

# Capítulo III. Segunda Parte.

## HEMOGLOBINOPATÍAS.

RECOPIACIÓN DE DATOS DE REVISIONES BIBLIOGRÁFICAS.  
ALGORITMOS DIAGNÓSTICOS DE ESTAS ANEMIAS EN EL  
LABORATORIO DE BIOQUÍMICA, INMUNOLOGÍA Y  
HEMATOLOGÍA.

AUTOMATIZACIÓN DE REGLAS DIAGNÓSTICAS EN LA BASE DE  
DATOS DEL ORDENADOR CENTRAL DEL SERVICIO DE  
ANÁLISIS CLÍNICOS.  
INFORMES HEMATOLÓGICOS.

Autores:

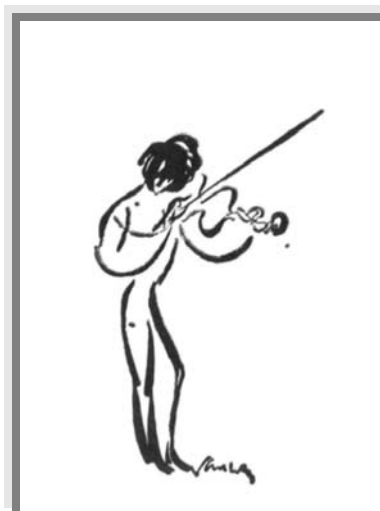
J. I. A. Soler Díaz, I. Ferrer Bolufer, M. Garrido Fernández, R. Pitarch Flors,  
R. Navarro Castelló, J. C. Latorre Martínez, C. Garrido Soriano, I. Balaguer  
Segura, M. C. Torregrosa Esteve, P. Verdú García, G. Climent Vilanova, L.  
Cremades Doménech, M. Palmer Castelló, R. Martínez Turpín.

*Generalitat Valenciana.*

*Hospital "Virgen de los Lirios".*

*Alcoy. Alicante. España.*

<http://www.a14.san.gva.es>



DIRECCIONES ELECTRÓNICAS DE ATLAS DE  
HEMATOLOGÍA.  
SANGRE PERIFÉRICA Y MÉDULA:

- <http://www.hematologyatlas.com/principalpage.htm>
- <http://www.hematologica.pl/MenuEnglish/menuFrame1.htm>
- <http://pathy.med.nagoya-u.ac.jp/atlas/doc/atlas.html>
- <http://www.estafilococo.com.ar/atlashemato.htm>
- Hematología en Internet:  
<http://www.elmedico.net/hemat.html>
- Revista Cubana de Medicina:  
<http://www.infomed.sld.cu/revistas/>
- Hematología. Imágenes:  
<http://www.perinat.org.ar/hematologia1.html>
- Hematología. Direcciones Electrónicas:  
<http://www.webmedicaargentina.com.ar/MATERIAS/hematologia.htm>
- Atlas de Hematología: <http://www-medlib.med.utah.edu/WebPath/HEMEHTML/HEMEIDX.html>
- Manual Merck [en Castellano]:  
<http://www.msd.es/publicaciones/inicio.html>
- Atlas de Citología Hematológica:  
<http://www.udl.es/dept/medicina/citoweb/pregrau/hemato/ppal.htm>

Índice Temático.

Capítulo III.

Segunda Parte.

VI. Síndromes Talasémicos.

a. Síndromes  $\beta$ -Talasémicos.

- i. Alteraciones Moleculares de las Talasemias en España [Hospital La Fe. Valencia. España].
- ii. Consejo Genético. Foro Bioquímico. Argentina.
- iii. Beta – Talasemia. Asociación Española de Hematología y Hemoterapia.

- iv. Efectos de la Consanguinidad en el Rastrillaje para la Talasemia. Foro Bioquímico Argentino.
  - b. Síndromes  $\alpha$ -Talasémicos.
  - c. Diagnóstico y Tratamiento.
  - d. Prevención.
- VII. Variantes Estructurales Talasémicas.
- a. Hemoglobina Lepore.
  - b. Hemoglobina E.
- VIII. Otras Hemoglobinopatías Infrecuentes.
- a. Persistencia Hereditaria de la Hemoglobina Fetal [PHHF].
  - b. Hemoglobinopatías Adquiridas.
- IX. Tratamiento de la Hemosiderosis Transfusional.
- X. Tratamientos Experimentales.
- XI. Crisis Aplásicas e Hipoplásicas en los Pacientes con Hemoglobinopatías.
- XII. Antiguas Reglas Matemáticas para Diferenciar una Ferropenia de un Rasgo Talasémico.
- 

### Capítulo III.

#### Segunda Parte.

### VI. Síndromes Talasémicos.

Los **Síndromes Talasémicos** son **Trastornos Hereditarios** de la **Biosíntesis** de la  **$\alpha$ -Globina** o la  **$\beta$ -Globina**.

La Disponibilidad Reducida de Globina, Disminuye la Producción de Tetrámeros de Hemoglobina, lo que da lugar a la Hipocromia y Microcitosis “desde siempre” [desde las 36 semanas de vida].

Se Produce una **Acumulación Desequilibrada** de **Subunidades  $\alpha$  ó  $\beta$** , porque la **Síntesis de Globinas no afectadas continua a una velocidad normal**.

La Acumulación Desequilibrada de Cadenas Domina el Fenotipo Clínico.

La gravedad clínica varía mucho, dependiendo del grado del trastorno de la síntesis de la Globina afectada, de la síntesis alterada de otras cadenas de Globina y de la herencia simultánea de otros alelos anormales de Globina.

#### a. **Síndromes $\beta$ -Talasémicos.**

Las Mutaciones que producen la Talasemia, pueden Afectar a cualquier paso en la vía de expresión de los Genes de la Globina: Transcripción, Procesamiento del Precursor del ARNm, Traducción y Metabolismo Posterior a la Traducción de la Cadena Polipeptídica de  $\beta$ -Globina.

Las formas más comunes surgen de las mutaciones que alteran el corte y empalme del ARNm precursor o terminan de forma prematura la traducción del ARNm.

**Todas las Formas de  $\beta$ -Talasemia, se Caracterizan por Hipocromia y Microcitosis** [“desde siempre”], debidas a la Menor Cantidad de Tetrámeros de Hemoglobina.

En los **Heterocigotos [Rasgo  $\beta$ -Talasémico]**, ésta es la única anomalía visible, y la Anemia es mínima.

En los **Homocigotos**, la **Síntesis Desequilibrada** de  **$\alpha$ -Globina y  $\beta$ -Globina**, causa la Acumulación de Cadenas  $\alpha$  no emparejadas muy insolubles, que forman Cuerpos de Inclusión Tóxicos que Destruyen en el interior de la Médula Ósea a los Eritroblastos en formación.

Son Pocos, los Proeritroblastos, que Inician la Maduración Eritroide, los que Sobreviven.

Los **Escasos Eritrocitos Supervivientes** son portadores de una carga de **Cuerpos de Inclusión**, que se detecta en el **Bazo**, lo que **Acorta su Supervivencia y Genera una Grave Anemia Hemolítica**.

La Profunda Anemia Resultante, **Estimula la Liberación de Eritropoyetina [EPO]** y una **Hiperplasia Eritroide Compensadora**, pero la **Respuesta de la Médula resulta Saboteada por la Eritropoyesis Ineficaz**.

La Anemia persiste. La Hiperplasia Eritroide, puede hacerse Exuberante y **Producir Tejido Hematopoyético Extracelular** en el **Hígado** y el **Bazo**.

La Expansión Masiva de la Médula Ósea Altera el Crecimiento y el Desarrollo.

Los **Niños** presentan las **"Facies"** Características de **"ardilla"**, por Hiperplasia de la Médula Ósea Maxilar y Abombamiento Frontal, Adelgazamiento y Fractura Patológica de los Huesos Largos y las Vértebras por Invasión Cortical de Elementos Eritroides, y un **Profundo Retraso del Crecimiento**.

La Anemia Hemolítica provoca **Hepato-Esplenomegalia, Úlceras** en las **Piernas**, **Cálculos Biliares** e **Insuficiencia Cardíaca** de **Gasto Elevado**.

El Consumo de los Recursos Calóricos, para el soporte de la Eritropoyesis, lleva a la **Inanición**, la Propensión a las **Infecciones, Disfunción Endocrina** y, en los casos más graves, a la **Muerte** en el transcurso del **Primer Decenio de la Vida**.

Las **Transfusiones Crónicas de Eritrocitos** Mejoran el Suministro de Oxígeno, Suprimen la Eritropoyesis Ineficaz y Prolongan la Vida.

Pero, los Efectos Secundarios Inevitables, en especial la **Sobrecarga de Hierro**, suelen revelarse mortales hacia los 30 años de edad.

**El único Tratamiento curativo, es el Transplante de Médula Ósea en la Niñez.**

La Gravedad es Muy Variable. Son factores moduladores conocidos, los que alivian la carga de Inclusiones de  $\alpha$ -Globina No Emparejada.

Los alelos asociados, con defectos más leves de la síntesis y la herencia simultánea de un rasgo de  $\alpha$ -Talasemia, reducen la gravedad clínica, disminuyendo la acumulación del exceso de  $\alpha$ -Globina.

En las  **$\beta$ -Talasemias** persiste la **Hb Fetal**, en grados diversos.

En las  **$\delta$  -  $\beta$  Talasemias**, la **Hemoglobina Fetal** es  **$\geq 5\%$**  de la Hemoglobina Total.

Los **Genes** de la  **$\gamma$ -Globina** pueden **Reemplazar a las Cadenas  $\beta$** , **Generando Simultáneamente Más Hemoglobina y Disminuyendo la carga de Inclusiones de  $\alpha$ -Globina.**

Para Reflejar esta Heterogeneidad Clínica se emplean los Términos de:

- **$\beta$ -Talasemia Mayor**, y
- **$\beta$ -Talasemia Intermedia.**

Los Pacientes con  **$\beta$ -Talasemia Mayor** Requieren Soporte Transfusional Intensivo, Para Mantenerse con Vida.

Los Pacientes con  **$\beta$ -Talasemia Intermedia** tienen un Fenotipo más Débil y pueden Sobrevivir Sin Transfusión.

Los Términos de:

- **$\beta$ -Talasemia Menor**, y
- **Rasgo  $\beta$ -Talasémico**,

describen los **Heterocigotos Asintomáticos** de  **$\beta$ -Talasemia.**

i. **Alteraciones Moleculares de las Talasemias en España. Revisión de los estudios existentes.**

*M. Pérez Sirvent, I. Moreno Miralles, P. Bolufer Gilabert. Servicio de Hematología. Laboratorio de Biología Molecular [Departamento de Biopatología Clínica]. Hospital Universitario La Fe. Valencia.*

## **β -Talasemia en España.**

En España, la β-Talasemia tiene una distribución muy heterogénea entre las diferentes regiones.

Así, en un estudio efectuado en 1986 por el Grupo de Estudio de Hemoglobinopatías y Talasemias [GEHBTA]<sup>9</sup>, mediante Análisis Hematimétricos [Microcitosis] y de Hemoglobinas [HbA<sub>2</sub>] [Protocolo GEHBTA II] en 25.000 individuos de diferentes regiones de España, se detectó una amplia heterogeneidad en la tasa de prevalencia de esta enfermedad, que oscila, desde la ausencia de la misma en población vasca, hasta el 5% detectado en la isla de Menorca.

El estudio revela que la β-Talasemia no sólo se ciñe al Área Mediterránea, sino que, como observarán posteriormente Calero et al<sup>10</sup> en 1990, su incidencia está relacionada con regiones castigadas por la Malaria, como es el caso de las provincias de Huelva, Cáceres y Badajoz. Pero también está vinculada con movimientos étnicos que explican que se extienda a las zonas de la Península que estuvieron ocupadas por los árabes durante la dominación musulmana [siglos VIII-XV].

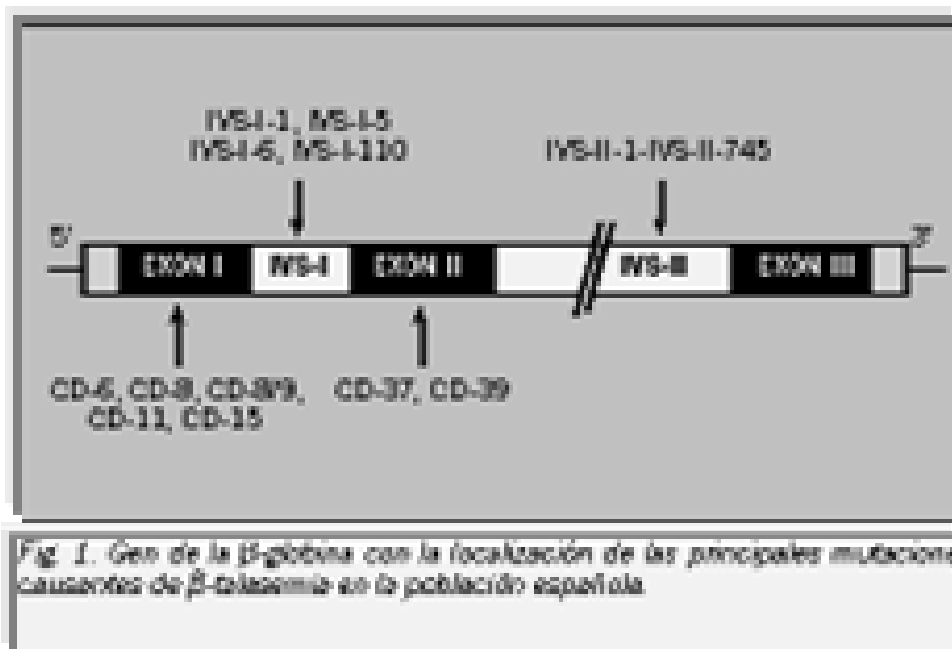
En otros estudios limitados a áreas concretas de la península, como el de Malcorra et al 1993<sup>11</sup>, efectuado mediante análisis de Hemoglobinas A<sub>2</sub> y F en 250 individuos adultos sanos de ambos sexos de las Islas Canarias, se refiere en la población Hindú de origen Shindi la mayor tasa registrada de prevalencia de β-Talasemia con un 10,5%.

Más recientemente, el estudio publicado por Oliva et al 1998<sup>12</sup>, realizado en los últimos 10 años mediante estudio de Hemoglobinas en población escolar de Menorca, refleja una prevalencia de β-Talasemia del 2,67%, que es la mayor tasa descrita hasta el momento en la población española, lo que podría explicarse por la endogamia ocasionada por los escasos movimientos poblacionales de esta isla.

Otros estudios, como el de Martín Núñez et al 1995<sup>13</sup>, efectuado sobre una población de 2.818 escolares de la región del norte de Extremadura, observan una prevalencia de β-Talasemia del 0,53%, y en el de Benito et al 1996<sup>14</sup>, efectuado detectando la presencia de Microcitosis y HbA<sub>2</sub> en 5.780

mujeres embarazadas de diferentes hospitales de la provincia de Huelva, la prevalencia detectada es del 0,81% [47 casos de  $\beta$ -talasemia].

Por consiguiente, si bien tan sólo existe un estudio global que abarque a todo el país<sup>9</sup>, los estudios efectuados en diferentes áreas geográficas vienen a arrojar una prevalencia promedio del 0,4%, lo que supone un Paciente  $\beta$ -Talasémico, por cada 250 habitantes. Esta prevalencia es menor a la detectada en otros países de la cuenca mediterránea<sup>15,16</sup> [Tabla 1] que presentan prevalencias superiores al 2% y llegan a tener valores máximos en las islas de Cerdeña y Chipre y en Grecia, con un 13, un 18 y un 14,3%, respectivamente.



No obstante, es de esperar que en un futuro próximo el mapa de distribución geográfica de la  $\beta$ -Talasemia, sus tasas de prevalencia y el espectro mutacional sufran los impactos de las corrientes migratorias de población africana que España está experimentando en los últimos años. Por esta razón sería conveniente efectuar estudios periódicos, especialmente en aquellas regiones en las que el flujo migratorio sea más intenso.

### **Alteraciones Moleculares de la $\beta$ -Talasemia.**

De las más de 170 alteraciones moleculares descritas causantes de  $\beta$ -Talasemia, dos son, con mucho, las más frecuentes en el Área Mediterránea<sup>17</sup>: la mutación IVS-I-110

[G\* A], que aparece en el 40-60% de las  $\beta$ -Talasemias de los países de la orilla oriental del Mediterráneo, y la mutación CD-39 [C\* T], que se presenta en el 40% de las Talasemias de los países de la ribera occidental<sup>4,18,19</sup> [Tabla 2 y Figura 1].

**TABLA 1**

**Prevalencia de  $\beta$  y  $\alpha$  talasemia en diversos países de la cuenca mediterránea**

País	$\beta$ -talasemia (porcentaje) Pacientes	$\alpha$ -talasemia (porcentaje) Alílos
Grecia	14,3 <sup>20</sup>	-
Italia	2,4-2,7 <sup>21</sup>	2,5 <sup>22</sup>
Cerdeña	13,0 <sup>23,24</sup>	18,0 <sup>25</sup>
Francia	0,7-2,5 <sup>26</sup>	-
Túnez	4,5 <sup>27</sup>	-
Portugal	2,5 <sup>28</sup>	-
Turquía	2,1 <sup>29</sup>	2,2 <sup>30</sup>
Chipre	18,0 <sup>31</sup>	7,0 <sup>32</sup>
Siria	-	1,2 <sup>33</sup>

En España los estudios moleculares de  $\beta$ -Talasemia efectuados en diferentes regiones reflejan que las alteraciones más frecuentes son la mutación CD-39 que se presenta entre el 20 y el 64% de las  $\beta$ -talasemias, e IVS-I-1 [G\*A] [Fig. 1], que en algunas regiones puede representar el 60% de las mismas [Tabla 3]. En las provincias del este de la Península y en las Islas Baleares, la mutación predominante es la CD-39<sup>20-23</sup> que se presenta en el 45% de las  $\beta$ -Talasemias de la Comunidad Valenciana<sup>20</sup> y de Mallorca<sup>22</sup>, llegando a alcanzar el 64% en Barcelona<sup>23</sup>. Por el contrario, en las regiones del oeste de la Península [Extremadura, Huelva y Cáceres]<sup>14,24,25</sup>, la mutación más frecuente es la IVS-I-1, que en el área de la Alta Extremadura<sup>24</sup> llega a alcanzar entre el 40 y el 60%.

En el centro de España<sup>26,27</sup> y en Andalucía Oriental<sup>28</sup> las mutaciones IVS-I-1 y CD-39 tienen una incidencia similar que se sitúa en torno al 30%.

TABLA 2

Distribución de las principales mutaciones de  $\beta$ -talasemia en países mediterráneos

Mutación	Francia <sup>19</sup>	Italia <sup>20</sup>	Italia <sup>21</sup>	Egipto <sup>22</sup>	Chipre <sup>23</sup>	Turquía <sup>24</sup>	Libano <sup>25</sup>	Argelia <sup>26</sup>	Túnez <sup>27</sup>
CD-38	41,9	40,0	36,0	17,0	1,0	2,1	4,0	26,6	19,0
IVS-I-1	10,5	10,5	3,0	13,2	11,7	4,9	-	17,0	1,5
IVS-I-6	8,6	9,8	29,0	7,2	8,7	23,4	-	16,3	20,5
IVS-II-110	26,7	23,0	27,0	42,5	60,9	42,5	60,0	26,7	7,5
IVS-II-1	1,0	-	-	-	0,5	4,0	-	-	-
Otras	12,3	16,7	0,0	20,1	8,2	19,2	32,0	13,5	61,5

Otras mutaciones alcanzan una elevada incidencia en determinadas regiones, como la IVS-I-110 en Andalucía Oriental<sup>28</sup> y Mallorca<sup>22</sup>, con un 26,7 y un 24,4% respectivamente [Tabla 3].

La mutación CD-6 [-A] [Figura 1] tiene su máxima incidencia en Mallorca<sup>22</sup> y en la Comunidad Valenciana<sup>20</sup>, con un 20 y un 18,6%, respectivamente, a las que sigue Barcelona con el 5%<sup>23</sup> [Tabla 3].

En el resto de la Península Ibérica esta mutación se presenta en menos del 1% de las  $\beta$ -Talasemias y no ha llegado a detectarse en Extremadura<sup>24,25</sup>.

La mutación CD-37 [G\* A] [Figura 1] se detectó originalmente en Arabia Saudí<sup>29</sup>, en Egipto<sup>30</sup> [TGG\* TGA] y en China<sup>31</sup> [TGG\* TAG].

Los escasos estudios efectuados en España se han realizado en la Zona del Delta del Ebro<sup>19,32</sup>, en donde se describe por vez primera, en la Comunidad Valenciana<sup>20</sup> y en la población autóctona de la isla de Mallorca<sup>22</sup> [Tabla 3].

En estos estudios se han detectado 32 portadores en la Zona del Delta del Ebro, dos en la Comunidad Valenciana [4,7%] y no se pudo detectar ninguno en la isla de Mallorca. No se conoce la incidencia de esta mutación en el resto de la Península Ibérica por no haberse incluido en los estudios realizados.

Las restantes mutaciones estudiadas, CD-8 [-AA], CD-8/9 [+G], CD-11 [-T], IVS-II-745 [C\* G] e IVS-I-5 [G\* A] [Figura 1], tienen una incidencia muy baja<sup>20,23-25,27,28</sup> [Tabla 3], aunque los últimos datos aportados por el grupo de Villegas et al<sup>33</sup> refieren la mutación CD-8/9, originaria de los indios asiáticos como la tercera mutación más frecuente [un 8,6% de los casos], junto con la IVS-I-6.

No se ha encontrado ningún portador para las mutaciones IVS-II-1 [G\* A] o CD-15 [G\* A] [fig. 1] en los estudios en los que éstas han sido incluidas<sup>14,24,25,27,28</sup> [Tabla 3].

No obstante, a pesar del amplio abanico de mutaciones consideradas, quedan pacientes con  $\beta$ -Talasemia no tipificados molecularmente, y que en algunos estudios llegan a representar el 11%<sup>26,27</sup>. Esto sugiere que debería ampliarse el espectro de mutaciones estudiadas o recurrir, en estos casos, a la secuenciación directa del gen.

### **La $\alpha$ -Talasemia en España.**

Dado que el individuo normal posee 4 genes  $\alpha$ , dos en cada cromosoma [ $\alpha\alpha/\alpha\alpha$ ], se comprenderá que la gravedad de la  $\alpha$ -Talasemia corre paralela al número de genes  $\alpha$  afectados<sup>1</sup>.

Así, la pérdida de un solo gen  $\alpha$  tiene escasas repercusiones hematológicas [VCM, Hb y CHM suelen estar en el límite de la normalidad] considerándose estas formas como *Talasemias Silentes* o *Subsilentes*<sup>34,35</sup>.

La pérdida de dos genes  $\alpha$  [ $-\alpha/-\alpha$  o  $--/\alpha\alpha$ ] ocasiona una clínica moderada que se traduce en un cuadro de anemia microcítica más o menos leve.

La Deleción de 3 genes  $\alpha$  [ $--/-\alpha$ ] causa un cuadro clínico grave conocido como *Enfermedad de la Hemoglobina H* que cursa con Anemia Hemolítica Grave.

Finalmente, la pérdida de los cuatro genes  $\alpha$ , que se conoce como *Síndrome del Hydrops Fetalis*, es incompatible con la vida y ocasiona la muerte del feto.

TABLA 3

Distribución de las alteraciones moleculares de la  $\beta$ -talasemia en diferentes regiones de España

Mutación	Extremadura, Tolosa, Huelva <sup>1</sup>	Madrid <sup>2</sup>	Alicante Extremadura <sup>3</sup>	Costa de España <sup>4</sup>	Andalucía Oriental <sup>5</sup>	Barcelona <sup>6</sup>	Málaga <sup>7</sup>	Comunidad Valenciana <sup>8</sup>	Isla del Ibiza <sup>9</sup>
CS-39	23,0	33,3	20,0	28,1	31,1	64,0	45,9	44,2	5,9
IVS-11	43,7	55,6	60,0	31,3	22,2	3,5	3,06	9,3	0
IVS-1-130	4,4	-	12,3	9,0	26,7	8,5	24,4	4,7	0
IVS-1-6	19,3	5,6	1,5	9,0	4,9	15,5	0	35,3	0
CS-6	0	-	0	0,7	-	0,0	20,4	18,6	0
CS-8	3,0	-	3,1	1,5	-	1,7	-	-	-
CS-29	-	-	1,5	3,7	-	-	-	-	-
CS-11	1,4	-	1,5	-	-	-	0	0	-
IVS-II-745	-	-	0	3,0	2,1	1,7	-	-	0
IVS-1-5	-	-	-	1,5	-	1,5	-	-	-
IVS-II-1	0	0	-	0	0	-	-	-	-
CS-15	-	-	0	-	-	-	-	-	-
CS-37	-	-	0	-	-	-	0	4,7	94,1
No caracterizadas	4,4	5,6	0	11,2	8,9	0	5,12	2,20	-
Total pacientes	60	18	65	131	45	58	98	43	34

La escasa repercusión clínica y hematológica de determinados tipos moleculares de  $\alpha$ -Talasemia dificulta el conocimiento de la prevalencia real de este tipo de Talasemia mediante análisis hematológicos.

Los estudios realizados en España detectando la presencia de Hemoglobina de Bart sobre más de 2.000 muestras de sangre de cordón umbilical arrojaban una prevalencia de  $\alpha$ -Talasemia inferior al 0,5%<sup>36,37</sup>. Sin embargo, cuando se aplican los métodos moleculares en el ADN de sangre de cordón umbilical de recién nacidos, se observa una prevalencia de alelos  $\alpha$ -Talasémicos superior a la descrita con métodos hematológicos, que oscila, según los estudios<sup>38-41</sup>, entre el 1,25 y el 2,2% [Tabla 4].

TABLA 4

**Estudios moleculares de  $\alpha$ -talasemia realizados sobre ADN de sangre de cordón umbilical de recién nacidos sanos**

Alelos talasémicos	Fel <sup>42</sup>	De las Niñas <sup>43</sup>	Vilaga <sup>44</sup>	Vilaga <sup>45</sup>
$\alpha^+$ -talasemia	7	3	9	26
$\alpha^0$ -talasemia	-	-	1	2
Total alelos	312	200	800	1.520
Prevalencia (%)	2,2	1,5	1,25	1,8

**TABLA 5**

**Espectro molecular de  $\alpha$ -talasemia en España**

Alteración molecular	Nieves <sup>39</sup>	Barraché <sup>40</sup>	Villegas <sup>41</sup>
$\alpha^0$	19	28	910
$\alpha^{4.2}$	0	-	16
Deleciones amplias (-)	-	-	113
$\alpha^{3.7}$	0	-	5
$\alpha^{3.7} \alpha^0$ o $\alpha^{4.2} \alpha^{3.7}$	0	-	13
No identificada	11	4	-
<b>Total</b>	<b>30</b>	<b>32</b>	<b>1.057</b>

En un estudio de Fei et al<sup>38</sup>, en el que participaban De Pablos y Villegas, realizado en muestras de diferentes países, encontraron 7 alelos \* con la deleción -<sup>\*3.7</sup> en 156 muestras procedentes de Granada, y Madrid, lo que supone una prevalencia de alelos \*-Talasémicos del 2,2%. Ese mismo año, De las Nieves et al<sup>39</sup>, en un estudio realizado sobre 100 recién nacidos de Granada, detectan 3 alelos \*-Talasémicos con la deleción -<sup>\*3.7</sup>, lo que supone una prevalencia del 1,5%. Villegas et al<sup>40</sup> encuentran 9 alelos -<sup>\*3.7</sup> y un alelo con la deleción --<sup>MED</sup> entre 400 muestras analizadas, lo que arroja una prevalencia de \*-Talasemia del 1,25%. En un estudio posterior de esta misma autora<sup>41</sup> realizado en 1995 sobre 760 recién nacidos de la región de Madrid, encontraba 24 alelos con la deleción -<sup>\*3.7</sup>, dos con la deleción -<sup>\*4.2</sup> y 2 alelos con el genotipo  $\alpha^0$ , lo que supone una prevalencia de alteraciones moleculares de la \*-Talasemia del 1,8%.

Los resultados obtenidos reflejan que la prevalencia de \*-Talasemia en España detectada mediante procedimientos moleculares es similar a la encontrada en los países o comarcas de la cuenca mediterránea [Tabla 1]. Así, en Italia<sup>42</sup>, en un estudio realizado sobre 100 muestras de sangre de cordón umbilical se detecta una prevalencia de alelos \*-Talasémicos del 2,5%, y en los estudios efectuados en Sicilia y Turquía<sup>38</sup> se observan prevalencias del 1,2 y del 2,2%, respectivamente. No obstante, existen otras regiones como las islas de Chipre<sup>43</sup> o Cerdeña<sup>38,43</sup>, donde las tasas de prevalencia de \*-Talasemia alcanzan las cotas más elevadas, con el 7 y el 18%, respectivamente.

**Incidencia de los Diferentes Tipos Moleculares.**

### **Deleciones de un solo Gen $\alpha$ : $\alpha$ + o $\alpha$ 2-Talasemia.**

La deleción  $-\alpha^{3.7}$  es la alteración molecular más frecuente en las  $\alpha$ -Talasemias. Supone la desaparición de un fragmento de 3,7 kb que elimina parte del gen  $\alpha$ 2 y del gen  $\alpha$ 1, dejando tan sólo un gen  $\alpha$  híbrido [ $\alpha$ 2/1]<sup>44,45</sup>. Esta alteración viene a representar más del 85% de los casos de  $\alpha$ -Talasemia<sup>20,40,46,47</sup> [Tablas 4 y 5] y es, en algunos estudios, la única alteración molecular encontrada<sup>38,39,48</sup>. Mucha menor frecuencia tiene la deleción  $-\alpha^{4.2}$ , propia de los países del Sudeste Asiático, que supone la pérdida de un fragmento de 4,7 kb que afecta al gen  $\alpha$ 2, y que en España es más bien anecdótica. También se ha descrito una familia que presentaba la deleción  $-\alpha^{3.5}$ , que al igual que las precedentes supone la pérdida de un fragmento de ADN de 3,5 kb que implica al gen  $\alpha$ 1<sup>46</sup>.

### **Mutaciones No Delecionales que Afectan a un solo Gen $\alpha$ .**

También se han descrito mutaciones causantes de  $\alpha$ -Talasemia en las que no se han encontrado deleciones amplias que supongan la desaparición de alguno de los genes  $\alpha$ , sino tan sólo mutaciones puntuales o deleciones que afectan a muy pocos nucleótidos y que causan la inactivación del gen  $\alpha$  afectado. En los estudios realizados en España se ha encontrado que estas mutaciones se presentan en tan sólo el 1,5-2% de las  $\alpha$ -Talasemias<sup>46,49</sup> [Tabla 5]. Las más frecuentes son la mutación en el codón de inicio de los genes  $\alpha$ 1 o  $\alpha$ 2 y la deleción de los cinco primeros nucleótidos del intrón I del gen  $\alpha$ 2, denominadas  $\alpha\alpha^{Nco}$  o  $\alpha^{Nco}\alpha$  y  $\alpha^{Hph}\alpha$ , respectivamente, en alusión a las enzimas de restricción NcoI y HphI empleadas en su detección.

Otra de las mutaciones no delecionales encontradas en España es la denominada *Hb Lleida*<sup>50</sup>, que consiste en la deleción de 12 pares de bases en el exón 3 del gen  $\alpha$ 2, o la deleción de 13 pares de bases en el segundo exón del gen  $\alpha$ 1<sup>51</sup>.

Las mutaciones no delecionales y las deleciones de un solo gen  $\alpha$ , en su forma heterocigota, al suponer tan sólo la inactivación de un gen  $\alpha$ , no tienen repercusión clínica, de ahí que se les considere *Talasemias Silentes*<sup>34,35</sup>. No obstante, tienen interés para el consejo genético, ya que cuando estas alteraciones se combinan con las causantes de  $\alpha^0$ -Talasemia pueden implicar la agravación del cuadro clínico, ocasionando la enfermedad de la hemoglobina H.

## **Deleciones amplias de los dos genes $\alpha$ : $\alpha^0$ o $\alpha^1$ -Talasemia.**

En el estudio llevado a cabo por Villegas et al<sup>46</sup> sobre un total de 1.057  $\alpha$ -Talasemias españolas, se encuentran 113 individuos con  $\alpha^0$  Talasemia [--/\*\* o --/-\*] lo que representaría un 10% de las  $\alpha$ -Talasemias [Tabla 5]. No obstante, pudiera ser que este porcentaje estuviera falsamente elevado porque esta autora suele recibir muestras de pacientes procedentes de toda España para estudio de grandes deleciones de los genes  $\alpha$ .

Entre las deleciones que producen  $\alpha^0$ -Talasemia detectadas en España se han descrito algunas propias de la población española como las deleciones --<sup>SPAN</sup> [de 11 kb]<sup>46,52,53</sup>, --<sup>MA</sup> [de 22 kb]<sup>41,46,54</sup>, --<sup>CI</sup> [de 27 kb]<sup>55</sup>, --<sup>CANT</sup> [de 14 kb]<sup>46,56</sup> y --<sup>BR</sup> [que elimina más de 100 kb, prácticamente todo el agrupamiento de genes  $\alpha$ ]<sup>46,52</sup>. También se han descrito alteraciones moleculares comunes en los países situados en las riberas del Mediterráneo, como las deleciones --<sup>MED</sup> [de 17,4 kb]<sup>40,46,53</sup>, la deleción --<sup>CAL</sup> [de 32 kb]<sup>46,57</sup> o la deleción --<sup>SEA</sup> [de 20 kb] descrita en poblaciones asiáticas<sup>46,53</sup>.

Además de éstas, en algunas familias aisladas Villegas et al<sup>46,47</sup> han descrito truncamientos que afectan al telómero del cromosoma 16 y alteraciones que producen el síndrome del ATRA-16.

La frecuencia de las mutaciones delecionales amplias está siendo muy controvertida. Así, según algunos estudios<sup>40,53</sup>, la deleción más común encontrada es la --<sup>MED</sup>, pero en los estudios realizados por Sánchez et al<sup>46</sup> sobre 1.057 casos de  $\alpha$ -talasemia, la alteración más frecuente es la --<sup>BR</sup>, que afecta a un fragmento de más de 100 kb incluyendo a ambos genes  $\alpha$  y los genes  $\beta$ , que se detectó inicialmente en 7 familias [27 pacientes] [5%]<sup>47</sup> y que actualmente se han incrementado a 15 familias<sup>46</sup>.

Por tanto, la escasez de estudios realizados en muestras poblacionales hace difícil conocer la prevalencia real de las  $\alpha^0$  Talasemias en España, ya que la mayoría de los casos descritos son estudios familiares recogidos en las series de Villegas et al<sup>46</sup> y de Sánchez et al<sup>47</sup>.

### **\* $\beta$ -Talasemia en España.**

La  $\alpha$ -Talasemia y la PHHF son raras alteraciones que se presentan con una distribución más o menos mundial<sup>1,8</sup>. Aunque se han estudiado ampliamente por ser un modelo de

estudio del sistema de regulación de genes en el individuo adulto [en estas alteraciones se mantiene la síntesis de cadenas de  $\alpha$ -globina que participan en la HbF y que en el individuo normal deja de producirse en el momento del nacimiento], no se conocen estudios de la prevalencia en la población general.

La  $\alpha$ -Talasemia está causada por deleciones de más de 10 kb, que afectan a los genes  $\alpha$  y  $\beta$  [ $\alpha\beta^0$ -Talasemia], pudiendo afectar también al gen A $\alpha$  [A $\alpha\alpha\beta^0$ -Talasemia]<sup>1,8</sup>.

En la PHHF las alteraciones más comunes son deleciones [20-70kb] de los genes  $\alpha$  y  $\beta$  [ $\alpha\beta^0$  PHHF], teniendo menor frecuencia las mutaciones puntuales en el promotor del gen  $\alpha$  y otras alteraciones [todavía no tipificadas] con persistencia de HbF que segregan de manera independiente del complejo de genes  $\beta$ <sup>1</sup>.

De los diferentes tipos descritos, la [ $\alpha\beta$ ]<sup>0</sup>-Talasemia es más frecuente en el área mediterránea<sup>1</sup>, y en España en particular, se conoce como una alteración relativamente frecuente<sup>58</sup>, aunque no existan estudios poblacionales. En el estudio del GEHBTA de 1986<sup>9</sup> se señalaba que la  $\alpha$ -Talasemia en España presenta incidencias variables de una región a otra, con las cifras más elevadas detectadas en la zona de Levante, en la que se conoce la existencia de numerosos casos de  $\alpha$ -Talasemia referidos por el grupo de Vayá et al<sup>59</sup> y Gimferrer al<sup>60</sup>. Existen también estudios posteriores en los que se han detectado numerosos casos de  $\alpha$ -Talasemia en diferentes regiones de España<sup>10</sup>. Según datos obtenidos en un estudio poblacional de Talasemias en la Comunidad Valenciana [datos no publicados] mediante el estudio de Hemograma y dosificaciones de HbA<sub>2</sub> y F en donantes de sangre sanos de la Comunidad, encontramos una prevalencia de  $\alpha$ -Talasemia del 0,09%.

### **Alteraciones Moleculares de la $\alpha$ -Talasemia.**

En España la única alteración descrita hasta el momento es la deleción Spanish<sup>20,22,58,61</sup> que se detecta en más del 94% de los casos de  $\alpha$ -Talasemia y que consiste en la deleción de 114 kb del agrupamiento de genes  $\beta$  que origina la desaparición de los genes  $\alpha$  y  $\beta$ , y se extiende unas 100 kb hacia el extremo 3' del agrupamiento<sup>62</sup>.

En cuanto a las alteraciones moleculares detectadas en el área mediterránea se han descrito varios tipos<sup>1</sup>: [ $\alpha\beta$ ]<sup>0</sup>-Talasemia Sicilian [de 12 kb], Macedonian [de 25 kb], Spanish

[de 114 kb], Italian [de 12 kb], PHHF Italian [IV] [de 45 kb] y mutaciones puntuales [Cerdeña y Griega].

### **Conclusiones.**

Los estudios indican que la prevalencia de Talasemia en España es la más baja de los países de la cuenca mediterránea, detectándose un caso de  $\beta$ -Talasemia y entre 8 y 10 de  $\alpha$ -Talasemia por cada 250 habitantes. En cuanto a la  $\alpha\beta$ -Talasemia, a pesar de ser conocida como una alteración propia del mediterráneo, y de existir estudios con series largas de  $\alpha\beta$ -Talasemia<sup>59,60</sup>, no existe, sin embargo ningún estudio poblacional que permita establecer su prevalencia en España.

El patrón molecular de las  $\beta$ -Talasemias se ha realizado a partir de series cortas que han permitido conocer el diferente espectro molecular de distintas áreas geográficas, siendo la mutación CD-39 la predominante en la vertiente mediterránea, mientras que en el centro o sudoeste de la Península la mutación predominante es la IVS-I-1. Existe también una distribución geográficamente heterogénea para otras mutaciones como la CD-37 y la CD-6, que se dan con elevada frecuencia en la zona del delta del Ebro y en Valencia y Mallorca.

En el caso de las  $\alpha$ -Talasemias, la alteración más común es la delección  $\alpha$ -<sup>3,7</sup>, que representa más del 85% de las alteraciones detectadas. El resto de mutaciones de ambos genes  $\alpha$ , delecionales y no delecionales, representan el 15% restante. Resulta difícil conocer, dentro del grupo de las grandes deleciones, cuáles son las más frecuentes, así como el porcentaje de alteraciones que permanecen sin caracterizar. Pese a la existencia de amplios estudios sobre la  $\alpha$ -Talasemia, la falta de rigor en la realización del muestreo hace dudar que con dichos datos se pueda establecer qué deleciones son las más frecuentes en la población española.

### **Agradecimiento.**

Agradecemos la colaboración de la Dra. M. A. Dasí Carpio por su aportación al desarrollo de la presente revisión.

Esta revisión ha sido promovida gracias a la Ayuda Especial AE99-47 concedida por la Conselleria de Cultura,

Educació i Ciència [Generalitat Valenciana] a la Dra. M. A. Dasí Carpio para el desarrollo del proyecto «Estudio molecular de las Talasemias en la Comunidad Valenciana».

**Referencias Bibliográficas:**

<http://db.doyma.es/cgi-bin/wdbcgi.exe/doyma/mrevista.fulltext?pidet=8726>

ii. **Consejo Genético.**

Dr. Raúl Espejo.

[http://orbita.starmedia.com/~forobiog/art\\_talasemias.html](http://orbita.starmedia.com/~forobiog/art_talasemias.html)  
[dr\\_espejo@hotmail.com](mailto:dr_espejo@hotmail.com)

FORO BIOQUÍMICO. ARGENTINA.

## 1. ¿QUÉ ES LA TALASEMIA?

Para entender qué es la Talasemia primero debe conocer algunos conceptos sobre la sangre y la anemia.

En la Sangre se encuentran numerosos glóbulos rojos o Hematíes. Cada Hematíe vive aproximadamente cuatro meses, tras los cuales es eliminado. Continuamente estamos produciendo nuevos Hematíes que reponen a los que se destruyen.

Los Hematíes contienen una sustancia de color rojo llamada Hemoglobina. La Hemoglobina tiene la función de Transportar Oxígeno desde los Pulmones a todos los Tejidos del Organismo.

Algunas personas tienen una Disminución de la Cantidad de Hemoglobina en su Sangre. A este trastorno se le denomina **Anemia**, y puede estar producida por numerosas causas.

La **Talasemia** consiste en una Anomalía de la Hemoglobina. Debido a un Trastorno Genético se produce un Déficit de Producción de un Componente de esta Molécula [Cadena de Globina].

## 2. ALGUNOS CONCEPTOS SOBRE LA TALASEMIA MENOR O RASGO TALASEMICO.

Las personas portadoras de **Talasemia Menor**, también llamada Rasgo Talasémico, No Presentan Manifestaciones Clínicas, por lo que **No deben Considerarse Enfermos**. Son personas absolutamente saludables y normales, aunque en ocasiones pueden tener una Ligera Anemia que se pone de manifiesto al realizar un Análisis.

La mayoría de personas que presentan Talasemia Menor no saben que son Portadores.

En ocasiones se detecta al realizar una analítica por otro motivo. Los glóbulos rojos de los Portadores del Rasgo Talasémico, son más pequeños de lo normal. A veces esta anomalía puede interpretarse como un Déficit de Hierro, ya que las personas con carencia de Hierro también pueden tener unos Hematíes más pequeños. Para confirmar el diagnóstico de Talasemia se debe realizar una analítica especial. Los portadores de Talasemia presentan también un **Ligero Aumento** de una Clase de Hemoglobina llamada "**Hemoglobina A2**".

Debido a la posible confusión de la Talasemia con un Déficit de Hierro, es importante que conserve los resultados de los análisis de sangre practicados con el fin de facilitar el trabajo a los médicos que le puedan atender.

La **Talasemia Menor está Presente "desde el nacimiento"**, Permanece Durante Toda la Vida y puede Transmitirse de los Padres a los Hijos.

Es decir, es un Trastorno Hereditario.

Aunque usted es una persona absolutamente sana, debe tener en cuenta el Carácter Hereditario de esta Anomalía, tal como le exponemos a continuación:

- Sí su pareja [presente o futura] **no es portadora de Talasemia, no hay peligro**. Sin embargo, **sus hijos pueden ser Portadores al igual que usted**. Es interesante que sus hijos se realicen un análisis de sangre para averiguar si son también portadores de Talasemia.

- Sí usted y su pareja son, **ambos**, portadores de Talasemia Menor, existe un **Peligro para sus Futuros Hijos: Podrían Heredar la Forma Mayor de Talasemia**. Este peligro se puede evitar Planificando su Familia Cuidadosamente con la ayuda de un médico, a través del Consejo Genético. En algunos casos se puede realizar un Diagnóstico Prenatal, para Conocer si el Feto es Portador de la Forma Mayor de Talasemia.

Sobre este aspecto le facilitamos mas información en el apartado VI de este folleto: "**COMO SE TRANSMITE LA TALASEMIA DE PADRES A HIJOS**".

### **3. DISTRIBUCION GEOGRAFICA Y FRECUENCIA.**

La Talasemia se encuentra en muchos países del mundo, aunque su distribución es irregular. Es especialmente frecuente en la Cuenca Mediterránea, China y Sudeste Asiático.

En España, la Talasemia Menor es relativamente frecuente, especialmente en algunas Zonas del Litoral Mediterráneo.

La Talasemia Mayor es infrecuente. La mayor probabilidad de aparición de este trastorno se produce cuando ambos miembros de la pareja son portadores de Talasemia.

Este es un motivo suficientemente importante para que Interese Conocer si una Persona es Portadora de Talasemia.

### **4. MANIFESTACIONES DE LA TALASEMIA MENOR O RASGO TALASEMICO.**

Desde el punto de vista de las Manifestaciones Clínicas, existen Dos Clases de Talasemia:

- **Talasemia Menor:** las personas con Talasemia Menor No Suelen tener Manifestaciones Clínicas a Causa de esta Anomalía. Pueden presentar una Ligera Disminución de la Concentración "Normal" de Hemoglobina que no da lugar a ningún síntoma.
- **Talasemia Mayor:** es una Enfermedad Grave que se Manifiesta durante los Primeros Meses de Vida. Los niños con Talasemia Mayor no pueden fabricar suficiente Hemoglobina. Necesitan frecuentes Transfusiones Sanguíneas, tratamiento médico y en ocasiones pueden ser tratados mediante un Transplante de Médula Ósea. Aproximadamente, nacen cada año, 100.000 niños con Talasemia Mayor en el mundo.
- **Talasemia Intermedia:** presentan Sintomatología Clínica y Requieren Transfusiones de Sangre durante alguna época de su vida, aunque sus manifestaciones no son tan graves como en los pacientes afectados de la Forma Mayor de la enfermedad.

## 5. RESPUESTAS BREVES A PREGUNTAS BASICAS SOBRE LA TALASEMIA MENOR.

- El Portador de Talasemia Menor, ¿es un Enfermo?  
*No, por lo cual no es necesario realizar ningún tratamiento médico.*
- ¿El Portador de Talasemia, es Más Susceptible a Padecer Otras Enfermedades?  
*No.*
- ¿El Portador de Talasemia, tiene Manifestaciones Físicas o Psíquicas por este trastorno?  
*No.*
- ¿La Talasemia, Puede Afectarle en el tipo de Trabajo que usted realiza?  
*No.*

- **¿Puede Algún Tratamiento Modificar la Talasemia Menor?**  
*No. Si usted ha nacido siendo portador de Talasemia lo será durante toda su vida.*
- **¿Cómo Puede Saber sí es Portador de Talasemia?**  
*Se debe practicar un Análisis de Sangre. Su médico lo podrá saber al conocer el Volumen de sus Glóbulos Rojos y Determinando la Concentración de Hemoglobina A2 y Fetal en su Sangre.*
- **¿Qué Importancia Tiene Conocer si una Persona es Portadora de Talasemia?**
  - *Es importante conocerlo porque en determinados casos [unión de dos personas con Rasgo Talasémico] las personas portadoras de Talasemia pueden tener Hijos Afectados de Talasemia mayor, que sí es una Enfermedad.*
  - *Para obtener mas información acerca de la posibilidad de transmisión de Talasemia mayor, consultar los apartados VI y IX de este folleto.*
- **El Rasgo Talasémico, ¿Se Puede Transformar en Talasemia Mayor?**  
*No.*

## **6. COMO SE TRANSMITE LA TALASEMIA DE PADRES A HIJOS.**

Vamos a Considerar Tres Clases de Parejas:

- **Sí el padre y la madre No son Portadores de Talasemia, No se puede transmitir la Talasemia a los hijos.** Todos los hijos tendrán la sangre normal.
- **Sí sólo uno de los miembros de la pareja es Portador de Talasemia Menor,** cada uno de

los hijos tendrá una probabilidad del 50% de heredar la Talasemia Menor. Ninguno de los hijos tendrá Talasemia Mayor.

**Las personas con Rasgo Talasémico son completamente normales.** Por este motivo, la Talasemia Menor puede transmitirse a través de muchas generaciones sin que nadie se entere de que esta anomalía está presente en la familia.

- En el caso de que **el padre y la madre, o ambos**, sean **Portadores de Talasemia Menor, los Hijos de la Pareja:**
  - pueden ser **Portadores de Talasemia Menor,**
  - pueden **Tener la Sangre Completamente Normal,**
  - pueden **Tener Talasemia Mayor.**

**Para cada embarazo,** Existe una Probabilidad:

- del **25%**, de que el **Hij@** tenga la **Sangre Normal,**
- un **50%**, de que el **Hij@** sea **Portador de Talasemia Menor,** y
- un **25%**, de que el **Hij@** tenga **Talasemia Mayor.**

- La Probabilidad de que uno de los Hij@s esté Afectado de Talasemia Mayor sigue siendo del 25% para cada embarazo, incluso si ha tenido ya un Hij@ con Talasemia Mayor.

## **7. ASOCIACION DE TALASEMIA Y OTRAS HEMOGLOBINOPATIAS.**

Además de las Talasemias, existen muchas Otras Clases de Hemoglobinopatías.

Las Más Frecuentes, especialmente en determinados grupos raciales, son las siguientes:

- **Hemoglobina S.**
- **Hemoglobina C.**
- **Hemoglobina E.**

**Sí un portador de Talasemia Menor, tiene hijos con un Portador de alguna de estas Hemoglobinopatías, existe el riesgo de que alguno de los hijos pueda tener una Anemia grave, parecida a la Talasemia Mayor.**

Por lo tanto, es siempre necesario que un Portador[a] de Talasemia Menor, Conozca si su Pareja es Portador de Talasemia o de cualquier Otra Hemoglobinopatía cuando Planifica tener Descendencia.

## **8. TRATAMIENTO: MEDICAMENTOS Y TALASEMIA.**

Como ya se ha expuesto anteriormente, **No existe ningún Tratamiento que permita modificar la condición de Portador de Talasemia.**

La Talasemia Menor No produce Manifestaciones Clínicas, por lo que no es necesario ni conveniente efectuar ningún tipo de Tratamiento.

Por otra parte, las alteraciones analíticas de la Talasemia pueden dar lugar a la confusión con un Déficit de hierro, ya que en ambos trastornos el volumen de los glóbulos rojos es inferior al normal.

Mientras los Pacientes que presentan Déficit de Hierro necesitan un Tratamiento con Hierro [además de averiguar la causa del Déficit], en el caso de los Portadores de Talasemia este tratamiento es inefectivo y perjudicial.

No obstante, en determinadas circunstancias, los Portadores de Talasemia necesitan ser tratados con Hierro.

Un Portador de Talasemia puede presentar, además, un Déficit de Hierro.

En estos casos, es difícil diagnosticar al Portador de Talasemia, ya que la HbA2 se reduce, proporcionalmente, en un 50%, aproximadamente, dando resultados normales [Falsos Negativos].

Sólo los podremos diagnosticar cuando se haya solucionado la Ferropenia, y por supuesto, la causa que la produce.

La única forma de conocer si un Portador de Talasemia necesita Hierro, es mediante la realización de un Análisis de Sangre [Niveles séricos de Ferritina, Transferrina, Hierro, % Saturación de la Transferrina por el Hierro, Receptor Soluble de la Transferrina], que permita al médico conocer la cantidad de Hierro en su sangre.

Sí no se realiza esta prueba, su médico puede pensar que usted tiene Carencia de Hierro, simplemente porque sus Glóbulos Rojos son más pequeños de lo normal [Microcitosis] y tiene una Ligera Anemia, y podría recomendarle Suplementos de Hierro cuando realmente no los necesita.

Esto no le beneficiará y a la larga puede ser peligroso.

## **9. ¿QUÉ ES LA TALASEMIA MAYOR, CÓMO SE TRATA Y CÓMO SE PREVIENE?**

La Talasemia Mayor es una Anemia Hereditaria Grave.

Los Pacientes Afectados con esta Anomalía No Pueden Fabricar Suficientes Glóbulos Rojos y Requieren Frecuentes Transfusiones de Sangre.

La Enfermedad se Manifiesta durante los primeros meses de vida, habitualmente entre el tercer y octavo mes. Estos

Pacientes presentan Palidez, Alteraciones del Sueño, Rechazo de los Alimentos y Vómitos.

Esta Enfermedad se trata mediante la Transfusión de Glóbulos Rojos, con una Periodicidad generalmente Mensual y Durante Toda la Vida del Paciente.

Debido a este Tratamiento, se produce una **Sobrecarga de Hierro** que se Acumula en diversas partes del Organismo, como el Hígado, Corazón y también en Otros Tejidos, provocando Lesiones.

Para Prevenir la Sobrecarga de Hierro y el Daño que Produce su Acúmulo en los Tejidos, es preciso Administrar un medicamento llamado Desferoxamina, el cual Permite Eliminar el Exceso de Hierro.

La Administración de este medicamento debe hacerse por Vía Subcutánea, generalmente durante las Noches, utilizando un instrumento denominado Bomba de Perfusión.

Actualmente algunos Pacientes pueden también ser Tratados, e incluso Curados, mediante un Transplante de Médula Ósea.

**La mejor prevención consiste en el Consejo Genético**, el cual debe realizarse cuando Alguno de los Miembros de la Pareja es Portador de Talasemia.

En determinadas situaciones se puede realizar el Diagnóstico Prenatal, es decir, cuando el embarazo está en curso, con el fin de conocer si el Feto se encuentra Afectado de Talasemia Mayor.

### **iii. Beta Talasemia. Asociación Española de Hematología y Hemoterapia.**

[http://www.aehh.org/para\\_paciente/beta.pdf](http://www.aehh.org/para_paciente/beta.pdf)

### **IV. Efectos de la Consanguinidad en el Rastrillaje para la Talasemia. Antonio Cao, M.D. Renzo Galanello, M.D.**

Foro Bioquímico Argentino.  
[http://orbita.starmedia.com/~forobioq/art\\_talasemias.html](http://orbita.starmedia.com/~forobioq/art_talasemias.html)

## b. Síndromes $\alpha$ -Talasémicos.

Las cuatro  $\alpha$ -Talasemias clásicas, más frecuentes en Asiáticos, son:

- El **Rasgo  $\alpha$ -2 Talasémico**, en el que existe una delección de uno de los cuatro loci de la  $\alpha$ -Globina,
- El **Rasgo de  $\alpha$ -1 Talasemia**, en el que existen pérdidas en dos loci,
- La **Enfermedad por HbH**, en la que tres loci presentan pérdida, y
- La **Hidropesía Fetal con Hb Bart**, en la que la pérdida afecta a los cuatro loci.

También existen Formas de  $\alpha$ -Talasemia, sin pérdida.

El **Rasgo de  $\alpha$ -2 Talasemia**, es un Estado Asintomático de Portador Silente.

El **Rasgo de  $\alpha$ -1 Talasemia**, se parece a la  $\beta$ -Talasemia Menor.

Los Descendientes, Doble Heterocigotos para la  **$\alpha$ -1 Talasemia** y la  **$\alpha$ -2 Talasemia**, presentan un Fenotipo Más Grave, que se conoce como **enfermedad por HbH**.

El Carácter Heterocigoto, para una pérdida que elimina los dos genes del mismo cromosoma [pérdida *cis*], es frecuente en las personas asiáticas y mediterráneas. al igual que la Homocigosidad para la  $\alpha$ -2 Talasemia [pérdida *trans*].

Ambas producen Hipocromía y Microcitosis asintomáticas.

En la **Enfermedad por HbH**, sólo se produce entre un 25% y un 30% de la HbA normal.

Los fetos, acumulan algunas cadenas  $\beta$  no emparejadas.

En los adultos, las cadenas  $\beta$  no emparejadas se acumulan y son lo suficientemente solubles como para formar tetrámeros  $\beta_4$ , denominados HbH.

La HbH, forma pocas Inclusiones en los Eritroblastos, pero sí que Precipita en los Eritrocitos circulantes.

Los Pacientes con la Enfermedad por HbH, padecen una Talasemia Intermedia caracterizada por una Anemia Hemolítica Moderadamente Intensa, con una Eritropoyesis Ineficaz más leve.

Es Frecuente la Supervivencia hasta la Edad Adulta Media, Sin Transfusiones.

El Estado Homocigoto para la pérdida *cis* de la  $\alpha$ -1 Talasemia [**Hidropesía Fetal**], provoca una Ausencia Total de Síntesis de  $\alpha$ -Globina.

No se produce Hemoglobina fisiológicamente útil, pasado el periodo embrionario.

El **Exceso de  $\gamma$ -Globina**, forma **Tetrámeros  $\gamma_4$** , denominados **Hb Bart** [ $\gamma_4$ ], de una Extraordinaria Afinidad por el Oxígeno.

Prácticamente, No Suministra O<sub>2</sub> a los Tejidos Fetales, provocando Asfixia, Edema Tisular [Hidropesía Fetal], Insuficiencia Cardíaca Congestiva y Muerte Intrauterina.

El **Rasgo  $\alpha$ -2 Talasémico es frecuente** [15 - 20%] en las **Personas de Ascendencia Africana**.

Sin embargo, nunca se ve la pérdida de *cis* de  $\alpha$ -1 Talasemia.

Por tanto, la  $\alpha$ -2 Talasemia y la forma *trans* de la  $\alpha$ -1 Talasemia son muy frecuentes, pero la Enfermedad por HbH y la Hidropesía Fetal, no se encuentran casi nunca.

### c. Diagnóstico y Tratamiento.

El **Diagnóstico de la  $\beta$ -Talasemia Mayor**, se realiza con mayor facilidad durante la niñez, basándose en:

- una Anemia Importante que se acompaña de Hepato–Esplenomegalia,
- Intensa Microcitosis,
- un Frotis de Sangre Periférica característico, y
- Concentraciones Elevadas de HbF, HbA2, o ambas.

Muchos Pacientes, requieren Hipertransfusión Crónica, para mantener un Hematocrito de al menos un 27 al 30%, de modo que se Suprima la Eritropoyesis.

Se precisa Esplenectomía cuando las necesidades anuales de Transfusión [Volumen de Eritrocitos, por kg de peso corporal y año] aumentan más del 50%.

Pueden **resultar útiles los Suplementos de Ácido Fólico.**

Se recomienda la **Vacunación contra el Neumococo**, para no anticipar una posible Esplenectomía, al igual que una **Vigilancia** estrecha de las **Infecciones**, las **Úlceras** en las **Piernas** y la **Patología de la Vía Biliar.**

Es Necesaria una Valoración Endocrinológica Temprana buscando la **Intolerancia a la Glucosa**, **Disfunción Tiroidea** y **Retraso Puberal** o de los **Caracteres Sexuales Secundarios.**

Muchos Pacientes presentan **Carencias Endocrinas**, como **Consecuencia de la Sobrecarga de Hierro.**

Los Pacientes con  **$\beta$ -Talasemia Intermedia**, presentan estigmas semejantes, pero Pueden Vivir Sin Hipertransfusiones Crónicas.

El Tratamiento es Especialmente Problemático, Debido a que Pueden Agravar la Anemia, Varios Factores, entre los que se encuentran:

- las Infecciones,
- el comienzo de la Pubertad, y
- la presencia de Esplenomegalia e Hiperesplenismo.

Algunos Pacientes, pueden beneficiarse en última instancia de la Esplenectomía.

La Eritrona Aumentada, puede Producir una Absorción Excesiva de Hierro del Alimento y Hemosiderosis, aún sin Transfusión.

La  **$\beta$ -Talasemia Menor** [es decir, Rasgo Talasémico] suele Manifestarse con:

- profunda Microcitosis e Hipocromía con Dianocitos,
- pero sólo presentará una Anemia Mínima o Leve, caso de que la presente.
- El VCM, rara vez supera 75 fL.
- El Hematocrito, pocas veces es menor de 30 a 35%.

Generalmente, la Electroforesis de la Hemoglobina revela:

- Un **Aumento de HbA2** [3.5 a 7.5%].

Pero algunas Formas, se acompañan de:

- **HbA2 Normal y Aumento de HbF,**
- o, de **Ambas Elevadas.**

El "Tratamiento", consiste fundamentalmente en:

- el **Consejo Genético,**
- el **Estudio Familiar,** y
- la **Educación del Paciente en esta Materia.**

Se debe Advertir a los Pacientes con **Rasgo  $\beta$ -Talasémico**, que su Cuadro Hematológico puede Parecerse al de una Ferropenia y que puede Diagnosticarse Erróneamente.

Deben Evitarse los Suplementos Sistemáticos de Hierro, sabiendo que puede producirse una Ferropenia que precise Hierro, igual que en otras personas, durante el Embarazo o como consecuencia de una Hemorragia Crónica, etc.

Las persona con **Rasgo  $\alpha$ -Talasémico**, suelen tener:

- Hipocromía ligera y Microcitosis,
- Habitualmente, Sin Anemia.
- Las **Concentraciones** de **HbA2** y **HbF**, son **Normales.**

Las Persona Afectadas, Sólo Requieren **Consejo Genético.**

La **Enfermedad por HbH**, se parece a la  **$\beta$ -Talasemia Intermedia**, con la Complicación Añadida, de que la Molécula de HbH se comporta como una Hemoglobina Moderadamente Inestable.

A los Pacientes con Enfermedad por HbH se les debe realizar una Esplenectomía, sí se presenta una Anemia Excesiva o la Necesidad de Transfusiones.

Se deben Evitar los Fármacos Oxidantes.

En los Pacientes más Gravemente Afectados, puede producirse la Muerte por Sobrecarga de Hierro, en Determinados Órganos y Tejidos [Miocardio, etc.].

#### **d. Prevención.**

En la actualidad, se dispone en muchos Laboratorios de **Diagnóstico Prenatal de los Síndromes Talasémicos**.

El Diagnóstico del DNA, se basa en la Amplificación por PCR del ADN Fetal, obtenido mediante Amniocentesis o Biopsia de las Vellosidades Coriónicas, seguido de Hibridación con Sondas de Oligonucleótidos específicas de alelo.

Las Sondas se pueden diseñar para detectar de manera simultánea el conjunto de mutaciones que explican el 95 al 99% de las  $\alpha$ -Talasemias o  $\beta$ -Talasemias que se dan en un determinado grupo étnico.

### **VII. Variantes Estructurales Talasémicas.**

Las Variaciones Estructurales Talasémicas, se caracterizan tanto por una Síntesis Defectuosa, como por una Estructura Anormal.

#### **a. Hemoglobina Lepore.**

La **Hemoglobina Lepore** [ $\alpha_2$  ( $\delta\beta$ )<sub>2</sub>], surge de un entrecruzamiento y recombinación desigual que fusiona el extremo proximal del **Gen  $\delta$**  con el extremo distal del **Gen  $\beta$**  estrechamente ligado a él.

El Cromosoma resultante contiene sólo el **Gen  $\delta\beta$  Fusionado**.

La **Globina Lepore** [ $\delta\beta$ ] se sintetiza escasamente, porque el gen fusionado está bajo el control del débil promotor de la  $\delta$ -Globina.

Los alelos de Hb Lepore, tienen un **Fenotipo Similar a la  $\beta$ -Talasemia**, excepto por la presencia añadida del 2 a 20% de Hb Lepore.

Los Heterocigotos compuestos de Hb Lepore y un alelo clásico de  $\beta$ -Talasemia, también pueden sufrir una Talasemia Grave.

#### **b. Hemoglobina E.**

La **Hb E** [ $\alpha_2\beta_2$  (26 Glu  $\rightarrow$  Lys)] es extremadamente frecuente en Camboya, Tailandia y Vietnam.

El gen ha aumentado su prevalencia en EE.UU., como consecuencia de la inmigración de personas de origen asiático, en especial en **California**, donde la **Hb E es la variante que se detecta con mayor frecuencia**.

La Hb E, es ligeramente inestable, pero no lo suficiente como para modificar significativamente la vida de los Eritrocitos.

La alta frecuencia del Gen de la Hb E, puede ser un resultado del fenotipo Talasémico asociado a su herencia.

Los Heterocigotos, se parecen a los que tienen un Rasgo  $\beta$ -Talasémico Leve.

Los Homocigotos, presentan anomalías algo más acusadas, pero se encuentran asintomáticos.

Los Heterocigotos Compuestos, de Hb E y un gen de  $\beta$ -Talasemia, pueden tener  $\beta$ -Talasemia Intermedia o  $\beta$ -Talasemia Mayor, Dependiendo de la Gravedad del Gen Talasémico Heredado Simultáneamente.

El alelo  $\beta_E$  contiene solamente un cambio de base, en el codón 26, que produce la sustitución del aminoácido.

Sin embargo, esta mutación activa un lugar crítico de corte y empalme del ARN, generando un ARNm de Globina estructuralmente anómalo, que no se puede traducir a partir de, aproximadamente, el 50% de la molécula inicial de pre-ARNm.

El 40 a 50% restante, que se corta y empalma normalmente,, genera un ARNm funcional que se traduce en Globina  $\beta^E$  porque el ARNm maduro es portador del cambio de base que modifica el codón 26.

El **Consejo Genético** a las **Personas con Riesgo de Hb E**, Debe Centrarse en la **Interacción de la HbE con la  $\beta$ -Talasemia**, más que en los Homocigotos de HbE, una situación que se acompaña de **Microcitosis** e **Hipocromía**, y que, Habitualmente, es **Asintomática**, con Concentraciones de Hemoglobina que Rara Vez son Inferiores a los 10 g/dL [Anemia Leve a Moderada].

## **VIII. Otras Hemoglobinopatías Infrecuentes.**

### **a. Persistencia Hereditaria de la Hemoglobina Fetal [PHHF].**

La PHHF, se caracteriza por el Mantenimiento de la Síntesis de Concentraciones Elevadas de HbF en la Edad Adulta.

No son Detectables Efectos Nocivos, Incluso cuando Toda la Hemoglobina producida es HbF.

Estos raros Pacientes, demuestran de forma convincente que la prevención o la reversión del cambio de la Hemoglobina Fetal a la Adulta proporcionaría un tratamiento eficaz en la Anemia Drepanocítica y la  $\beta$ -Talasemia.

### **b. Hemoglobinopatías Adquiridas.**

Las dos Hemoglobinopatías Adquiridas más importantes son:

- i. La **Intoxicación por Monóxido de Carbono [CO]**, y
- ii. La **Metahemoglobinemia** [véase anteriormente].

El **Monóxido de Carbono** tiene más Afinidad por la Hemoglobina que el Oxígeno; puede Sustituir al Oxígeno y Reducir su Suministro.

La **Elevación Crónica de la Concentración de Carboxihemoglobina** hasta un 10 a 15%, **como sucede en los Fumadores**, puede conducir a una **Poliglobulia Secundaria**.

La **Carboxihemoglobina**, da un **color rojo cereza a la sangre**, y Enmascara la Cianosis, que normalmente acompaña a un Aporte Deficiente de O<sub>2</sub> a los Tejidos.

También se han descrito Anomalías de la Biosíntesis de la Hemoglobina en las Discrasias Sanguíneas. En algunos Pacientes con trastornos Mielodisplásicos, Eritroleucémicos o Mieloproliferativos, puede verse una Forma Ligera de Enfermedad por HbH.

Las anomalías no revisten la gravedad suficiente, como para modificar la evolución de la enfermedad de base.

## **IX. Tratamiento de la Hemosiderosis Transfusional.**

La Transfusión Crónica de Sangre puede dar lugar a Infecciones Transmitidas por la sangre, Aloinmunización, Reacciones Febriles y Sobrecarga Letal de Hierro.

Una Unidad de Concentrado de Eritrocitos contiene de 250 a 300 mg de Hierro [1 mg/mL].

El Hierro asimilado por una única Transfusión de 2 unidades de Concentrado de Eritrocitos, Equivale a la Ingestión de Hierro de 1 a 2 Años.

El Hierro se acumula en los Receptores Crónicos de Transfusiones, porque No Existe ningún Mecanismo para Aumentar la Eliminación de Hierro.

Una Eritrona Aumentada, Provoca un desarrollo especialmente rápido de la Sobrecarga de Hierro, porque la Eritropoyesis Acelerada promueve la Absorción Excesiva de Hierro del Alimento.

**No se deben Administrar Suplementos de Vitamina C**, porque Genera Radicales Libres en estados de Exceso de Hierro.

**Los Pacientes que reciben más de 100 Unidades de Concentrado de Eritrocitos suelen desarrollar Hemosiderosis.**

La Concentración Sérica de Ferritina Aumenta y va seguida de una Disfunción Endocrina Temprana [Intolerancia a la Glucosa y Retraso en la Pubertad], Cirrosis y Miocardiopatía.

La Biopsia Hepática, pone de manifiesto tanto Hierro Parenquimatoso como Retículo-Endotelial.

Los **Nuevos Métodos para Evaluar el Hierro Hepático, como el Dispositivo de Interferencia Cuántica Superconductor** [SQUID: *superconducting quantum-interference device*] **es Exacto**, pero no está muy difundido.

La Toxicidad Cardíaca, es con Frecuencia Insidiosa.

La aparición precoz de Pericarditis, va seguida de Arritmias y de Fracaso del Bombeo.

El inicio de la Insuficiencia Cardíaca tiene un Mal Pronóstico y con frecuencia Presagia la Muerte en el transcurso del Año Siguiente.

La decisión de iniciar el Soporte a Largo Plazo con Transfusiones, debe ir acompañada de un Tratamiento con Quelantes de Hierro.

El único Quelante de Hierro aprobado, la **Deferoxamina** [Desferal®] es Caro y se Absorbe Mal por el Tubo Digestivo.

Su cinética de unión al Hierro requiere una infusión lenta y crónica a través de una bomba medidora.

La presencia constante del fármaco mejora la eficacia quelante y protege a los tejidos de las liberaciones ocasionales de la fracción más tóxica del Hierro, el Hierro de bajo Peso Molecular, que puede no ser secuestrado por las proteínas protectoras.

El Tratamiento Quelante por Vía Oral, con agentes como la Deferiprona, pareció prometedor en sus comienzos, pero los ensayos clínicos a largo plazo han suscitado serias dudas respecto a su eficacia y seguridad.

La Deferoxamina, es relativamente atóxica. De forma ocasional, se producen cataratas, sordera y reacciones de irritación cutánea locales, incluyendo urticaria.

Las Reacciones Cutáneas se suelen poder tratar con Antihistamínicos.

Se puede lograr un Balance Negativo del Hierro, incluso cuando las necesidades de Transfusión son elevadas, pero esto solo no evita la morbilidad y mortalidad, a largo plazo, de los Pacientes que reciben Transfusiones Crónicas.

**Se produce un Deterioro Irreversible de los Órganos, a niveles relativamente discretos de Sobrecarga de Hierro, aun cuando no aparezcan síntomas durante muchos años.**

Para obtener una ventaja clara en cuanto a la Supervivencia, el Tratamiento quelante debe empezar antes de los 5 a 8 años de edad.

## **X. Tratamientos Experimentales.**

El **Trasplante de Médula Ósea**, proporciona Células Madre Capaces de Expresar la Hemoglobina Normal.

Se ha empleado en un elevado número de Pacientes con  **$\beta$ -Talasemia** y en una cifra menor de Pacientes con **Anemia Drepanocítica**.

Inicialmente, en la evolución de la enfermedad, antes de que se produzca Daño en los Órganos, el trasplante es curativo en el 80 a 90% de los Pacientes.

En los Centros Médicos con mucha experiencia, la Mortalidad Relacionada con el Tratamiento es Inferior al 10%.

Como con el Tratamiento convencional es posible la supervivencia hasta la edad adulta, la decisión de trasplantar es mejor tomarla consultando con Centros Especializados.

La Genoterapia de la Talasemia y la Drepanocitosis se ha revelado un objetivo esquivo.

La escasa eficacia de la captación de los vectores génicos por las Células Madre Hematopoyéticas que no se dividen ha resultado descorazonadora.

**El Restablecer Niveles Elevados de Síntesis de Hemoglobina Fetal debe mejorar los Síntomas de la  $\beta$ -Talasemia.**

Los Agentes Citotóxicos, como la Hidroxiurea o la Citarabina, promueven Niveles Elevados de Síntesis de HbF, probablemente, merced a la Estimulación de una población de Células Progenitoras Primitivas Productoras de la HbF [es decir, Progenitoras de células F].

Desgraciadamente, hasta el momento no se ha identificado una pauta terapéutica que mejore las Manifestaciones Clínicas de la  $\beta$ -Talasemia.

Los Butiratos estimulan la producción de HbF, pero solo de forma transitoria.

Se ha encontrado que la administración pulsátil o intermitente sostiene la inducción de la HbF en la mayoría de los Pacientes con Anemia Drepanocítica.

No está claro si el Butirato tendrá una actividad similar en los Pacientes con  $\beta$ -Talasemia.

## **XI. Crisis Aplásicas e Hipoplásicas en los Pacientes con Hemoglobinopatías.**

Los Pacientes con Anemia Hemolítica, con frecuencia, experimentan un Descenso Alarmante del Hematocrito durante las Enfermedades Agudas o Inmediatamente Después de las mismas.

**Durante las Enfermedades Inflamatorias Agudas, en casi todas las personas se produce una Supresión de la Médula Ósea.**

En los Pacientes, con la Vida de los Hematíes Acortada, la Supresión puede provocar Anemia.

Estas Crisis Hipoplásicas suelen ser Transitorias y No Requieren Transfusión.

La Crisis Aplásica, alude al Cese Profundo de la Actividad Eritroide en los Pacientes con Anemia Hemolítica Crónica.

Se acompaña de una Caída Rápida del Hematocrito.

Los Episodios se suelen Resolver Espontáneamente.

Las Crisis Aplásicas, se deben a la Infección por una cepa concreta de Parvovirus (B19A).

Los Niños Infeccionados por este Virus suelen Presentar una Inmunidad Permanente.

No es frecuente que las Crisis Aplásicas Recidiven y es Raro verlas en los Adultos.

El Tratamiento, requiere una Vigilancia estrecha del Hematocrito y del Recuento de Reticulocitos.

Si la Anemia se hace Sintomática, se inicia Soporte con Transfusiones.

La Mayoría de las Crisis se Resuelven de Forma Espontánea en 1 ó 2 semanas.

## **XII. Antiguas Reglas Matemáticas para Diferenciar una Ferropenia de un Rasgo Talasémico.**

**Tabla. Fórmulas para la Diferenciación entre una Ferropenia y un Rasgo Talasémico.**

Referencia	Fórmula	Valor Cut -	Más Alto que los Indicadores	Más Bajo que
------------	---------	-------------	------------------------------	--------------

		Off		los Indicadores
<b>England and Fraser</b>	[VCM- (5 x Hb) – RBC – K*]	0 o 1	Deficiencia de Hierro	Talasemia
<b>Mentzer</b>	[VCM / RBC]	13	Deficiencia de Hierro	Talasemia
<b>Srivastava</b>	[HCM / RBC]	3.8	Deficiencia de Hierro	Talasemia
<b>Ricerca et al.</b>	[RDW / RBC]	4.4	Deficiencia de Hierro	Talasemia
<b>Green and King</b>	[VCM (elevado a exponente 2) x RDW] / HGB x 100]	65	Deficiencia de Hierro	Talasemia
<b>Shine and Laiz</b>	[VCM (elevado a exponente 2) x HCM x 0.01]	1530	Deficiencia de Hierro	Talasemia

\* K = 3.4 u 8.4, Dependiendo de la calibración del Analizador.

El **Diagnóstico Diferencial** entre una **Anemia Ferropénica** y una **Talasemia**, se efectúa con la **Medición** de:

- Nivel sérico de **Ferritina**.
- Nivel sérico de **Hierro**.
- Nivel **Hemoglobina Total**.
- Niveles de **Hemoglobinas A2 y Fetal**.

**¿A que Pacientes Debemos de Solicitarle los Parámetros HbA2 y HbF?**

A los Pacientes que presenten Microcitosis e Hipocromía "desde siempre" [desde las 36 semanas de Vida], observando Datos de Análisis Anteriores [Fichero Histórico].

Si no hay Datos Anteriores se Solicitan, igualmente, los Niveles de Hemoglobinas A2 y Fetal.

Cuando tengamos los Resultados de las Hemoglobinas A2 y Fetal, los Filiaremos en una Base de Datos.

**No hay que olvidar que un Paciente puede presentar Talasemia y Además tener una Anemia Ferropénica.**

**La Anemia Ferropénica Reduce la Concentración de Hemoglobina Total y la A2, por tanto, produce Falsos Negativos.** Hay que repetir el Nivel de Hemoglobina A2 cuando no exista Anemia Ferropénica.

**Por tanto, las Reglas que se exponen en la Tabla anterior para el Diagnóstico Diferencial entre Anemia Ferropénica y Talasemia están Totalmente Superadas y No Tienen Actualmente Ninguna Utilidad Práctica.**

No obstante:

¿Cuál es el Mejor Índice para Localizar Rasgos Talasémicos Heterocigotos?

*Ferrer I., Latorre J. C., Molina R., Pascual L., Sastre J., Colomina P., Soler J., García A. Servicio de Análisis Clínicos. Hospital "Virgen de los Lirios". Alcoy. Alicante. España. XII Congreso Nacional del Laboratorio Clínico. Año 2003. España.*

*Comunicación Científica:*

Texto:

Objetivos:

Existen una serie de Fórmulas de "Screening" [Rice, Makris, Mentzer, Shine, Srivastava, Green] que fueron elaboradas con el fin de Diferenciar el Rasgo Talasémico de la Ferropenia En este Estudio se pretende determinar cual de ellas presenta una mejor relación sensibilidad – especificidad para identificar Rasgos Talasémicos Heterocigotos.

Material y Métodos:

Se ha realizado un estudio transversal sobre 199 casos que cumplían las siguientes premisas, propias del Rasgo Talasémico: VCM menor o igual a 79 fL; Eritrocitos > 5.000.000/ $\mu$ L. Los parámetros sanguíneos fueron medidos usando un Autoanalizador de Hematología Sysmex XE-2100, y asimismo se les determinó el porcentaje de HbA2 en un Cromatógrafo G7 Tosoh, considerándose Rasgo Talasémico a partir de un valor de 3.2%. Se aplicaron las distintas fórmulas con los valores del Hemograma de las muestras y se determinó la Sensibilidad y Especificidad de cada una de ellas, con diferentes puntos de corte.

### Resultados:

Una vez calculado la S y I-E de los puntos de corte de las diferentes fórmulas, se obtuvo el Punto de Corte Óptimo para cada fórmula, teniendo el objetivo de lograr una buena sensibilidad con una especificidad aceptable.

### Conclusión:

Comparando mediante una curva ROC los resultados obtenidos mediante las distintas fórmulas, parece evidente que el Índice de Shine presenta los mejores resultados en cuanto a sensibilidad y especificidad. Observándose para el Punto de Corte 1100 una Sensibilidad de 96 y una Especificidad de 62.



[Volver al Principio del Capítulo.](#)

Consulta Y Sugerencias: [jisolerdi@telefonica.net](mailto:jisolerdi@telefonica.net)

***Fin.***