

■ ■ ■

**TRANSTORNOS DE
LA HEMOGLOBINA
HEMOGLOBINOPATÍAS**

LIBRO
TRES (3)

ACERCA
DE LOS

Trastornos de
**ANEMIA
DREPANOCÍTICA**

acerca de
acerca de la talasemia
acerca de la
talasemia
talasemia

Por Androulla Eleftheriou (B.Sc., M.Sc., Ph.D, MBA)
Michael Angastiniotis (MD, DCH)



FEDERACIÓN
INTERNACIONAL DE
TALASEMIA 1986

"...oficial con la OMS * 1996"

ISBN: 978-9963-623-47-1

Todos los derechos reservados.

Ninguna parte de este libro puede ser reproducida, almacenada en un sistema de recuperación ni transmitida de forma alguna ni por ningún medio, electrónico, mecánico, fotocopiado, microfilmado, grabado o de otra forma sin permiso escrito de la TIF.

Impreso en Nicosia, Chipre.

© 2007 Team up Creations Ltd
14 Othonos str, 1016 Nicosia, Chipre

PUBLICADO POR LA FEDERACIÓN INTERNACIONAL DE TALASEMIA

Traducido al castellano por ALHETA-Asociación española de lucha contra las hemoglobinopatías y talasemias.

ALHETA agradece al Dr. Jorge Groiss Buiza su colaboración desinteresada en la revisión de la traducción, cualquier error en la misma sólo es atribuible a ALHETA.

Traducción y reproducción de la versión española con la colaboración de Novartis Farmacéutica S.A.



CONTENIDOS

Introducción PÁGINA 04

La sangre (sangre completa) PÁGINA 04

Hemoglobina PÁGINA 05

La Herencia PÁGINA 06

Acerca de los portadores del rasgo de la Anemia

Drepanocítica PÁGINA 09

¿Cómo se sabe si se es portador? PÁGINA 10

Pruebas de laboratorio para establecer si se es portador PÁGINA 11

Resultados clínicos de la herencia de HbS con otras variantes PÁGINA 16

¿Qué es la Anemia Drepanocítica PÁGINA 17

Desarrollos en el control de la Anemia Drepanocítica PÁGINA 18

Hydroxyurea PÁGINA 19

Transplante de médula ósea PÁGINA 19

Terapia génica PÁGINA 21

¿Cómo se diagnostica la Anemia Drepanocítica? PÁGINA 21

¿Se puede diagnosticar un bebé nonato en el útero? PÁGINA 22

Finalización del embarazo PÁGINA 24

Otros métodos PÁGINA 25

¿Dónde se encuentra la Anemia Drepanocítica y otros trastornos de la hemoglobina? PÁGINA 26

PRÓLOGO DEL PRESIDENTE

Este folleto (número 3) contiene información básica acerca de la anemia drepanocítica (SCD). Sea un portador o un paciente, o simplemente esté interesado en conocer más sobre la SCD, le animamos a que lea este folleto. Los autores han hecho todo el esfuerzo para incluir información útil acerca de la enfermedad, su herencia, prevención y tratamiento.

Si necesita más detalles sobre cualquier aspecto descrito en este folleto, le aconsejamos que consulte a su médico o la autoridad de salud nacional. A los autores de este folleto, les encantará responder a sus cuestiones en la medida de lo posible.

*Espero que este folleto, que constituye parte de nuestro material educativo, contribuya de forma significativa a los esfuerzos de la TIF en la **difusión de la conciencia** sobre los trastornos de la hemoglobina en todo el mundo, su prevención y el tratamiento.*

La TIF está enormemente agradecida a la Dra. Androulla Eleftheriou y al Dr. Michael Angastiniotis, miembros del grupo de expertos científicos consejeros de la TIF, por su incalculable contribución a la preparación de estos tres folletos incluyendo éste, que tiene como objetivo proporcionar datos importantes de una manera simple a todo el que esté interesado en informarse acerca de la beta talasemia (folleto 1), la alfa talasemia (folleto 2) y la Anemia drepanocítica (folleto 3)

PANOS ENGLEZOS
PRESIDENTE DE LA TIF

ACERCA DE LA FEDERACIÓN INTERNACIONAL DE TALASEMIA

La Federación Internacional de Talasemia (TIF) se estableció en 1987 con la misión de fomentar la institución de programas de control nacionales para la prevención efectiva y el control clínico apropiado de la talasemia, en todos los países afectados del mundo. La TIF, una federación "que engloba", se compone de 98 asociaciones nacionales de talasemia de 60 países, que representa cientos de miles de pacientes en todo el mundo.

La TIF ha tenido relaciones oficiales con la Organización Mundial de la Salud (OMS) desde 1996, y ha desarrollado una extensa red de colaboración con profesionales científicos y médicos de más de 60 países en el mundo, así como con otros cuerpos sanitarios nacionales e internacionales, empresas farmacéuticas y otras organizaciones de pacientes orientadas a enfermedades.

El programa educativo de la TIF es una de sus más importantes y exitosas actividades. Incluye la organización de talleres locales, nacionales, regionales e internacionales, conferencias y seminarios, y la preparación, publicación, traducción y libre distribución de panfletos, revistas y libros para los profesionales sanitarios y para los pacientes/padres, en más de 60 países.

"LA UNIDAD ES NUESTRA FUERZA"

Nuestro lema

"Acceso equitativo a una asistencia sanitaria de calidad para todos los pacientes con talasemia del mundo"

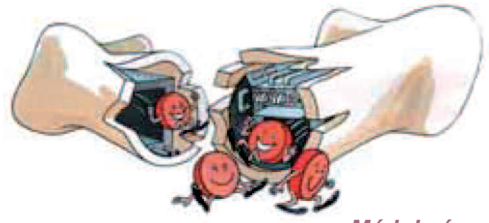
Nuestra misión

TRASTORNOS DE LA HEMOGLOBINA HEMOGLOBINOPATÍAS

ACERCA DE LA ANEMIA DREPANOCÍTICA

Introducción:

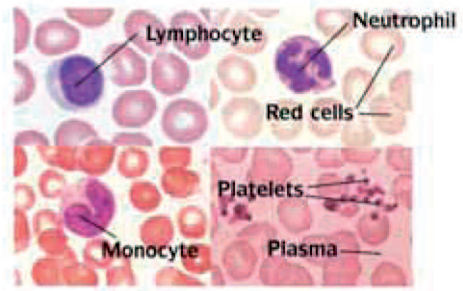
Los trastornos de la hemoglobina son un grupo de condiciones que afectan a los glóbulos rojos- una importante parte de la sangre humana- el líquido vital que proporciona nutrientes, tales como el oxígeno (O₂), hormonas, proteínas, grasas e hidratos de carbono, a los órganos del cuerpo y los tejidos, y arrastra sustancias de desecho como el dióxido de carbono (CO₂), la urea y el ácido úrico.



Médula ósea

La Sangre (sangre completa):

En los adultos, la sangre se produce exclusivamente en un tejido especial llamado tuétano, que se encuentra en la cavidad central de los huesos (médula ósea). La sangre está compuesta por dos componentes principales:



Composición de la sangre

- I. El plasma, el líquido amarillo que constituye sobre el 55% del volumen de la sangre y contiene agua, sales y proteínas importantes, y;
- II. La parte que contiene los tres tipos de células, bloques constructores microscópicos, trillones de los cuales integran el cuerpo humano. Las células son:
 - Los glóbulos blancos o leucocitos
 - Las plaquetas o trombocitos, y

- Los glóbulos rojos o eritrocitos

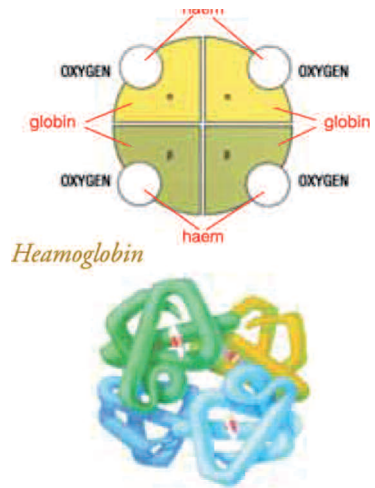
Cada tipo de célula sanguínea tiene funciones específicas y cada una contribuye, a su manera especial, al bienestar del organismo humano, incluyendo protección contra las infecciones (glóbulos blancos), limitando la pérdida de sangre cuando un vaso está dañado (plaquetas) y la provisión de oxígeno a los tejidos y a los órganos vitales (glóbulos rojos).

Muchas enfermedades en los humanos están causadas por anomalías en la sangre y éstas se clasifican según el componente de la sangre afectado (trastorno de glóbulos blancos, trastorno de plaquetas y trastornos de glóbulos rojos).

Los trastornos de los glóbulos rojos incluyen entre otras, las hemoglobinopatías hereditarias o los trastornos de la hemoglobina, el más grave de los cuales son las talasemias (alfa (α) y beta (β)) y la anemia drepanocítica, y también se denominan así, porque resultan de anomalías de una proteína especial dentro de los glóbulos rojos de la sangre que se llama hemoglobina.

La hemoglobina:

De 4.500.000 a 5.000.000 de glóbulos rojos circulan en la sangre humana y cada uno de ellos está lleno de 300 millones de moléculas de hemoglobina. La hemoglobina le da a los glóbulos rojos su capacidad de transportar el oxígeno, que es su función más importante en la sangre (el oxígeno es esencial para el crecimiento y la función de las células y los órganos del organismo humano). La molécula de la hemoglobina por sí sola se compone de dos partes principales (i) la **globina** y (ii) la **hemo**:



(i) la **globina** es una proteína compuesta de unidades más pequeñas, denominadas cadenas- las cadenas alfa (α) y la no-alfa como la Beta (β), Gamma (γ), Delta (δ). Las cadenas alfa (α) se emparejan con las cadenas beta (β) para constituir la hemoglo-

bina (HbA) que es la dominante en los adultos, y hasta un 10% de la hemoglobina del feto. Las cadenas alfa (α) también se emparejan con otras cadenas integrando las hemoglobinas que se encuentran en varias fases de la vida humana, desde la gesta-

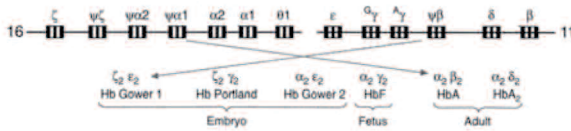


Figura 2.13: Grupos de genes de la α y la β -globina en los cromosomas 16 y 11 respectivamente. En los genes extendidos de α y β -globina los intrones están sombreados en oscuro, las regiones no-codificadoras 5' y el 3' están incuados y los exones no están sombreados

NOTA: las palabras alfa, beta, gamma y delta mencionadas en este texto se referirán a sus abreviaturas respectivas α , β , γ , δ .

ción, pasando por el feto, hasta el nacimiento.

(ii) La parte de **hemo** contiene hierro-un metal que es esencial para el crecimiento y normal funcionamiento de las células. El hierro tiene la capacidad de aglutinar y perder oxígeno fácilmente, proporcionando a la molécula de la hemoglobina la capacidad de transportar y distribuir fácilmente el oxígeno a los tejidos y los órganos del cuerpo. Los adultos tiene sobre 4g. del hierro en su cuerpo, el 75% del cual se usa para sintetizar las moléculas de hemoglobina de los glóbulos rojos.

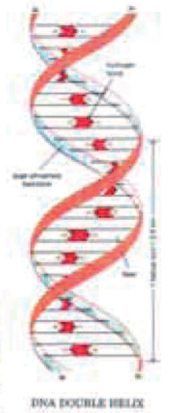
El nivel de hemoglobina que se encuentra en un examen rutinario de sangre en el laboratorio reflejará, por tanto, el nivel del hierro individual.

La herencia:

Las hemoglobinopatías son trastornos genéticos que se pasan de padres a hijos según a lo que se denomina en biología "*patrón autosomal recesivo mendeliano de herencia*", es decir, todas las características se pasan de padres a hijos a través de los genes. Las unidades biológicas de la herencia que proporcionan toda la información necesaria para controlar el crecimiento y el desarrollo a lo largo de la vida humana. La contribución de los genes de ambos padres (recesivos) es esencial para la herencia de estos trastornos, los cuales pueden afectar a varones y mujeres por igual (autosomal).

Ácido Desoxirribonucleico, una sustancia química que a menudo

se denomina por su abreviatura, ADN, constituye la parte clave de los genes, de los cuales se necesita un gran número para llevar a cabo las numerosas y complicadas funciones biológicas del organismo humano. Los genes que se enlazan juntos en la célula sobre los pilares largos del ADN se llaman cromosomas, de los cuales existen 23 pares, la mitad heredados de un padre y la mitad del otro.



En el caso de la hemoglobina adulta, por ejemplo, la producción y la síntesis de sus cadenas α y β , que integran su componente principal, se controla con los genes de los cromosomas específicos. Cuatro (4) genes de α -globina en el cromosoma 16 y dos (2) de no α -globina como los genes (β , γ y δ) en el cromosoma 11 son los responsables de la producción, en números exactamente iguales, de las cadenas α y β respectivamente.



Cromosomas

Cualquier defecto en un gen responsable de la producción de cadenas alfa (o denominadas en términos científicos "codificación" para las cadenas alfa), puede causar la reducción de la producción de estas cadenas, lo que resulta en un estatus de portador de alfa talasemia. Si el defecto involucra a más genes, entonces se producen menos cadenas alfa y el individuo puede estar

afectado de forma más significativa. Del mismo modo, un defecto en el gen codificador de las cadenas beta (el gen β -globina) puede causar una reducción o pérdida total de las cadenas beta. El grado de reducción de la cadena beta determinará si un individuo es portador de beta talasemia o un paciente con beta talasemia intermedia o mayor.

A diferencia de las talasemias en las que la producción de la globina está afectada, existen condiciones en las que el defecto en

el gen causa la producción de clases de proteínas erróneas- llamadas variantes de hemoglobina anormales o estructurales- cuya estructura y también su función, son diferentes de aquellas de la hemoglobina común (HbA). Se hace referencia a su herencia y sus resultados clínicos en los folletos 1,2 y 3.

Los principales trastornos de la hemoglobina son:

α- chain disorders	β- chain disorders
α-talasemias	Desórdenes de células falciformes
HbH enfermedad	Anemia falciforme o drepanocítica (HbSS)
α-talasemia Hydrops Fetalis (=Hb Bart's Hydrops Fetalis)	HbS/β-talasemia
	HbSC enfermedad
α-chain variants	HbSD enfermedad
	HbS/E
	HbS/O Arab
	Otros raros
	β-thalassaemias
	β-talasemia mayor
	β-talasemia intermedia
	HbE/β-talasemia
	Otras talasemias raras

Este folleto describe como la variante de hemoglobina S (HbS) se pasa a los hijos, según las características genéticas de sus padres. También se hace referencia a las variantes HbE, HbC, HbD y HbO Arab. En los folletos 1 y 2 la herencia de la beta y la alfa talasemia, así como otras variantes en combinación con éstas, se describen respectivamente.

1) HbA/HbA

Si ambos padres tiene hemoglobina común de adulto (HbA), cada y todas las veces que esperen un hijo existe cuatro de cuatro posibilidades (100%) que sus hijos hereden esta hemoglobina común. No hay posibilidad de que sus hijos hereden ninguna hemoglobina anormal atípica.

2) HbS/HbA

Cuando uno de los padres es portador de la variante de hemo-

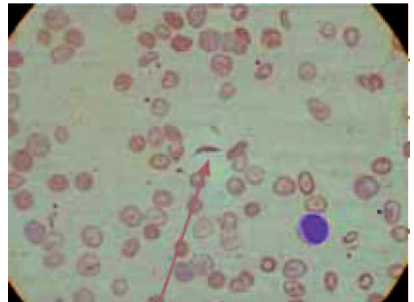
globina falciforme (abreviado HbS) y el otro padre porta hemoglobina común (HbA) cada hijo nacido de estos padres tiene una de dos posibilidades (o el 50%) de heredar la variante de HbS, es decir, que será portador de HbS, del mismo modo que uno de sus padres. Otros nombres que describen al individuo que porta la variante de HbS son:

- I. Portadores del rasgo de Anemia drepanocítica
- II. Individuos heterocigotos de Hemoglobina S (HbS)
- III. Portadores de anemia falciforme

Acerca de los portadores del rasgo de la Anemia Drepanocítica

Los portadores de la hemoglobina S no tienen la enfermedad. No tienen síntomas ni físicos ni mentales y no necesitan una dieta especial, ni consejo médico ni tratamiento.

Sus glóbulos rojos normalmente son similares en tamaño a aquellos de los individuos no portadores, ya que la cantidad de hemoglobina no está reducida. Los glóbulos rojos más pequeños, a veces se observan en aquellos portadores de HbS quienes han co-heredado la alfa talasemia, una combinación común en muchas poblaciones. Por otra parte, los glóbulos rojos examinados en el microscopio pueden ser indistinguibles de los glóbulos rojos normales.



Anemia drepanocítica

A veces se observan formas alteradas (poikilocitosis) y células con terminaciones puntiagudas, pero la forma típica de la anemia falciforme, característica de este trastorno en el estado homocigoto, no se ven en los portadores.

El estatus de portador, puede no (como en el caso de la beta y la alfa talasemia) convertirse en una enfermedad a lo largo del tiempo, De hecho, la mayoría no será consciente de que son

portadores, a menos que se examine específicamente. Portar la hemoglobina S no tiene efectos en la salud la duración o la calidad de la vida. La excepción rara a esto ocurre cuando un portador está en una situación de falta de oxígeno grave en la que puede experimentarse dolor y bloqueo de los vasos sanguíneos.

▼ **¿Qué ocurre con las mujeres embarazadas que son portadoras?**

Como otras mujeres embarazadas, las mujeres que portan HbS pueden tener deficiencia de hierro y pueden necesitar hierro extra. La anemia mejorará después de que nazca el bebé. La embarazada portadora también tiene tendencia a las infecciones urinarias comparadas con las no portadoras.

▼ **¿Existe algún tratamiento para dejar de ser portador?**

No, una persona que nace siendo portador de HbS siempre será portador a lo largo de toda su vida.

▼ **¿Se puede transmitir el rasgo de la anemia drepanocítica o adquirirse en un estado más tardío de la vida?**

El rasgo de la anemia drepanocítica no se puede adquirir o transmitir a través del ambiente, la transfusión u otros medios por los cuales las personas se pueden infectar.

▼ **¿Los portadores pueden donar sangre?**

Los portadores pueden ser donantes de sangre apropiados si su nivel de hemoglobina cumple con los criterios nacionales de inclusión.

¿Cómo se sabe si se es portador?

En la mayoría de los casos, pruebas de laboratorio simples pero específicas pueden identificar si una persona porta el rasgo de la anemia drepanocítica u otro trastorno de la hemoglobina. El asesoramiento genético antes y después de las pruebas, es decir, la provisión de información fiable, el consejo y la guía por especialistas en el campo, cubrirán aspectos importantes de la prevención que incluyen:

- dónde hacerse las pruebas
- qué significan los resultados de las pruebas
- qué significa ser portador
- que opciones están disponibles para las parejas en las que ambos son portadores
- la naturaleza y el tratamiento del trastorno de HbH.

Pruebas de laboratorio para establecer si se es portador

Las pruebas de laboratorio para la anemia drepanocítica y otras hemoglobinopatías, incluyen un examen rutinario de sangre conocido como recuento completo de sangre (CBC) y otras medidas que se relacionan con el contenido de la hemoglobina y el volumen y el tamaño de los glóbulos rojos [(volumen medio corpuscular (MCV), hemoglobina media corpuscular (MCH)]. El MCV y el MCH pueden ser normales en individuos que porten el rasgo de la anemia drepanocítica, al contrario que en aquellos que portan el rasgo de la β talasemia.

Otras pruebas que determinan la presencia del estado de portador, incluyen un proceso de laboratorio conocido como electroforesis de hemoglobina, que facilita la medición de la cantidad de HbA y HbA₂, el componente principal y menor de la hemoglobina común adulta respectivamente, y otras hemoglobinas que incluyen la hemoglobina fetal (HbF) y la HbS. En el caso de los portadores de la anemia drepanocítica el nivel de HbA₂ es normal, pero la fracción de HbS constituye hasta el 40% de la hemoglobina total.

Otras formas de diagnosticar la enfermedad incluyen otros métodos de electroforesis conocida como isoelectric focusing (IEF), y otra metodología conocida como cromatografía líquida de alta presión (HPLC)*. Éste último es una cara tecnología de laboratorio, pero que debido a su sensibilidad y especificidad, y su rápido resultado diario, se considera en la actualidad como un método de referencia para confirmar el diagnóstico de las hemoglobinopatías. Las muestras de laboratorios que no están equipados con tecnologías especializadas tales como IEF o HLOC pueden ser derivadas a un laboratorio nacional de referencia que pueda enfrentar la dificultad de identificar los casos y el uso de tales pruebas especializadas.

Si las pruebas anteriores no son concluyentes, especialmente si las combinaciones con otras variantes o con las talasemias están involucradas, y no permiten que los científicos de laboratorio proporcionen un diagnóstico confirmado, otras pruebas más espe-

cializadas están disponibles. Estas son pruebas genéticas, es decir, pruebas que examinan el material genético, el ADN de la sangre del individuo, pero también con frecuencia de otros miembros de la familia para que se pueda hacer un diagnóstico definitivo.

* El bio-Rad HPLC por ejemplo se considera como el estándar de oro para la determinación de Hb.

3) HbS/HbS

Si ambos padres tienen el rasgo de la anemia drepanocítica (HbS), cada y todas las veces que esperen un hijo hay una de dos posibilidades o el 50% de que el hijo será portador del rasgo de la anemia drepanocítica, y una de cuatro (25%) posibilidades de que el hijo estará completamente sin afección, es decir, heredarán la hemoglobina común (HbA) y una de cuatro posibilidades (25%) de que sus hijos pudieran heredar anemia falciforme (HbSS), denominada de otro modo como anemia falciforme u homocigoso para la anemia drepanocítica.

Otras posibilidades incluyen las siguientes combinaciones:

(ILUSTRACIÓN A)

4) HbS/HbSS

Si uno de los padres tiene el rasgo de la anemia drepanocítica (HbS) y el otro padre tiene anemia falciforme (HbSS), cada una y todas las veces que esperen un hijo:

Existe dos de cuatro posibilidades (50%) de que su hijo pudiera heredar el rasgo de la anemia drepanocítica (HbS) y dos de cuatro posibilidades (50%) de que su hijo pudiera heredar la anemia falciforme (HbSS)

5) HbS/Beta talasemia

Si alguno de los padres tiene el rasgo de la anemia drepanocítica (HbS) y el otro padre tiene anemia falciforme (HbSS), cada y todas las veces que esperen un hijo:

Existe una de cuatro posibilidades (25%) de que sus hijo pudieran heredar la hemoglobina usual (HbA), una de cuatro (25%) de que sus hijos pudieran heredar el rasgo de anemia drepanocítica (HbS), una de cuatro posibilidades (25%) de que sus hijos pudieran heredar el rasgo de beta talasemia y una de cuatro po-

sibilidades (25%) de que su hijo pudiera heredar anemia drepanocítica beta talasemia (HbS/ β Tal).

ILUSTRACIÓN 1

6) HbS/trastorno de HbC

Si uno de los padres tiene el rasgo de la anemia drepanocítica (HbS) y el otro padre es portador de otra variante de la hemoglobina, la hemoglobina C (HbC), cada y todas las veces que esperen un hijo:

Existe una de cuatro posibilidades (25%) de que su hijo pudiera heredar hemoglobina común (HbA), o una de cuatro posibilidades (25%) de que su hijo pudiera heredar el rasgo de la hemoglobina C (HbC), o una de cuatro posibilidades (25%) de que su hijo pudiera heredar el rasgo de la anemia drepanocítica y una de cuatro posibilidades (25%) de que su hijo pudiera heredar el trastorno de la anemia falciforme de hemoglobina C (HbS/C).

AMBOS PADRES
TIENE EL RASGO
DE LA ANEMIA
DREPANOCÍTICA



NO AFECTADO
 β -TALASEMIA
 HbS

LAS POSIBILIDADES SON:

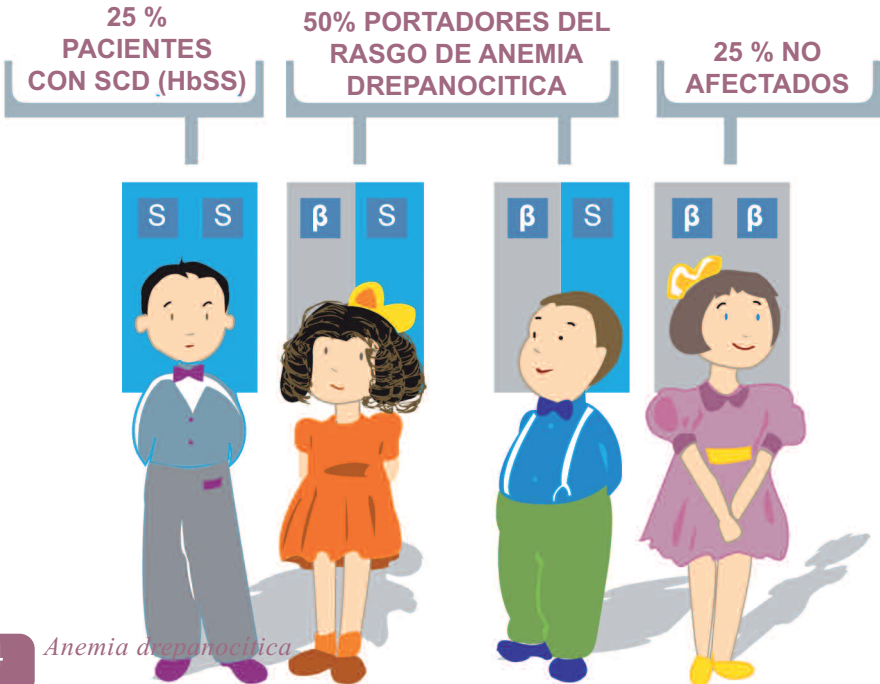





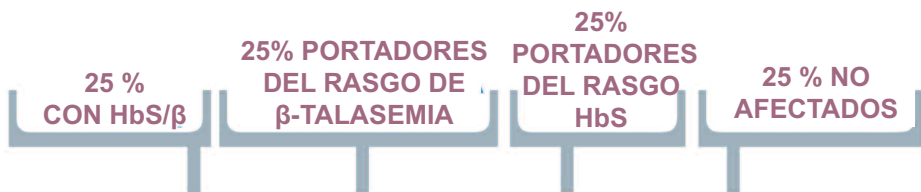
ILUSTRACIÓN 1

HbS
Y
 β TALASEMIA



NO AFECTADO 
 β -TALASEMIA 
HbS 

LAS POSIBILIDADES SON:



Anemia drepanocítica

7. HbS/HbD Punjab

Si uno de los padres tiene el rasgo de la anemia drepanocítica /HbS) y el otro padre tiene hemoglobina D (Punjab), cada y todas las veces que es esperen un hijo:

Existe una de cuatro posibilidades (25%) de que su hijo pudiera heredar la hemoglobina común (HbA), una de cuatro posibilidades (25%) de que el hijo pueda heredar el rasgo de hemoglobina D Punjab (ésta es inofensiva), una de cuatro posibilidades (25%) de que el hijo pueda heredar el rasgo de hemoglobina S (ésta es inofensiva), una de cuatro posibilidades (25%) de que el hijo pueda hereda hemoglobina D punjab de un padre y hemoglobina S del otro. Este niño tendría el trastorno de hemoglobina S/D.

8. HbS/HbE

Cuando uno de los padres porta la hemoglobina S y el otro porta la hemoglobina E, en cada embarazo hay cuatro posibilidades: Existe una de cuatro posibilidades (25%) de que su hijo puede no portar nada en absoluto, una de cuatro posibilidades (25%) de que el hijo pueda portar hemoglobina E (ésta es inofensiva), una de cuatro posibilidades (25%) de que el hijo pueda portar hemoglobina S (ésta es inofensiva) y una de cuatro posibilidades (25%) de que el hijo pueda heredar hemoglobina E de un padre y hemoglobina S del otro. Este niño tendría el trastorno de hemoglobina S/E.

9. HbS/HbO Arab

Cuando un padre porta hemoglobina S y el otro padre porta hemoglobina O Arab, en cada embarazo hay cuatro posibilidades: Existe una de cuatro posibilidades (25%) de que su hijo heredará la hemoglobina común, una de cuatro posibilidades (25%) de que el hijo pueda portar hemoglobina O Arab (ésta es inofensiva), una de cuatro posibilidades (25%) de que el hijo pueda portar anemia drepanocítica (ésta es inofensiva) y una de cuatro posibilidades (25%) de que el hijo pueda heredar hemoglobina O Arab de un padre y hemoglobina S del otro. Este niño tendría el trastorno de hemoglobina S/O Arab.

Resultados clínicos de la HbS hereditaria con otras variantes

Los trastornos Hbs/HbC, HbS/HbD Punjab, HbS/HbE y HbS/HbO Arab son anemia falciforme. Son raros y generalmente, son un tipo leve de anemia drepanocítica.

Algunas, en cambio, pueden desarrollar varios grados de anemia y tener ataques de dolor severo en articulaciones u otras partes del cuerpo de vez en cuando. Alguna de ella puede incluso experimentar problemas de salud graves y necesitar ingresos hospitalarios frecuentes. Las personas con estos trastornos deben asistir a una clínica de anemia falciforme de forma regular para un examen médico y asesoramiento.

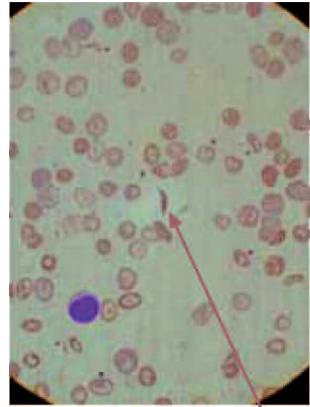
En la actualidad no es posible predecir si una pareja particular podría tener hijos con trastornos Hbs/HbC, HbS/HbD Punjab, HbS/HbE y HbS/HbO Arab leves, moderados o graves. En cambio, es posible examinar al bebé de estos trastornos en un embarazo incipiente. Las parejas en riesgo deberían ver un asesor experto en trastornos de hemoglobina para hablar de sus opciones. Deberían hacer esto al comenzar el embarazo o tan pronto como sea posible.

La herencia del rasgo de la beta talasemia de un padre y d HbS del otro resultará en una trastorno de hemoglobina (HbS/β), el resultado clínico similar a la anemia drepanocítica, el cual es muy diferente a la beta talasemia mayor/intermedia y, consecuentemente se controla del mismo modo que la anemia drepanocítica. La gravedad clínica de la HbS/ β-talasemia varía tal y como con la anemia drepanocítica.

¿Qué es la anemia drepanocítica o falciforme?

En esta condición casi toda la hemoglobina en la sangre del paciente es HbS. Los glóbulos rojos que contiene esta variante cambiarán en forma, de disco bicóncavo a forma de media luna o de hoz, pero también en flexibilidad, siendo considerablemente más rígidas. Esto significa que no pueden cambiar su forma, como hacen los glóbulos rojos con Hb común (HbA), para que el pasar por los vasos sanguíneos pequeños sea difícil. La pérdida de la flexibilidad puede tornarse grave en condiciones de falta de oxígeno o en el caso de una infección con fiebre o cuando se esté deshidratado y en estas situaciones los glóbulos rojos falciformes aumentan enormemente en número y puede bloquear

el paso de sangre (crisis falciforme); esto resulta en que el paciente sienta dolor en el área del cuerpo que no recibe sangre. Tales sucesos también pueden ser suficientemente graves para dañar los tejidos tales como las articulaciones, el bazo, los riñones e incluso, el cerebro. Además, ya que estos glóbulos rojos alterados (células falciformes) no sobreviven en la circulación tanto como las células normales, y así se destruyen continuamente, los pacientes experimentan un grado de anemia, el cual puede volverse grave bajo ciertas circunstancias, llevando a la necesidad de una transfusión sanguínea.



Anemia drepanocítica

Como trastorno crónico, la anemia drepanocítica requiere tratamiento en centros especializados centrados en la prevención y el control de las complicaciones. Esto incluye la prevención de infecciones por medios de inmunización e ingesta regular de penicilina. También significa el control del dolor que puede ser suficientemente grave para necesitar tratamiento hospitalario. Para prevenir de forma eficiente alguna de estas complicaciones, es necesario tener al paciente bajo observación desde su infancia. Para suministrar al niño afectado con la asistencia médica apropiada centrada en prevenir y minimizar el desarrollo de complicaciones, se recomienda un plan de acción con los recién nacidos para que tal niño puede identificarse desde el nacimiento.

Desarrollos en el control de la anemia drepanocítica

La anemia falciforme afecta a las personas en diferentes maneras. Algunas personas están levemente afectadas, mientras que otras están afectadas gravemente, incluso en la misma familia. Las razones para esto no están siempre claras, pero varias cosas se han unido con la severidad de la anemia drepanocítica. Por ejemplo, el nivel de la hemoglobina F del bebé (HbF),

que algunas personas continúan produciendo en la adultez, es importante. Normalmente, el nivel de hemoglobina F desciende sobre el 1% al final del primer año de vida y permanece completamente a este nivel durante la adultez, pero los niños con anemia falciforme pueden continuar produciendo niveles más altos de hemoglobina F de lo usual durante más tiempo y niveles superiores al 7% parecen estar relacionados a una crisis falciforme menor y menos complicaciones de la anemia drepanocítica. El nivel de HbF puede ser aumentado por el uso de ciertos medicamentos, el cual es actualmente el método más prometedor para reducir la falciformidad en las células sanguíneas. La ventaja de la hemoglobina fetal es que no se vuelve falciforme y su presencia evita que los glóbulos rojos se tornen falciformes.

Hydroxyurea

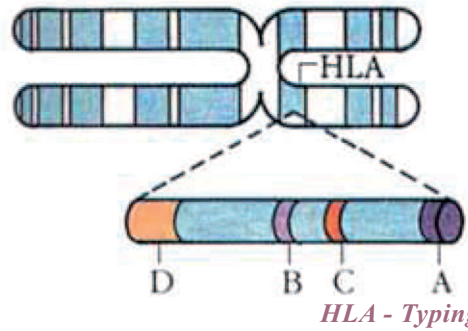
Algunos medicamentos han demostrado incrementar la producción de hemoglobina fetal; de estos la hydroxyurea es el más prometedor, y el que actualmente se prescribe. Existe una buena evidencia ahora que la hydroxyurea reduce las crisis falciformes y la necesidad de transfusiones sanguíneas. La hydroxyurea puede no ser apropiada para todos los pacientes con SCD. Tiene el potencial de reducir la actividad de la médula ósea, lo que aumenta el peligro de infección. No se debería usar por pacientes que probablemente se queden embarazadas o aquellas que tengan dificultad en seguir las instrucciones dadas por el tratamiento.

Se necesita un cuidadoso seguimiento, con vistas regulares a la clínica. Es importante comprender que la hydroxyurea no es una cura para la anemia drepanocítica. Es un tratamiento efectivo para revenir o reducir las crisis falciformes y su efecto sólo durará en tanto la persona se tome el medicamento.

Transplante de médula ósea (BMT)

Por el momento, esta es la única cura de la anemia drepanocítica. El BMT involucra extraer la médula ósea normal de un pariente compatible o un donante y dársela a la persona con anemia drepanocítica. Esto es después de que hayan tenido un

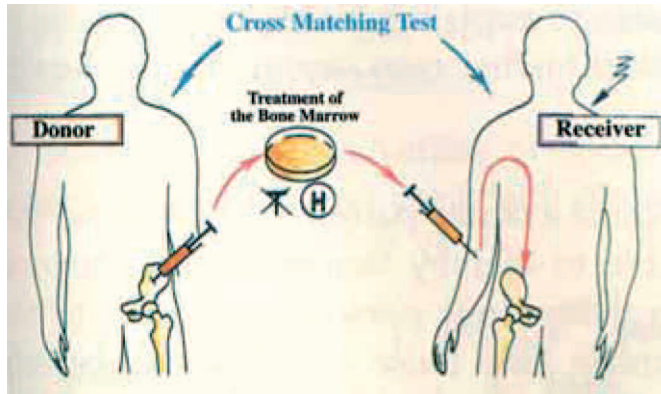
tratamiento con medicamentos fuertes para anular su propia médula ósea que está produciendo glóbulos rojos falciformes. Mientras que este tratamiento se ha realizado con éxito en muchos pacientes con anemia drepanocítica, hay varios problemas. Se hace mejor



HLA - Typing

con un hermano o hermana compatible, posiblemente antes de que cualquier complicación haya surgido, pero que se esperan ocurran en el futuro. Ya que la gravedad de la anemia falciforme

puede ser tan variable, es difícil justificar un tratamiento de alto riesgo como el BMT por el que algunos morirán y algunos sobrevivirán con problemas a largo plazo, sin



Procedure of BMT

manera de seleccionar aquellos que se beneficien probablemente o a aquellos en mayor peligro de complicaciones graves. Una de las pruebas que miden el flujo sanguíneo en el cerebro (Doppler transcraneal) puede identificar pacientes en riesgo de desarrollar un derrame y por eso, éstos pueden ser buenos candidatos. Los riesgos y los beneficios del trasplante deben ser evaluados en cada caso individual.

Como en el caso de la beta talasemia, con frecuencia es difícil encontrar un pariente con una médula ósea compatible, haciendo que este método curativo sea aplicable sólo a una porción de pacientes. Los índices de éxito y la supervivencia libre de complicaciones varían y dependen no sólo del estatus de salud de los pacientes previo al BMT, sino que también de la calidad y experiencia del centro de BMT.

Terapia génica

En el futuro es probable que la terapia génica se ofrezca para sustituir el gen defectuoso por un gen normal. Las investigaciones en esta área han hecho avances significativos en años recientes, pero la aplicación de estas a humanos para una cura final todavía tiene un largo camino que recorrer. Para averiguar más sobre estos desarrollos pregunte a su orientador o doctor.

¿Cómo se diagnostica la anemia drepanocítica?

Un niño nacido con anemia drepanocítica no mostrará indicios visibles de la enfermedad. El bebé puede ser diagnosticado si se dispone de un programa de examen neonatal en el país donde la familia vive. Esto es particularmente importante si los padres no han sido examinados, no se llevaron a cabo exámenes prenatales y no hay otro niño afectado en la familia. Es posible diagnosticar la anemia drepanocítica en esta etapa de edad incipiente por medio de pruebas de laboratorio simples, pero específicas, incluyendo la electroforesis, IEF y HLPC, como se describe anteriormente para el diagnóstico del rasgo de la anemia drepanocítica.

Métodos hematológicos comúnmente usados para diagnosticar la anemia drepanocítica

(i) **Índices hematológicos.** Estos parámetros hematológicos se miden con equipos electrónicos- contador de glóbulos rojos-que evalúa el tamaño y el volumen de los glóbulos rojos y la cantidad de hemoglobina que contienen. Algunos índices hematológicos que se encuentra más comúnmente en pacientes con esta condición se muestran a continuación:

Range, (Mean)	
Hb g/dl	4.1 - 13 (8)
MCV fl	70 - 90 (87)
MCHC g/dl	27 - 41 (33)

(ii) **Película sanguínea y morfología de RBC.** Observados en un microscopio los glóbulos rojos en la mayoría tiene formas anormales; principalmente los glóbulos rojos con falciformes

(sobre el 10% de todas las células), la notable poikilocitosis (formas variadas) y los diferentes tamaños (anisocitosis).

(iii) Electroforesis de hemoglobina. Este es un proceso que separa las diferentes proteínas que integran una molécula de hemoglobina- es decir, HbA, HbA2 y HbF. Se indica un diagnóstico de anemia falciforme cuando los niveles de HbS estén más altos de lo normal y puedan variar entre 20-90%, HbA2, que normalmente es responsable de hasta el 3% de la hemoglobina normal adulta, oscilando de 1,5 a 3,6% y HbF oscilando de 5 a 10% (ocasionalmente hasta un 40%). La variabilidad de estas medidas dependen de si hay HbS/S o de si hay otras combinaciones tal como con la beta y la alfa talasemia.

(iv) Pruebas genéticas. Estos son formas especializadas de confirmar u obtener información más específica usando las investigaciones de ADN. Por ejemplo, con tales pruebas las mutaciones (cambios genéticos) que causan la condición son identificados, información que en adición a la confirmación del diagnóstico, también puede ofrecer una indicación de la gravedad clínica de la enfermedad.

Es muy importante confirmar un diagnóstico precoz y preciso de la anemia drepanocítica para prevenir el desarrollo y el tratamiento puntual de cualquier complicación grave.

¿Se puede examinar un bebé nonato en el útero?

Existen un número de formas de evaluación para averiguar si un bebé nonato tiene una condición genética. Estas pruebas se denominan diagnóstico prenatal (PND). Informan que tipo de hemoglobina ha heredado su bebé de usted y su pareja. Merece la pena pensar sobre estas opciones antes de quedarse embarazada para tener la oportunidad de averiguar de antemano tanto como sea posible sobre estas pruebas.

(i) Amniocentesis:

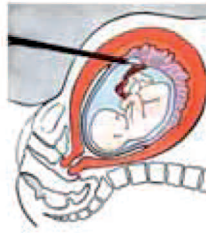
La amniocentesis se realiza en el segundo trimestre del embarazo, después de la semana 15 de gestación. Usando el ultrasonido como guía, un obstetra formado inserta una aguja muy fina a través del abdomen de la madre. Se extrae una pequeña cantidad de líquido amniótico que contiene células del feto. Ésta

se analiza luego en el laboratorio para determinar si el feto tiene anemia drepanocítica.

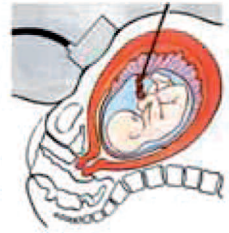
El riesgo que esta prueba representa para la madre y el feto no son significativos. Existe un pequeño peligro de aborto, que ocurre en 1:200-1:400 de los casos (menos del 0,5%).

El obstetra especialista, sin embargo, es capaz de explicar y comentar con detalle todos los aspectos de esta prueba.

Amniocentesis



Cordocentesis

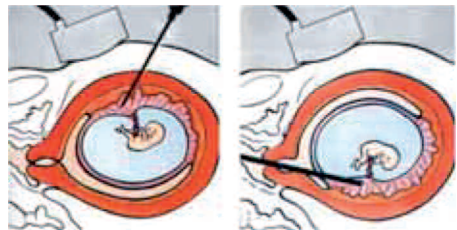


(ii) Cordocentesis (muestra de la sangre fetal)

Bajo la dirección del ultrasonido, se inserta una fina aguja a través del abdomen en el cordón umbilical del feto, a través del cual se aspira un pequeño volumen de sangre. La sangre fetal se separa y se analiza en el laboratorio. Con manos expertas, se obtienen tanto como el 100% de células fetales puras desde el primer intento en la mayoría de los casos. El obstetra especializado en el examen prenatal será el más capacitado para explicar y comentar las causas del fallo en obtener sangre fetal pura, así como cualquier otros peligros potenciales, cuando se somete a este procedimiento. La cordocentesis se realiza después de las 18 semanas de embarazo. Los riesgos incluyen aborto (1-2%), pérdida de sangre, infección y goteo del líquido amniótico. El diagnóstico precoz y específico por métodos moleculares ha sustituido casi por completo a la cordocentesis, que en la actualidad se indica principalmente sólo en mujeres embarazadas que acuden tarde.

(iii) Muestra de vellosidad coriónica (CVS)

El CVS es un método de diagnóstico de los trastornos de hemoglobina en el feto y se puede realizar más pronto que la amniocentesis, sobre la semana 10-11 de gestación. Utilizando el ultrasonido como



CVS

el obstetra especialista sustrae una muestra pequeña de la vellosidad coriónica, es decir, las células que contienen la misma información genética

que el feto y que formarán finalmente la placenta. Las células se desprenden o con una aguja fina insertada a través del abdomen de la madre (transabdominal) o con un catéter fino insertado a través de la vagina (transcervical). Las células se analizan entonces y se hace el diagnóstico. Existe un pequeño peligro de aborto e incluso un riesgo más pequeño de infección o sangrado comparado con los procedimientos previamente descritos. Además, hay un muy pequeño riesgo de anomalías en las extremidades, que se excluye prácticamente si la CVS se realiza después de las 10 semanas.

Como con otros métodos de diagnóstico prenatal, la información de riesgos potenciales y los beneficios del uso de este procedimiento se los da a la pareja el obstetra especialista.

¿Cómo se realiza el diagnóstico del feto después de obtener las muestras usando los métodos anteriores?

La Amniocentesis y la CVS están ambas basadas en el ADN, de otro modo conocidas como pruebas genéticas, e involucran la identificación de anomalías genéticas (mutación) presente en los padres.

Este tipo de pruebas constituyen el medio más preciso de diagnosticar enfermedades hereditarias. Como con todas las pruebas, hay una posibilidad de error de laboratorio, aunque muy pequeño. En el caso de la CVS, por ejemplo, los científicos de laboratorio estudian los genes de hemoglobina contenidos en el ADN de las células de la velloso coriónica para ver si el bebé será sano, con genes no afectados, si será un portador de talasemia o si tendrá afectados los genes de Hb.

Los análisis de la muestra normalmente tardan sobre una semana. El cese del embarazo, si es culturalmente aceptable y aprobado médicamente, sólo se justifica si se prevé un trastorno grave de HbH o si se diagnostica Hydrops Fetalis.

Cese del embarazo

Finalización precoz

El cese precoz se puede llevar a cabo cuando una mujer está embarazada de menos de 14 semanas. Se les debe dar toda la información a la pareja y abordar sus preocupaciones con asesoramiento apropiado. Deberían ser informados, por ejemplo,

por un obstetra o un orientador que la finalización no reducirá las posibilidades de la mujer que tener otro bebé y que cada embarazo concebido en una pareja de riesgo comporta el mismo riesgo de procrear un niño afectado.

Además, se debe explicar claramente que si la pareja desea saber si los bebés concebidos posteriormente portan talasemia, el diagnóstico prenatal tendrá que llevarse a cabo otra vez, involucrando exactamente los mismos procedimientos y con los mismos beneficios y riesgos.

Finalización tardía

El procedimiento para el cese del embarazo en la semana 14 involucra inducir el parto de la mujer embarazada introduciendo hormonas (prostaglandin). El parto puede durar varias horas y el procedimiento es mucho más perturbador psicológicamente para la mujer que un cese precoz.

Otros métodos

El diagnóstico prenatal y la finalización del embarazo son métodos que puede que no acepten todas las parejas de riesgo o ciertas poblaciones debido a creencias religiosas y culturales.

Desgraciadamente, sin embargo, la prevención no puede basarse sólo en la identificación de portadores y el examen no puede ser efectivo y exitoso en ausencia del diagnóstico prenatal y la finalización del embarazo.

Otros métodos de prevención se han desarrollado, mientras que otros están todavía en una fase de investigación, ambos para minimizar la intervención y el estrés psicológico, así como para que sean más aceptables cultural y religiosamente por ciertas poblaciones y parejas individuales. Por ejemplo, el análisis de las **células fetales que circulan en la sangre de la madre** es una prueba en la que se ha concentrado significativas investigaciones en la última década. Sin embargo, esto tiene limitaciones y no puede ofrecer hasta el momento una alternativa fiable al examen prenatal tradicional.

Diagnóstico genético de pre-implantación (PGD), es otro método que involucra el uso de las técnicas de fertilización in-vitro y tecnología de ADN. Se toman unas pocas células de un embrión incipiente o se selecciona un óvulo libre de trastornos de

Hb de una mujer portadora, el cual es después fertilizado en el laboratorio e introducido en el útero.

El PGD demuestra ser más aceptable que el diagnóstico prenatal, particularmente a aquellos individuos que se oponen a la finalización del embarazo, a pesar del hecho de que la tecnología todavía es costosa, y con frecuencia se necesitan varios intentos para un embarazo de éxito.

¿Dónde se encuentra la anemia drepanocítica y otros trastornos de Hb?

Se cree que la variante de la anemia falciforme de hemoglobina se ha originado en África, donde se encuentra más comúnmente, mientras que se considera a la India como un origen adicional. Desde estas áreas, la emigración ha llevado el gen a casi todas las regiones del mundo.

Se cree que en estas áreas del mundo, los organismos humanos se sometieron a un leve cambio en sus genes- un ajuste genético o una mutación, como se denomina en biología. Esta alteración llevó a importantes cambios en el entorno de los glóbulos rojos que evitaba que los parásitos de la malaria crecieran y se multiplicaran en ellos, y que les daba a las personas una ventaja de supervivencia sobre aquellos en los que esta transformación genética no ocurrió. Se considera, en algunos casos científicamente establecidos, que los portadores del rasgo de la talasemia (alfa y beta), así como los portadores de otros trastornos de Hb, fueron así más capaces de sobrevivir a la malaria que individuos sanos. El número de portadores aumentó de forma significativa a lo largo de los años en las regiones endémicas de malaria del mundo al morir grandes



Países afectados por malaria antes de establecerse los programas de control



Mapa de los trastornos de hemoglobina en todo el mundo "Directrices para el control de la talasemia, 2000"

cantidades de individuos sanos como resultado de la infección grave de malaria.

Las emigraciones de la población y los matrimonios mixtos entre grupos étnicos diferentes han introducido la talasemia y la anemia drepanocítica, como se ha mencionado anteriormente, en casi todos los países del mundo, endémicos de malaria o no, incluyendo el norte de Europa y otros países donde la talasemia no existía previamente.

Según reciente información epidemiológica sobre el 7% de la población global porta un gen de hemoglobina afectado, con entre 300.000-500.000 niños nacidos afectados anualmente. Sobre el 80% de ellos tiene anemia falciforme y la mayoría vive en el mundo en vías de desarrollo, principalmente en África. Incluso en la actualidad, un número significativo de niños afectados, nacidos en países en vías de desarrollo, mueren sin diagnosticar o con diagnósticos erróneos, reciben tratamiento por debajo de lo óptimo o se dejan sin tratar del todo.

La Organización Mundial de la Salud y las organizaciones de pacientes como la TIF trabajan estrechamente para apoyar a las autoridades nacionales para promover el establecimiento de programas de control nacional efectivos, para reducir el número de nacimientos afectados anuales y para mejorar la asistencia médica y la calidad de vida de los pacientes con trastornos de Hb graves en todo el mundo.

PUBLICACIONES DE LAS FEDERACIONES INTERNACIONALES DE TALASEMIA

1. "Blood Safety Kit" (1999)
[En inglés]
2. "Guidelines to the clinical Management of Thalassaemia" 2000
[Traducido a 6 idiomas]
3. "Compliance to Iron Chelation therapy with Desferrioxamine" 2000 -
Reprint 2005
[Traducido a 4 idiomas]
4. "About Thalassaemia" - 2003
[Traducido a 11 idiomas]
5. "Prevention of Thalassaemias and other Haemoglobinopathies "
Volume I (2003)
[Traducido a 2 idiomas]
6. "Prevention of Thalassaemias and other Haemoglobinopathies"
Volume II (2005)
[Traducido al inglés]
7. "Patients' Rights" 2007
[En inglés]
8. "A guide to the establishment and promotion of non-government
patients/parents' organization" 2007
[En inglés]
9. Updated version of the book "Guidelines to the Clinical Management
of Thalassaemia" May 2007
[En inglés]
10. Children's dialogue: "Thalassaemia and Me" 2007
[En inglés]
11. Booklet One: About β -thalassaemia 2007
12. Booklet Two: About α -thalassaemia 2007
13. Booklet Three: "About Sickle Cell Disease" 2007
14. TIF's Educational Folder 2007



CÓMO CONTACTAR CON LA TIF

Thalassaemia International Federation
P.O. Box 28807, 2083 Nicosia, Cyprus
Tel: 00357 22319129/ 223 19134
Fax: 00357 223 14553
E-mail: thalassaemia@cytanet.com.cy
Web-site: www.thalassaemia.org.cy

Published by the:
**Thalassaemia
International Federation**

Nº. 13

ISBN: 978-9963-623-47-1

Publicado por la
Federación
Internacional de
Talasemia

No: 13

ISBN: 978-9963-623-47-1