart

Corresponde a la pérdida de los cuatro genes alfa [α 0 -talasemia homocigota (---)] o en algunos casos se debe a la herencia de una mutación no delección severa de un progenitor y ningún gen alfa del otro ($-\alpha$ T α). El periodo gestacional suele ser complicado, apareciendo con frecuencia eclampsias y hemorragias durante el pre y postparto. Esta forma de α -talasemia es incompatible con la vida, aunque se han descrito algunos casos en los cuales el neonato ha recibido terapia intensiva como soporte vital, con transfusiones sanguíneas (Harteveld & Higgs, 2010).

4.7. Beta talasemia (β).

La β talasemia según Malik & Arumugan (2005), es una alteración en la molécula de hemoglobina, propiamente dicha en las cadenas beta, dada por mutaciones puntuales que llevan a un déficit parcial o total, por lo cual la HbA que está en mayor proporción en el adulto, estaría ausente o disminuida y a su vez habría aumento de HbA2 y HbF, ya que no requieren cadenas β para su formación. Las delecciones en el elemento LCR del gen de la β -globina, que respetan intactos tanto al gen como a su promotor, son responsables de una pérdida total de la expresión del gen de la β -globina y provocan β talasemias.

Actualmente se conocen más de 200 alelos distintos que producen beta talasemias, que se clasifican como β^0 cuando no hay producción de cadenas de beta globinas, y β^+ cuando hay reducción en la producción de las cadenas de globinas. Al presentarse estas mutaciones, las cadenas alfa libres se precipitan dentro de los eritroblastos lo que estimula la apoptosis de estos precursores de la serie roja, por macrófagos medulares, provocando así una eritropoyesis infructuosa, a su vez hay un aumento de la eritropoyesis como intento compensatorio (p. 45).

Talasemia menor.

Se trata de la mutación del gen β heterocigoto, las personas portadoras en general presentan pocas manifestaciones clínicas o ninguna, como: hepatoesplenomegalia leve, asociada al aumento en la eritropoyesis como mecanismo compensatorio, ictericia dada por el grado de hemólisis que haya y síntomas propios del síndrome anémico sólo en algunos casos (1, 8, 9). En el hemograma se reporta anemia con hemoglobina en rangos de 11 a 13 g/dL,

típicamente hay microcitosis con volumen corpuscular medio menor (VCM) de 70fL, la hemoglobina corpuscular media (HCM) es menor de 23 pg.

La anemia que se presenta en la β talasemia es producida por varios factores, entre ellos la eritropoyesis ineficaz, la hemólisis periférica y la reducción en la síntesis de hemoglobina. Además, se presenta hipercoagulabilidad que junto con la hemólisis son producto de la oxidación de las subunidades α y β (Loscalzo et al., 2022, p. 671).

Talasemia intermedia

Corrons (2003), menciona que esta corresponde a formas de expresividad clínica de diferente intensidad, aunque siempre presenta anemia (Hb ente 8- 10 g/l) con síndrome hemolítico y esplenomegalia. En el estudio electroforético aparece un ligero aumento de Hb A2 (5-8%), y Hb F > 2%. Estos pacientes no suelen depender de transfusiones (p. 2684).

Talasemia mayor.

Según Saenz y otros (2016), esta consiste en el estado homocigoto para la mutación del gen β , es la forma más grave anemia hemolítica congénita, con anemia microcítica hipocrómica intensa que se puede detectar desde los 6 meses aproximadamente con valores de Hb menores de 7 g/dL, reticulocitos aumentados, HbA muy baja o ausente, con predominio de HbF, ictericia marcada, hepatomegalia variable y esplenomegalia muy significativa.

Entre otros hallazgos está el retraso en el crecimiento debido a hipoxia tisular y pueden tener alteraciones secundarias a la hemocromatosis no sólo por la destrucción e hiperplasia eritroblástica, sino también producto de las transfusiones que constituyen uno de los métodos para evitar la hipoxia, por lo cual en conjunto debe utilizarse quelantes de hierro y es por esta razón que es primordial realizar un adecuado diagnóstico diferencial con la anemia ferropriva, sin embargo en la talasemia mayor la sintomatología debería alertar de forma más temprana para buscar otras posibilidades diagnósticas (pp. 221-237).

En general, los hallazgos de laboratorio de la forma mayor son:

- a. Morfología de hemólisis severa: eritroblastosis, codocitosis e hipocromía marcada.
- b. Anemia severa: menor a 5 g/dl de Hb.

c. Electroforesis: patrón F-A2 o F-A-A2 .

d. Prueba de estabilidad positiva y presencia de cuerpos de inclusión.

4.8.Fisiopatología.

Alfa – talasemia.

El problema principal en la Tal- α es la reducción en la síntesis de globina α , debido a que las cadenas globínicas de tipo β no asociadas forman Hb de Bart durante la etapa fetal y HbH durante la vida adulta, por lo que su severidad depende de las mutaciones que la ocasionan. La Hb de Bart posee una alta afinidad por el O₂, y es relativamente estable, la HbH posee una gran afinidad por el O₂, y es ligeramente inestable. Estas hemoglobinas se precipitan en los eritrocitos y precursores eritroides pudiendo ocasionar hemolisis extravascular y estrés eritropoyético.

La hemolisis extravascular, la principal fisiopatología de la Tal- α , es ocasionada por el exceso de globinas de tipo β que se acumulan formando cuerpos de inclusión, los cuales se precipitan en la membrana de los eritrocitos oxidando proteínas y causando la exposición de fosfatidilserina, fosfolípido que generalmente se encuentra en la parte interna de la membrana celular. Los macrófagos circulantes y del sistema retículo endotelial internalizan a los glóbulos rojos que exponen fosfatidilserina. Además, es posible que la unión de la proteína del complemento C5b-6 y la inmunoglobulina G también promuevan su fagocitosis.

Cuando reduce la oxigenación de los tejidos por la presencia de eritrocitos anormales, aumenta la producción de eritropoyetina en los riñones incrementando la producción de glóbulos rojos como mecanismo de respuesta. Sin embargo, en algunas formas severas de Tal- α se puede presentar daño en los progenitores eritroides causando su apoptosis dentro de la médula ósea, proceso conocido como eritropoyesis inefectiva, la cual puede originar eritropoyesis extramedular y malformaciones óseas (Rentería, 2017, pp. 14-15).

Beta – talasemia.

La hemoglobina para Martin & Thompson (2013), es la proteína que transporta el oxígeno de los pulmones a los tejidos y está formada por un tetrámero compuesto por dos

cadenas tipo α y dos cadenas tipo no α . Normalmente, a lo largo del desarrollo del individuo se da la síntesis de diversas cadenas que derivan en variantes de hemoglobina, como es el caso de la producción de α -globina que comienza durante el desarrollo fetal y es constante a lo largo de la vida. mientras que, la γ -Globina se activa durante el desarrollo embrionario temprano para crear HbF ($\alpha_2\gamma_2$), que generalmente disminuye en los primeros 6 meses después del nacimiento.

Por otro lado, se da también la producción de β -globina, esta comienza a finales de la gestación para crear HbA ($\alpha_2\beta_2$), que alcanza los niveles de adultos en 1 año de vida. Normalmente en las personas mayores de un año de edad, cerca del 95% de la hemoglobina corresponde a hemoglobina A ($\alpha_2\beta_2$), el 3,5% a hemoglobina A2 ($\alpha_2\delta_2$) y menos de 1% a hemoglobina fetal ($\alpha_2\gamma_2$). Como ya se había mencionado previamente, la β -Talasemia se presenta en consecuencia a mutaciones en el gen de la globina HBB, mutación de ubicación específica en el cromosoma 11, el cual codifica la subunidad β de la HbA.

En virtud de estas mutaciones, se pueden presentar dos escenarios: la supresión completa (mutaciones β^0) o la disminución (mutaciones β^+ y β^{++}) en la producción de cadenas β globina, lo que deriva en un desequilibrio en la síntesis de cadenas de globina α/β (Figura 1a, 1b, 1c.). La magnitud de este desequilibrio es el determinante principal del fenotipo de la enfermedad, la cual oscila entre pacientes asintomáticos (β -talasemia NTDT o portador), hasta los pacientes que dependen de transfusiones regulares para vivir TDT (pp. 1383-1391).

4.9.Epidemiología.

Originalmente se pensó que la talasemia era una enfermedad limitada a la región Mediterránea. Sin embargo, ahora sabemos de su presencia en muchos países del mundo. La talasemia ha sido identificada en todo el sur de Europa, desde Portugal a España, Italia y Grecia, así como también en un cierto número de países en Europa Central y partes de la ex Unión Soviética. La talasemia también afecta a Medio Oriente y llega hasta Irán, Pakistán, India, Bangla Desh, Tailandia, Malasia, Indonesia y el sur de China, así como también a los países de la costa norte de África y de Sudamérica.

La talasemia es particularmente prevalente en áreas donde el paludismo alguna vez fue endémico. El parásito del paludismo es un agente infeccioso transportado por el mosquito

anofeles, entra en el cuerpo humano por medio de la picadura del mosquito y causa enfermedad en los humanos atacando a los glóbulos rojos. Se piensa que en áreas donde el paludismo fue endémico, los seres humanos desarrollaron un pequeño reajuste genético que les dio una ventaja sobre aquellos en los que no ocurrió este cambio. (Harteveld & Higgs, 2010, p. 74).

Se cree que tal como en la α -talasemia y la drepanocitosis, los portadores del rasgo de β -talasemia tenían mayor capacidad para sobrevivir al paludismo que las personas sanas. Aunque en años recientes los programas de erradicación del paludismo llevaron a un extraordinario descenso en la incidencia del mismo, en muchas partes del mundo de todas maneras el tratamiento de la talasemia y otros trastornos severos de la hemoglobina siguen siendo un considerable desafío (Eleftheriou, 2010, p. 118).

4.10. Manifestaciones clínicas de las talasemias.

La sospecha diagnóstica de los síndromes talasémicos leves y de las hemoglobinopatías talasémicas es fácil a partir de la anemia leve con marcada microcitosis hipocrómica, ausencia indudable de ferropenia y cuadro familiar positivo.

Alfa – talasemia.

La gravedad de la talasemia α nos menciona Carrasco & Siles (2014), que depende del número de alelos afectados. Así, la pérdida de un solo alelo o talasemia α^+ , tiene escasas repercusiones hematológicas, considerándose estas formas como talasemias silentes. La pérdida de dos alelos o rasgo talasémico, conocido como talasemia α^0 si los dos genes inactivos están en el mismo cromosoma ($--/\alpha\alpha$) o talasemia α^+ homocigota, si están en distintos cromosomas ($-\alpha/-\alpha$), ocasiona una clínica moderada que se traduce en un cuadro de anemia microcítica más o menos leve (p. 21).

La delección de tres alelos causa un cuadro clínico grave conocido como enfermedad de la hemoglobina H que cursa con anemia hemolítica grave y esplenomegalia. Finalmente, la pérdida de los cuatro alelos α , una de las causas del síndrome del hydrops fetalis, es incompatible con la vida y ocasiona la muerte del feto. La deficiencia en la producción de globina α conduce a la reducción de la cantidad de Hb por glóbulos rojos (hipocromía). Ya que

la Hb corresponde al 30-35% del contenido del glóbulo rojo su volumen también se ve reducido (microcitosis). (Renzo & Cao, 2011, p. 83).

Higgs (2013), explica, que generalmente se llega a la sospecha de Tal- α en base a una biometría hemática. En los pacientes con Tal- α se observa un grado variable de anemia (Hb < 12 g/dL), volumen corpuscular medio (VCM) reducido (<80 fL) y reducción de la hemoglobina corpuscular media (HCM < 27 pg) con porcentajes de HbA2 y HbF normales o ligeramente reducidos ($\leq 3.5\%$ y $\leq 2\%$ respectivamente). La severidad con la que se alteran estos parámetros es proporcional al número de genes a que se ven afectados, por lo que clínicamente se reconocen cuatro fenotipos de Tal- α (p. 8).

Beta – talasemia.

En contraste con la intensa sintomatología asociada con la β -tal mayor, el paciente con la condición menor a menudo no se da cuenta de su anormalidad hematológica, ya que por lo general no son sintomáticos y pueden no ser anémicos. La anemia en casos de beta- talasemia menor es microcítica e hipocrómica y el paciente suele presentar algún grado de poiquilocitosis incluyendo células en diana y eliptocitos. En el extendido teñido con Wright – Giemsa puede verse gran cantidad de eritrocitos punteados. La médula ósea revela hiperplasia eritroide leve a moderada, con ligera eritropoyesis ineficaz. En un porcentaje pequeño de pacientes hay hepatomegalia y esplenomegalia.

El cuadro clínico clásico de la talasemia mayor en los individuos no tratados o mal transfundidos son retraso del crecimiento, palidez, ictericia, pigmentación marrón de la piel, musculatura pobre, gen valgo, hepatoesplenomegalia, úlceras en las piernas, desarrollo de masas a partir de la hematopoyesis extramedular y cambios esqueléticos que resultan de la expansión de la médula ósea. Los niveles de hemoglobina son muy bajos, de 3 a 4 g/dL. Los eritrocitos son muy hipocrómicos, con poiquilocitosis extrema, células en diana, diacrocitos y eliptocitos.

Se ven fragmentos de eritrocitos y microesferocitos, como consecuencia directa de la síntesis desequilibrada de cadenas de globina. Un hallazgo característico es la presencia de eritrocitos agrandados y muy delgados, que a menudo están arrugados y plegados, y contienen grumos de hemoglobina. Incluyen algunos cambios esqueléticos o deformidades como en los huesos largos

de las piernas y cambios craneofaciales típicos (prominencia del cráneo, eminencia malar prominente, depresión del puente de la nariz, tendencia a una inclinación mongoloide del ojo e hipertrofia de los maxilares, que tiende a exponer los dientes superiores) (Weatherall & Clegg, 2001, p. 550-554).

Los pacientes con talasemia intermedia según Eldor & Rachmilewitz (2002), presentan un cuadro clínico marcadamente heterogéneo. Los síntomas principales son palidez, ictericia, colelitiasis, agrandamiento del hígado y del bazo, cambios esqueléticos moderados a severos, úlceras en las piernas, masas extramedulares de médula eritroide hiperplásica, tendencia a desarrollar osteopenia y osteoporosis, y complicaciones trombóticas resultantes de un estado de hipercoagulabilidad debido a la composición de la membrana lipídica de los glóbulos rojos anormales (particularmente en pacientes esplenectomizados) (p. 36).

La morfología de los eritrocitos de la talasemia intermedia es similar a la descrita antes para la talasemia mayor. La electroforesis puede revelar un 2 a un 100% de HbF, hasta un 7% de HhA y 0 a 80% de HbA, seguir el fenotipo del individuo. La evolución clínica es variable, desde una enfermedad leve a pesar de una anemia ligeramente grave, hasta intolerancia grave al ejercicio y fracturas patológicas. Los pacientes con talasemia intermedia también pueden padecer problemas de sobrecarga de hierro, aunque reciban transfusiones (Rodak, 2006, p. 351).

4.11. Diagnóstico.

Alfa – talasemia.

En el prematuro y en el nacido a término según Hoffman et al (2013), se puede catalogar el fenotipo alfa talasémico de acuerdo con los valores de la Hb Bart (gamma 4), al menos en la población oriental, pues en raza negra no existe una buena correlación entre α^+ tal y el hallazgo de Hb Bart. El hemograma y la bioquímica hematológica (electroforesis, cuerpos de inclusión, etc.) son totalmente normales en el fenotipo silencioso o α^+ tal. Hay estigma talasémico (microcitosis, hipocromía, codocitos, F.O. disminuida, Hto y Hb ligeramente bajos) en el heterocigoto α^0 tal.

Con paciencia, es posible demostrar también escasos cuerpos de inclusión de HbH en esta variedad y tal vez trazas de HbH en gel de almidón. Cuando se trata de la enfermedad por HbH

(genotipo $\alpha^0\alpha^+$), el cuadro es muy característico de una talasemia intermedia, con anemia microcítica hipocrómica, codocitosis, esferocitosis y marcada poiquilocitosis con células en lágrima.

La prueba para cuerpos de inclusión (HbH) es muy evidente, así como de un 2-30% de HbH por electroforesis, en unión de una prueba de estabilidad con isopropanol positiva; asimismo, es evidente la prueba de solubilidad si la HbH está en concentración mayor de 20%. Esta prueba no se solubiliza con urea (a diferencia de la HbS). La F.O. al 0,36% es positiva en la forma α^0 tal. En general, es importante mencionar que en la enfermedad por HbH es infrecuente que el paciente entre en deficiencia por hierro por pérdida urinaria.

Por otra parte, cabe señalar que en la calificación de los padecimientos mayores de α tal es imprescindible el estudio familiar, a fin de establecer la dispersión, el consejo y la educación genética. A continuación, se resumen algunos aspectos hematológicos y bioquímicos de las talasemias menores o intermedias.

1. Datos hematológicos:

- a) **Rasgo α -tal (- -/ $\alpha\alpha$):** Hemoglobina de $12,7 \pm 1,1$ (d/dl), Volumen corpuscular medio $72,2 \pm 3,3$ (fl), Hemoglobina corpuscular media $23,2 \pm 1,3$ (pg).
- b) **Enfermedad HbH (- -/ α):** Hemoglobina $8,5 \pm 1,5$ (d/dl), Volumen corpuscular medio 64 ± 4 (fl), Hemoglobina corpuscular media $20 \pm 2,2$ (pg).
- c) **Rasgo de β -tal:** Hemoglobina de $11,2 \pm 1,0$ (d/dl), Volumen corpuscular medio $64,7 \pm 4,4$ (fl), Hemoglobina corpuscular media $20,3 \pm 2,2$ (pg).
- d) **Rasgo de F tal:** Hemoglobina de $11,5 \pm 1,2$ (d/dl), Volumen corpuscular medio $67,2 \pm 4,3$ (fl), Hemoglobina corpuscular media $20,3 \pm 2,3$ (pg).

2. Datos bioquímicos:

- a) **Rasgo α -tal (- -/ $\alpha\alpha$):** Electroforesis de hemoglobina de HbA2 normal o ↓ HbFnl

- b) **Enfermedad HbH (- α - α):** Electroforesis de hemoglobina de HbA₂, y HbFnl_s, H (3-30%)
- c) **Rasgo de β -tal:** Electroforesis de hemoglobina de HbA₂ aumentada
- d) **Rasgo de F tal:** Electroforesis de hemoglobina de HbA₂ normal o ↓ HbF (5,18%) (pp. 512-515)

Beta – talasemia.

Según Saenz et al (2016), el diagnóstico de beta-talasemia pasa a menudo inadvertido por muchos años; es muy importante establecer el diagnóstico lo más temprano posible, para que el paciente deje de sufrir continuas investigaciones y tratamiento con hierro. Por lo general, es un diagnóstico de laboratorio, pues no puede ser sospechada solo con las evidencias clínicas, al tratarse de trastornos que básicamente y salvo complicaciones, son asintomáticos. La gran heterogeneidad molecular de las β -tal heterocigotas imposibilita su caracterización por un solo método de laboratorio. Sin embargo, con raras excepciones, todos los heterocigotos caen en los cuadros comunes que se describen a continuación.

1. Hematológicos:

- a) Anemia ligera: hallazgo frecuente, pero no universal, y varía con el tipo de rasgo talasémico implicado. El traslape de los niveles de Hb con el rango normal es muy grande como para que la cifra de Hb sea útil en el diagnóstico de casos individuales.
- b) Índices eritrocíticos bajos: es la hemoglobina corpuscular media (HCM) la que da mejor discriminación, aun superior al volumen corpuscular medio (VCM). No resulta conveniente del todo la concentración de Hb corpuscular media (CHCM) (al menos cuando se le obtiene por métodos electrónicos). Es común encontrar un HCM menor de 23 pg o un VCM menor de 70 fl, por lo que el escrutinio de β -tal a través de contadores electrónicos es bastante eficaz.
- c) Alteraciones de la morfología eritrocítica: lo usual es un hallazgo de microcitosis, hipocromía, células en diana, poiquilocitosis y punteado basófilo (este último en sangre nativa, sin EDTA).

- d) Fragilidad osmótica (F.O.) disminuida; de gran valor para el tamizaje: con una solución de NaCl al 0,36%. Este procedimiento puede dar falsos negativos en un 2% de los casos, pero es un método simple y de bajo costo.
- e) Eritrocitosis ($> 5,5$ millones/ul).

2. Bioquímicos:

Los hallazgos característicos difieren según el defecto molecular:

- a) Incremento de la HbA2 , el cual se encuentra en la β^0 y la β^+ -tal. Puede encontrarse un ligero aumento de la HbF. 166 Hematología Analítica Tomo I
- b) Incremento de la HbF, pero no el de la HbA2 , característico de la $\delta\beta^0$ -tal.
- c) Presencia de cadenas $\delta\beta$ híbridas por entrecruzamiento (Hbs Lepore), observadas por electroforesis. ´
- d) Disminución de la síntesis de cadenas β a través de estudios biosintéticos de globina (razón β/α menor de 1,0). En ocasiones, esta situación puede ser enmascarada por una α - tal coincidental (pp. 165-166)

4.12. Manejo clínico actual y evoluciones en el diagnóstico.

Actualmente, aproximadamente 100,000 pacientes reciben transfusiones regulares para la talasemia en todo el mundo. Esto resulta en una carga económica y social, con un riesgo adicional para el paciente. La sobrecarga de hierro de las transfusiones a largo plazo es una causa importante de morbilidad y es la principal causa de mortalidad en pacientes con beta talasemia mayor. Los depósitos de hierro se dan en el hígado (fibrosis hepática), el corazón (cardiomiopatías e insuficiencia cardíaca) y el sistema endocrino (hipogonadismo, retraso del crecimiento, infertilidad, diabetes, hipotiroidismo).

También llevan a la disfunción orgánica de los mismos. Las transfusiones además exponen al paciente a riesgos tales como infecciones (si bien los métodos de cribado actuales son altamente efectivos, el riesgo persiste) y aloinmunización (ocurre en el 10 al 20% de los pacientes con talasemia). Debido a las múltiples complicaciones de la sobrecarga férrica, el tratamiento con quelantes de hierro se ha vuelto otro pilar importante del manejo en estos pacientes. El uso a

largo plazo de estos quelantes mejora las concentraciones de hierro en el hígado y el miocardio, y puede mejorar la función endocrina (Angulo et al., 2020, p. 7)

Los científicos están continuamente explorando otros caminos para curar la talasemia preferentemente por medios no invasivos, con menos riesgos y costos que los métodos actuales. La mayoría de las nuevas alternativas se han focalizado en reducir el desbalance entre las cadenas de globina. Por ejemplo, se ha identificado un cierto número de drogas que pueden aumentar la producción de otro tipo de cadenas, tales como la cadena γ , la cual, cuando se aparea con las cadenas α , forma hemoglobina fetal HbF ($\alpha_2 \gamma_2$), reduciendo la cantidad de cadenas α libres.

Estas drogas deprimen la actividad de la médula ósea y estimulan la producción de cadenas γ , e incluyen 5-azacitidina, citosina arabinósida, hidroxiurea, eritropoyetina y derivados de ácido butírico. Tanto la 5-azacitidina como la citosina arabinósida demostraron efectos tóxicos en los pacientes de talasemia, por lo que se ha interrumpido el uso de estas drogas, aunque se están investigando nuevos derivados menos tóxicos. Algún éxito se ha visto con la hidroxiurea y la eritropoyetina, aunque hasta ahora con mayores beneficios en pacientes de talasemia intermedia que en aquellos con talasemia mayor. Aún no está completamente claro el papel que juegan los derivados del ácido butírico en la estimulación de la síntesis de cadenas γ .

Sin embargo, el más eficaz de los butiratos es el butirato de arginina, que se administra en forma endovenosa. Algunos pacientes responden mejor que otros a este tratamiento, por razones que, una vez más, no están completamente claras. La mejora en el futuro puede recaer en la utilización de combinaciones tales como de butirato arginina e hidroxiurea o butirato arginina y eritropoyetina, a o las tres drogas juntas (Eleftheriou, 2010, p. 107)

La confirmación última del diagnóstico y el tipo específico de la talasemia según Murrillo & Vergara (2007), se hace por estudio de cadenas de globina y ADN molecular. El análisis del ADN tiene un valor primordial en el diagnóstico prenatal. Mediante la reacción en cadena de la polimerasa se puede amplificar el ADN obtenido por biopsia de las vellosidades placentarias o por amniocentesis.

En años recientes, las investigaciones también se han focalizado en una técnica conocida como diagnóstico genético pre-implante o PGD, en la cual el HLA de un niño afectado se compatibiliza con el de un ovocito fertilizado con HLA compatible, libre de talasemia, que luego es implantado en la matriz de una mujer. El nuevo niño/a tendrá una exacta compatibilidad con su hermano para realizar un trasplante de médula ósea. Aunque estos métodos hacen surgir serias disyuntivas éticas, ofrecen nuevas esperanzas para la cura. Además, estos métodos son extremadamente costosos y técnicamente demandantes. Sin embargo, en el futuro cercano los rápidos avances de esta técnica tendrán una mayor disponibilidad (p. 140)

V. Conclusiones

El origen genético de las talasemias, que se debe a mutaciones en los genes encargados de la síntesis de las cadenas de globina, es fundamental para comprender la diversidad clínica de esta enfermedad. La clasificación en alfa-talasemia y beta-talasemia se basa en los genes afectados: en la alfa-talasemia, las mutaciones afectan los genes HBA1 y HBA2, responsables de la producción de cadenas alfa, mientras que en la beta-talasemia, las alteraciones se localizan en el gen HBB, que codifica las cadenas beta. Las manifestaciones clínicas de estas patologías varían significativamente dependiendo del número de genes comprometidos y la gravedad de las mutaciones.

En el caso de la alfa-talasemia, la reducción o ausencia en la producción de cadenas alfa puede dar lugar a una amplia gama de presentaciones clínicas, que van desde formas asintomáticas hasta condiciones severas como la hidropesía fetal, una complicación que puede ser fatal. Por otro lado, la beta-talasemia presenta un espectro clínico que oscila desde anemia leve en la beta-talasemia menor hasta manifestaciones severas en la beta-talasemia mayor, que pueden incluir complicaciones multisistémicas como la sobrecarga de hierro y disfunción orgánica.

El diagnóstico temprano y un tratamiento adecuado son cruciales para manejar los síntomas y mejorar la calidad de vida de los pacientes. La asesoría genética y las pruebas moleculares son herramientas clave en la identificación de portadores y en la prevención de la transmisión de formas graves de la enfermedad a futuras generaciones, subrayando la importancia de la intervención médica y la educación en salud pública en el manejo de estas condiciones genéticas.

De igual manera, Los parámetros hematológicos y bioquímicos son fundamentales para el diagnóstico preciso de las talasemias y su diferenciación de otras anemias microcíticas. Entre los hallazgos hematológicos más relevantes, se observa una anemia microcítica hipocrómica, caracterizada por niveles reducidos de hemoglobina y un volumen corpuscular medio (VCM) disminuido. Además, se presenta una disminución en el contenido de hemoglobina corpuscular media (HCM). Estos indicadores son acompañados por un aumento en el recuento de reticulocitos, lo que sugiere una respuesta compensatoria de la médula ósea, y la presencia de

eritrocitos en forma de lágrima o células diana en los frotis sanguíneos, que son hallazgos típicos en este contexto.

Los estudios de electroforesis de hemoglobina son cruciales para la identificación de variantes hemoglobínicas, como la hemoglobina F y la hemoglobina A2. Un aumento en estos componentes es indicativo de beta-talasemia, lo que subraya la importancia de estas pruebas en el diagnóstico diferencial de las anemias microcíticas. La integración de estos parámetros permite una evaluación más completa y precisa del estado hematológico del paciente, facilitando un manejo clínico adecuado.

Por otra parte, en lo que respecta al diagnóstico y manejo clínico de las talasemias en la actualidad, el manejo terapéutico varía considerablemente dependiendo de la severidad de la enfermedad. En los casos más graves, donde la producción de hemoglobina es extremadamente baja, se requiere la administración de transfusiones sanguíneas regulares, que ayudan a mantener niveles adecuados de hemoglobina y mejorar la calidad de vida del paciente. Por otro lado, en casos más leves, el enfoque puede centrarse en la vigilancia clínica regular y el soporte nutricional, que incluye la promoción de una dieta equilibrada para ayudar al organismo a manejar la enfermedad.

El implemento de terapias quelantes para prevenir la sobrecarga de hierro es importante, puesto que esto es una complicación común en pacientes que reciben transfusiones de manera frecuente. Estas terapias ayudan a eliminar el exceso de hierro del organismo, evitando daños en órganos vitales como el hígado y el corazón. La monitorización continua de los pacientes es igualmente importante para detectar y prevenir complicaciones a largo plazo que puedan surgir como resultado de la enfermedad o del tratamiento.

En el contexto de Nicaragua, las recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de las talasemias se implementan de manera contextualizada, teniendo en cuenta los recursos disponibles en los centros de salud regionales. Esto implica no solo la adecuación de protocolos clínicos, sino también la promoción de la capacitación continua de los profesionales de la salud, asegurando que cuenten con las herramientas y conocimientos necesarios para ofrecer una atención adecuada a los pacientes. De esta manera, se busca garantizar un enfoque integral y

accesible para el manejo de las talasemias en todo el país, mejorando así la calidad de vida de los pacientes afectados

VI. Referencias Bibliográficas

- Loscalzo, J., Fauci, A., Kasper, D., Hauser, S., Longo, D., & Jameson, L. (2022). *Harrison. Principios de Medicina Interna, 21edicion*. McGraw Hill Education S.A de C.V.
<https://accessmedicina.mhmedical.com/book.aspx?bookID=3118>
- Alzate, M. (2019). Beta-Talasemia: Un mundo de complicaciones con nuevas alternativas de tratamiento. *Universidad de Manizales, Colombia, 19(1)*, 151.
<https://doi.org/https://doi.org/10.30554/archmed.19.1.2732.2019>
- Angulo , G., Koss, R., & Monge , M. (2020). Generalidades y tratamientos emergentes en la Beta - Talasemia . *Revista Médica Sinergia , 5(12)*, 7.
<https://doi.org/http://revistamedicasinergia.com/>
- Aristizabal, A., Merino, S., Catediano, E., Sasieta, M., & Aragues, P. (2015). Repercusión clínica de la alfa-talasemia en nuestro medio. Impacto del screening neonatal. *ScienceDirect, 83(2)*, 85 - 88.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2014.10.014>
- Bird, G. W. (2004). *Las Hemoglobinopatias*.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1136%2Fbmj.1.5796.363>
- Braunstein, E. (2022). *Talasemias (Mayor y Menor)*. University School of Medicine.
- Carr, J., & Rodak, B. (2010). *Atlas de Hematología Clínica*. EDITORIAL MEDICA panamericana.
file:///C:/Users/hp/Desktop/Libros%20de%20Parasitologia/Atlas_de_Hematologia_Clinica_Carr_Rodak.pdf
- Carrasco, P., & Siles, J. (2014). Talasemias (Caso Clínico: Paciente con anemia microcítica). *Centro de Genética Molecular Genetaq, Malaga, 18*, 21.
<https://www.seqc.es/download/tema/5/2955/3022644/1181332/cms/tema-3-talasemias.pdf>

- Corrons, V. (2003). *Anemias por defectos congénitos de la hemoglobina. Hemoglobinopatías estructurales y talasemias*. (Vol. 8). El Sevier España. [https://doi.org/DOI:10.1016/S0304-5412\(01\)70508-2](https://doi.org/DOI:10.1016/S0304-5412(01)70508-2)
- Eldor, A., & Rachmilewitz, E. (2002). El Estado de Hipercoagulabilidad en la Talasemia . *Blood*, 99(1), 36. <https://doi.org/https://doi.org/10.1182/blood.v99.1.36>
- Eleftheriou, A. (2010). *Acerca de las Talasemias* . Fundación Argentina de Talasemia “FUNDATAL”. <https://doi.org/978-9963-623-88-4>
- Fuente Gonzalo, F. (2017). *Caracterización molecular de la alfa-talasemia no delección y hemoglobinopatías estructurales de cadena alfa en España* . UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID.
- Galanello, R., & Antonio, L. (2012). Alfa - Talasemia. *Genetics Medicine*, 13(2), 83. <https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e3181fcb468>.
- Hartevelde, C., & Higgs, D. (2010). Alfa - Talasemias . *Orphanet J Rare Dis*, 5(13). <https://doi.org/10.1186/1750-1172-5-13>
- Higgs, D. (2013). La base molecular de la Alfa - Talasemia . *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine* , 3, 8. <https://doi.org/https://doi.org/10.1101%2Fcshperspect.a011718>
- Higgs, D., & Engel, J. (2012). Talasemia . *The Lancet*, 379(9813), 373 - 383. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60283-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60283-3).
- Hoffman, R., Benz, E., Silberstein, L., Heslop, H., Anastasi, J., & Weitz, J. (2013). *Hematología: principios básicos y práctica (6ta Edición)*. ELSEIVER SAUNDERS. <https://doi.org/1437729282,9781437729283>
- Irina , T., & Andrea , Z. (2018). Anemia de células falciformes en pediatría. *MedUNAB*, 20(3), 376. <https://doi.org/https://doi.org/10.29375/01237047.2378>
- Lazarte, S., Leri , M., Graciela, M., & Issé, B. (2007). Perfil hematológico de la b-talasemia menor en Tucumán. *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana*, 41(2), 220 - 223.

https://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-29572007000200005

- Lemes , A., Quadrelli, A., Ferolla , C., Bonaglia , R., Larrandaburu , M., Vaglio, A., & Quadrelli , R. (2009). Un fenotipo clínicamente reconocible: síndrome alfa-talasemia con retraso mental ligado al cromosoma X (ATR-X). *Archivos de Pediatría del Uruguay*, 80(2), 123 - 128. <http://www.scielo.edu.uy/pdf/adp/v80n2/v80n2a08.pdf>
- Malik, P., & Arumugan, P. (2005). Terapia génica para la β -talasemia. *Hematología Am Soc Hematol Educ Program*, 2005(1), 45. <https://doi.org/https://doi.org/10.1182/asheducation-2005.1.45>
- Martin, A., & Thompson. (2013). *Talasemias* . *Pediatr Clin North Am*. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2013.08.008>
- Martinez, V., & Gradilla, R. (2002). Hemoglobinopatías y alteraciones de los eritrocitos. En G. d. Arriero, & M. Jimenez, *Patología Molecular* (pág. 171). Mc Graw-Hill. Interamericana. .
- Murrillo, G., & Vergara, G. (2007). *Talasemias*. *Medicina de Familia* .
- Peñuela, A. (2005). Hemoglobina: una molécula modelo para el investigador. *Colombia Médica*, 36(3), 217. <https://doi.org/http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=28336313>
- Pernudy, A., Campos, V., Rojas , L., Ramirez , M., Mejia , G., & Romero , W. (2018). Identificación de β -talasemia en anemias microcíticas hipocrómicas refractarias al tratamiento con hierro en Nicaragua . *Acta Médica Costarricense*, 60(4), 163. <https://doi.org/0001-6012/2018/60/4/162-166>
- Renteria, V. (2017). *Identificación de mutaciones en los genes HBA2 y HBA1 en pacientes mexicanos con probabeta Talasemia Alfa*. Universidad de Guadalajara - Centro universitario de Ciencias biológicas y Agropecuarias.
- Renzo, G., & Cao, A. (2011). Alfa - Talasemia . *Genetics in Medicine*, 13(2), 83. <https://doi.org/https://doi.org/10.1097/gim.0b013e3181fcb468>

- Rodak, B. (2006). *Hematología, Fundamentos y Aplicaciones Clínicas* . EDITORIAL MEDICA Panamericana. [https://doi.org/950 - 06 - 1876 - 1](https://doi.org/950-06-1876-1)
- Saenz, G., Valverde, B., & Rodriguez, W. (2016). *Hematología Analítica (Sexta edición) Tomo I*. EDNASSS. <https://www.binasss.sa.cr/Hematologia.pdf>
- Taniguti, N. (15 de Agosto de 2023). *BLOG MENDELICS* .
<https://blog.mendelics.com.br/es/conozca-la-beta-talasemia/>
- Weatherall, D., & Clegg, B. (2001). *Los síndromes de talasemia*. Blackwell Science Ltd.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1002/9780470696705>

VII. Anexos.

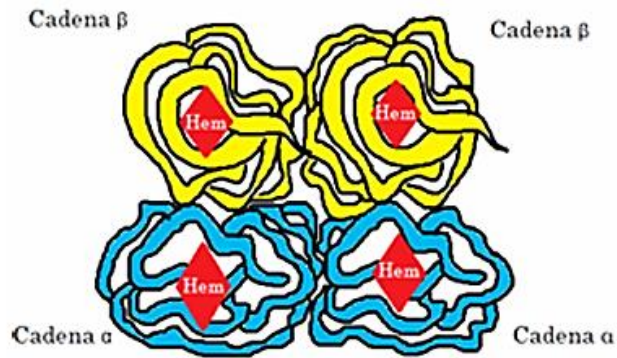


Figura 1. Estructura de la hemoglobina (Alzate, 2019, p. 151)

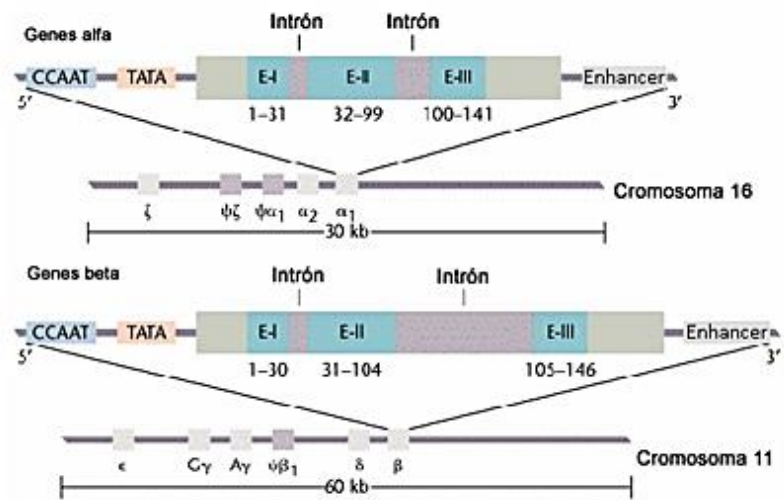


Figura 2. Esquema y localización de los genes de α y β globina (Saenz et al., 2016, p. 160)

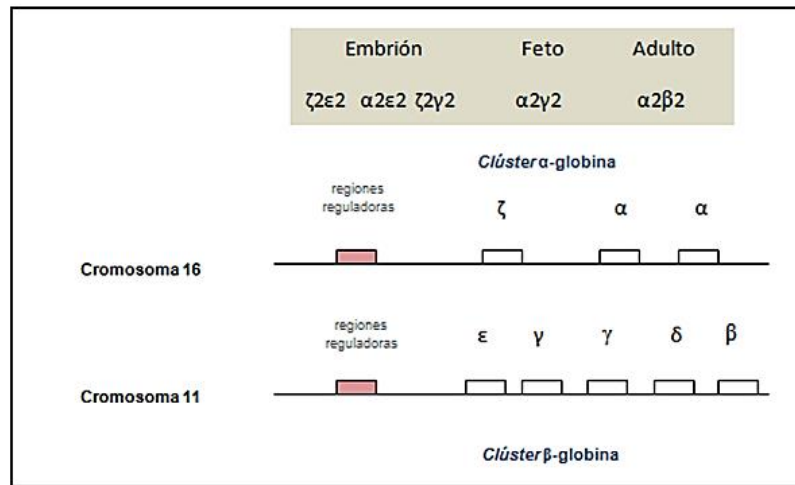


Figura 3. Estructura de los clústeres de la α – Globina y β – Globina (Carrasco & Siles, 2014, p. 22)

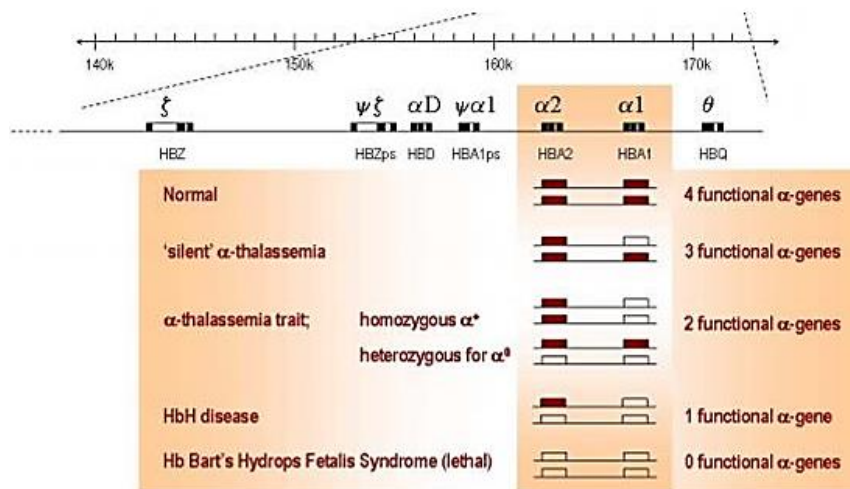


Figura 4. Clasificación de los defectos moleculares y fenotipos asociados en la talasemia α (Fuente Gonzalo, 2017, p. 76)

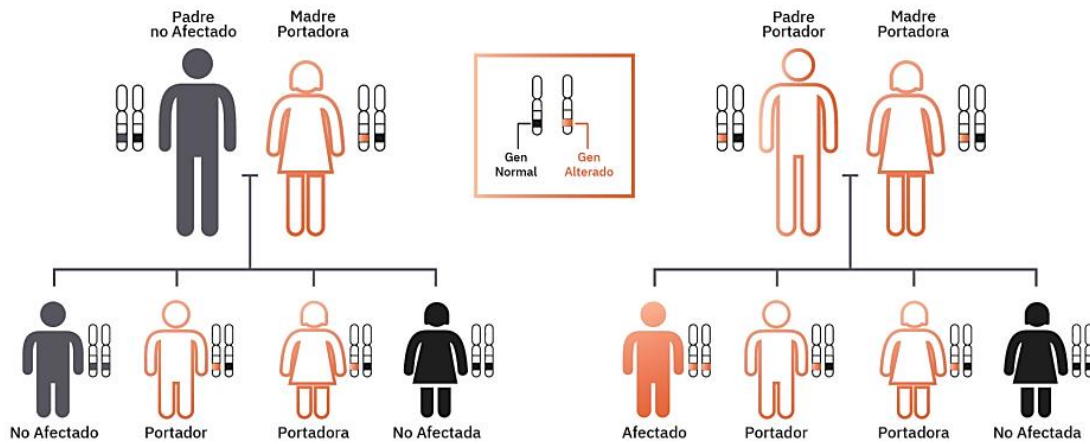


Figura 5. Clasificación de los defectos hereditarios asociados en la β – talasemia (Taniguti, 2023)

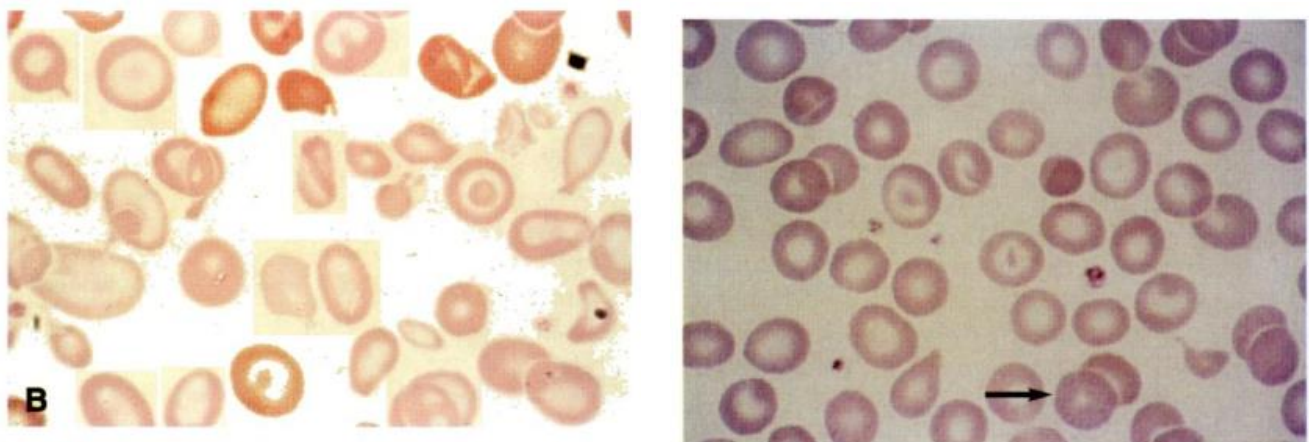


Figura 6. Eritrocitos de paciente con β – talasemia, donde se muestran eritrocitos microcíticos, hipocrómicos, con células en diana, otra poiquilocitosis y un eritrocito punteado (Hoffman et al., 2013, pp. 348-350).

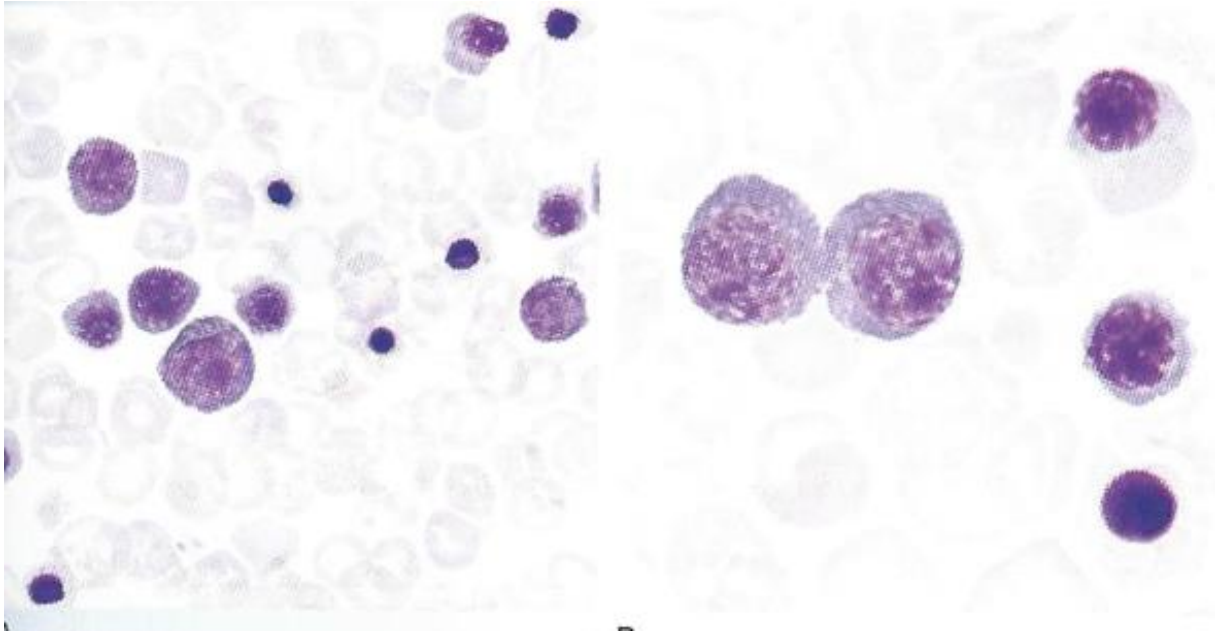


Figura 7. Eritrocitos de pacientes con α – talasemia (Hemoglobina de Bart), donde se muestra una marcada variación en el tamaño de los eritrocitos, hipocromía, numerosos eritrocitos nucleados. policromasia variable y macrocitos (Carr & Rodak, 2010)

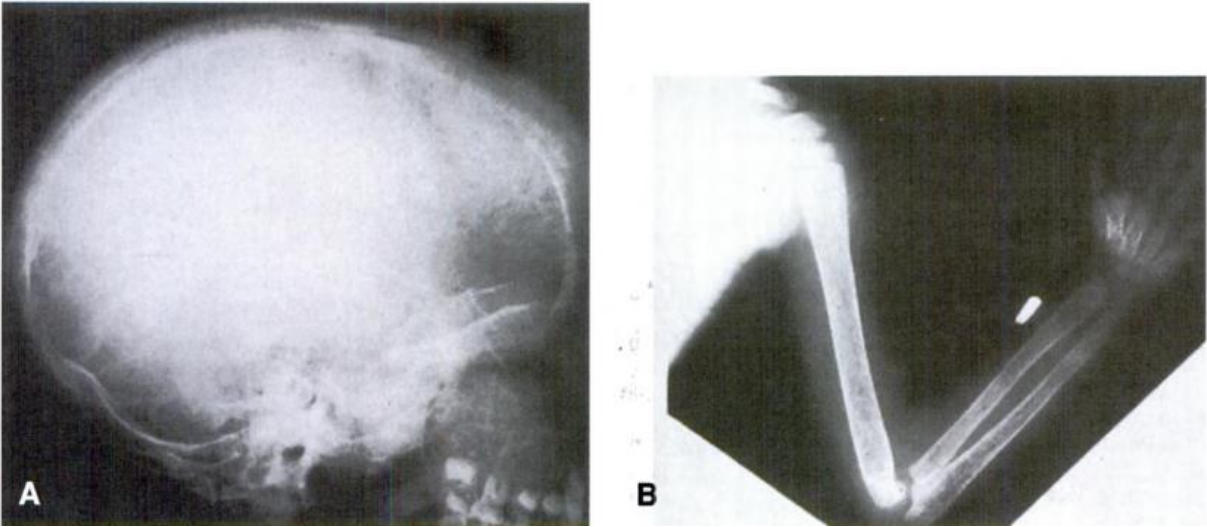


Figura 8. Alteraciones Oseas en las Beta - talasemias (Hoffman et al., 2013, p. 348)



Figura 9. Síndrome alfa-talasemia con retraso mental (Lemes et al., 2009, pp. 123-128)



¡Universidad del Pueblo y para el Pueblo!



