

Beta talasemia y embarazo

Beta thalassemia and pregnancy

Miguel Lugones Botell, Francisco Hernández Álvarez

Policlínico Universitario "26 de Julio", Municipio Playa. La Habana, Cuba.

RESUMEN

La talasemia es un desorden congénito hemolítico causado por una deficiencia parcial o completa de la síntesis de las cadenas alfa o beta de las globinas de la hemoglobina. Se manifiesta en una amplia gama de cuadros clínicos que van desde la muerte intrauterina hasta la microcitosis asintomática sin anemia. El depósito de hierro constituye la complicación más importante de la talasemia y su mayor preocupación en el manejo. El embarazo en mujeres con talasemias deviene un grave problema de salud que exige una atención diferenciada y multidisciplinaria. Para esta afección no existe tratamiento específico definitivo. El arsenal médico existente solo puede manejar los efectos y no la causa. El objetivo del trabajo es mostrar algunos aspectos relacionados con las complicaciones que pueden aparecer en esta entidad cuando se asocia al embarazo, la discusión del problema clínico, el diagnóstico y la importancia de la prevención y del consejo genético oportuno en este grupo de pacientes. Presentamos una gestante de 26 años de edad con edad gestacional de 13,5 semanas de piel negra, con antecedentes patológicos personales de S- β Talasemia. Desde muy pequeña presenta dolor en extremidades a predominio en miembros superior derecho e inferior izquierdo, fijo, de intensidad moderada a severa, que no responde a los analgésicos, acompañado de dolor en hipogastrio que se intensifica en los días siguientes. Requiere realizar dos exanguíneo transfusiones. Se reafirma la importancia de la visita preconcepcional para educar preventivamente a la población antes del embarazo para evitar complicaciones.

Palabras clave: talasemia; embarazo; complicaciones; prevención.

ABSTRACT

Thalassemia is a congenital hemolytic disorder caused by a partial or complete deficiency of the synthesis of the alpha or beta chains of hemoglobin globins. It manifests itself in a wide range of clinical conditions ranging from intrauterine death to asymptomatic microcytosis without anemia. Iron deposition is the most important complication of thalassemia and its major management concern. Pregnancy in women with thalassemias becomes a serious health problem requiring differentiated and multidisciplinary attention. There is no definitive specific treatment for this condition. The existing medical arsenal can only handle the effects and not the cause. The objective of this study is to show some aspects related to the complications that may appear in this entity when it is associated with pregnancy, the discussion of the clinical problem, the diagnosis and the importance of prevention and timely genetic counseling in this group of patients. We present a black 26 year-old pregnant woman with gestational age of 13.5 weeks, with a personal pathological history of S-? Thalassemia. From a very young age, she presented pain in her limbs, with predominance in the upper right and lower left, fixed, moderate to severe intensity, which does not respond to analgesics, accompanied by pain in hypogastrium that intensifies in the following days. The patient required two blood transfusions. The importance of the preconception visit is reaffirmed to preemptively educate the population before pregnancy to avoid complications.

Keywords: thalassemia; pregnancy; complications; prevention.

INTRODUCCIÓN

Las talasemias son un grupo de afecciones sanguíneas hereditarias que afectan la manera en la que el cuerpo genera hemoglobina. Una proteína que se encuentra en los glóbulos rojos y que es la responsable de transportar oxígeno a través del cuerpo,¹ o sea, que son el resultado de la falta de síntesis de las cadenas beta de globina. Los genes beta se encuentran en el cromosoma 11, junto con los genes delta y gamma.² La gravedad y el tipo de anemia dependen del número de genes que estén afectados.¹

En 1925, *Thomas Cooley* y *Pearl Lee* describieron una forma de anemia severa, que ocurría en niños de origen italiano asociado a esplenomegalia y cambios característicos en los huesos.^{1,3} Debido a que esta enfermedad está ampliamente extendida por la región del Mar Mediterráneo fue llamada Talasemia, derivada de la palabra griega para mar, *thalassa*.⁴ Alcanza frecuencia en algunas zonas de 3 a 10 %, área denominada "el cinturón talasémico".^{5,6}

Las células del cuerpo más abundantes son los glóbulos rojos y cada uno de éstos tiene cuatro meses de vida. Cada día, el cuerpo produce nuevos glóbulos rojos para reemplazar los que han muerto o los que el cuerpo ha perdido.¹

En la talasemia, los glóbulos rojos se destruyen a una velocidad mayor lo cual provoca anemia, una afección que causa cansancio y otras complicaciones.¹

La talasemia es hereditaria -como ya se señaló-, se lleva en los genes y se hereda de padres a hijos. Los portadores del gen de la talasemia no presentan síntomas y es posible que no sepan que son portadores de la enfermedad. Si ambos padres son portadores, pueden transmitirles la enfermedad a sus hijos. Las talasemias no son contagiosas.

Si bien existen muchos tipos de talasemias, las dos principales son:^{3,4}

1. Alfa talasemia: cuando el organismo tiene dificultades produciendo alfa globina.
2. Beta talasemia: cuando el organismo tiene dificultades produciendo beta globina.

Este tipo de talasemia ocurre cuando falta el gen que controla la producción de alguna de estas proteínas o cuando el gen sufre una mutación. Desde el punto de vista clínico, la más importante es la beta talasemia.

ACERCA DE LA BETA TALASEMIA

Debido al aumento de la frecuencia de los genes, tanto de la Hb S como de la talasemia β en grupos de poblaciones similares, la herencia de ambas anomalías es relativamente frecuente. La combinación Hb S-betatalasemia produce un cuadro clínico de gravedad similar al de la drepanocitosis.^{2,7,8,9}

La beta talasemia ocurre cuando el gen que controla la producción de la beta globina es defectuoso. La beta talasemia puede ser de moderada a grave y es más común en las poblaciones de ascendencia mediterránea, africana y del Sudeste de Asia.^{8,9}

La β talasemia menor es la segunda hemoglobinopatía más frecuente en las gestantes después del rasgo falciforme. Estas pacientes presentan anemia hipocrómica y microcítica, con niveles de hemoglobina que suele oscilar entre 10,9-10 g/dL.⁸

La única manera de que un niño pueda contraer beta talasemia es mediante la herencia de los genes de sus padres. Los genes son "componentes básicos" que juegan un papel importante en determinar las características físicas, y muchas otras cosas más, de la persona.⁹

Los seres humanos cuentan con trillones de células que forman la estructura de sus cuerpos y llevan a cabo trabajos específicos, como extraer nutrientes de los alimentos y convertirlos en energía. Los glóbulos rojos, los cuales contienen hemoglobina, transportan oxígeno a todo el cuerpo.

Todas las células cuentan con un núcleo que actúa como "cerebro" o "puesto de comando" de la célula. El núcleo le indica a la célula que crezca, madure, se divida o muera. El núcleo contiene ADN (ácido desoxirribonucleico), una molécula larga, en espiral, que contiene los genes que determinan el color del cabello, el color de los ojos, si una persona será zurda o diestra y muchas otras características. El ADN, junto con los genes y la información que estos contienen, pasa de padres a hijos durante la reproducción.⁹⁻¹¹

Cada célula contiene muchas moléculas de ADN, pero dado que las células son muy pequeñas y las moléculas de ADN son largas, el ADN está extremadamente comprimido en cada célula. Estos paquetes comprimidos de ADN se denominan "cromosomas". Cada célula contiene 46 cromosomas (23 pares). Cada par está compuesto por un cromosoma que proviene del padre y otro que proviene de la madre. Cuando una persona tiene beta talasemia, significa que hubo una mutación en el cromosoma 11.⁹

La beta globina se forma en el cromosoma 11 (la beta globina, junto con la alfa globina, es una de las proteínas que forman la hemoglobina). Por lo tanto, si uno de los genes que le indica al cromosoma 11 que produzca beta globina se altera, se produce menos beta globina. Esto afecta la hemoglobina y disminuye la capacidad de los glóbulos rojos de transportar oxígeno por el cuerpo.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente femenina de 26 años de edad, negra, con antecedentes patológicos personales de S-β Talasemia desde muy pequeña, para lo cual lleva tratamiento regularmente, con hidroxurea (500 mg) 3 tabletas/día (suspendida actualmente), presenta crisis vaso oclusivas a repetición. La historia obstétrica actual de la gestante durante su primer ingreso en el hospital es la siguiente: G₃ P 0 A₂ (provocados), con fecha de la última menstruación el 4 de abril de 2016, para una edad gestacional al ingreso hospitalario de 13,5 semanas. Refiere que tres días antes comenzó con dolor en extremidades a predominio en miembro superior derecho e inferior izquierdo, fijo, de intensidad moderada a severa, que aliviaba poco con los analgésicos. También tuvo dolor en bajo vientre, por lo que acudió al cuerpo de guardia del Hospital "Enrique Cabrera" en La Habana, Cuba y se decide ingreso en la sala de Hematología. Durante su estadía en la sala evoluciona con intensificación del cuadro doloroso para lo que lleva tratamiento con diferentes analgésicos. El 15 de julio de 2016 se asocia a dicho cuadro de polipnea ligera y taquicardia, que requiere oxígeno suplementario. Por este motivo se realizó una exanguíneo-transfusión total y se decidió un traslado a la Unidad de Cuidados Intermedios (UCIP). Se realizó una segunda exanguíneo-transfusión, parcial, el 16 de julio de 2016. Se mantiene con cuadro doloroso de intensidad variable.

ANTECEDENTES PATOLÓGICOS PERSONALES

1. S-β Talasemia (crisis vasoclusivas a repetición) (Tratamiento habitual con hidroxurea (500 mg) 3 tabletas/diarias, suspendidas durante la gestación actual).
2. Esplenectomía realizada a los 5 años de edad.
3. Hepatitis C hace 17 años, en fase curativa, para la que recibió tratamiento con interferón.
4. Operaciones: Esplenectomía hace 17 años.
5. Transfusiones: sí.

Color de la piel: Negra

Fecha de Ingreso Hospitalario: 8 de julio de 2016

Fecha de Ingreso UCIP: 15 de julio de 2016

ANTECEDENTES PATOLÓGICOS FAMILIARES

Padre: Beta talasemia mayor.

Madre: Sicklemia

Resultados análisis hematológicos recientes

Hb 95 g/L

Hto 0,29 vol %

Leucocitos $11,1 \times 10^9/L$

Polimorfonucleares 0,75 %

Linfocitos 0,20 %

Eosinófilos 0,02 %

Monocitos 0,03 %

Plaquetas $472 \times 10^9/L$

Conteo de reticulocitos 7,3

Las crisis dolorosas se mantienen, las cuales se van atenuando con diferentes tratamientos con analgésicos orales hasta que se traslada a sala de cuidados perinatales. Luego, previa coordinación con su policlínico, se traslada al Hogar Materno de su área de residencia en el municipio Playa en La Habana, Cuba.

Posteriormente, a las 28 semanas de embarazo, es trasladada nuevamente del Hogar Materno al Hospital "Enrique Cabrera" por haber tenido recidiva de sus crisis dolorosas. Ahí se ingresa y se mantiene seguimiento obstétrico y hematológico. No presenta ninguna dificultad en la evolución de su embarazo en todo su ingreso. A las 35, semanas se le realizó ultrasonido y se constató el índice de líquido amniótico en 3. Por este motivo se decidió interrumpir el embarazo del cual se obtuvo un recién nacido vivo de 2 410 gramos con Apgar 9-9 que evolucionó satisfactoriamente. A la paciente se le realizó esterilización quirúrgica. La paciente evolucionó en buena forma. Se le indicó un cambio en el tratamiento con heparina a anticoagulantes orales, y es dada de alta con control por Hematología.

DISCUSIÓN

La gravedad y el tipo de anemia en esta enfermedad dependen del número de genes que estén afectados.^{1,2} Esto explica las variaciones en el tipo de presentación y/o de complicaciones que pueden ocurrir en cada caso.¹ Este trastorno ocasiona la destrucción de grandes cantidades de glóbulos rojos, lo cual lleva a que se presente anemia con gran frecuencia.^{12,13}

Se estima que anualmente nacen en todo el mundo 200 millones de personas portadoras de esta alteración (heterocigotos) y 300 mil personas que padecen la enfermedad (homocigotos). Clínicamente, las más importantes de todas las hemoglobinopatías son la talasemia y la anemia de células falciformes. Estas son de mayor incidencia que otras enfermedades congénitas frecuentes y graves como el hipotiroidismo congénito y la fenilcetonuria.¹⁴

Es infrecuente que la talasemia mayor represente un problema para el embarazo, dado que la sobrecarga de hierro asociada a esta patología suele provocar falta de crecimiento puberal y retraso del desarrollo sexual. A menudo, estas pacientes son infértiles y anovulatorias, y presentan hipogonadismo hipogonadotrófico por depósito de hemosiderina en el hipotálamo y la hipófisis.⁵ Se ha descrito en la literatura alrededor de 14 embarazos en este grupo con cinco pérdidas fetales. El embarazo puede precipitar una insuficiencia cardíaca en estos casos.¹⁵ La talasemia mayor no sólo es peligrosa para el feto el que generalmente muere, sino también para la madre que puede resultar con importantes secuelas.^{1,16-18} Se han observado profundos cambios en la hemostasia en pacientes con B talasemia mayor, intermedia o menor. La presencia de una incidencia mayor a la normal en pacientes con talasemia intermedia, y la existencia de anomalías hemostáticas protrombóticas en la mayoría de los pacientes, aún en los de muy corta edad, han llevado a reconocer la existencia de un estado de hipercoagulabilidad en estas pacientes. Esta condición explicaría las trombosis de extremidades inferiores que requirieron amputaciones, y el accidente vascular encefálico que secuela a la paciente.¹⁵

Un amplio rango de exámenes de laboratorio ha aportado sólida evidencia de la existencia de un estado de hipercoagulabilidad crónica en la talasemia, particularmente, en pacientes esplenectomizada. La nuestra, a pesar de estar esplenectomizada, no tuvo dicha complicación. La presencia de un estado de hipercoagulabilidad persistente con una infrecuente ocurrencia de eventos trombóticos sugiere que este fenómeno en la talasemia es subclínico y ha sido asociado con hallazgos de autopsia de trombos en la microvasculatura pulmonar y cerebral.¹⁵

La talasemia menor no constituye un impedimento para el embarazo, pero requiere suplementos adicionales de ácido fólico.¹⁹

A la paciente hubo que realizarle exanguíneo-transfusión al inicio del embarazo. El uso profiláctico de la transfusión o exanguíneo-transfusión se discute.² Los que apoyan este tratamiento alegan que al disminuir el porcentaje de Hb S disminuyen los fenómenos vaso-oclusivos en la placenta, las complicaciones y la morbilidad y mortalidad materna y fetal; otros no encuentran diferencias.² Por otro lado, 22 % de las mujeres transfundidas desarrollan alo-anticuerpos anti-eritrocitarios, algunos de los cuales pueden causar anemia hemolítica del recién nacido.

El propósito de esta presentación es destacar la importancia que tiene el seguimiento de este grupo de mujeres con afecciones hematológicas, fundamentalmente en la atención primaria de salud. Resulta de gran importancia la consulta preconcepcional para el adecuado consejo genético que requiere este grupo de pacientes, ya que el objetivo principal de la atención primaria radica en la prevención y la promoción de salud²⁰ y el caso presentado consiste en un ejemplo de la importancia que requiere la atención a estos problemas.

En enfermedades de alta prevalencia como las cardiovasculares, la diabetes o el cáncer se han descrito la influencia de los factores ambientales y de los estilos de vida. En la actualidad, se empieza a hacer énfasis en los factores genéticos implicados en el origen de muchas patologías. Es por ello que parte de nuestras acciones e intervenciones preventivas deben ir dirigidas en función del riesgo genético que se presenten en la población.²¹

La asistencia preconcepcional se define como el conjunto de intervenciones sanitarias que tienen como finalidad identificar y modificar los riesgos biomédicos, conductuales y sociales, tanto maternos como paternos, antes de la concepción, con el fin de incrementar las posibilidades de un resultado perinatal favorable.²⁰

Los avances en genética abren nuevos horizontes y un campo de acción preventivo muy importante para la Salud Pública. En Estados Unidos se ha definido la *Public Health Genetics* como la aplicación de los avances en genética y biotecnología molecular para mejorar la salud pública y prevenir enfermedades.²²⁻²⁵

Los médicos y enfermeras de la familia son los profesionales que proporcionan asistencia a la mujer durante sus años reproductivos. Por lo tanto, es fundamental incorporar la visita preconcepcional en el trabajo diario del médico de familia, ya que puede mejorar la calidad de la gestación, individualizando los posibles factores de riesgo en cada mujer.²⁰

A pesar de los beneficios que esta consulta aportaría, sabemos que son pocas las gestantes que acuden a la consulta preconcepcional, puesto que más de la mitad de las gestaciones no son programadas, por lo que insistimos en la importancia de la visita preconcepcional sistemática para educar a la población en la importancia que tiene la prevención en el embarazo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Díaz A, Urrutia ME, Roos A, Grace L. Talasemias y embarazo: Caso clínico y revisión de la literatura. Rev Obstet Ginecol. Hosp Santiago Oriente "Dr. Luis Tisné Brousse". 2009; 4(1):42-5.

2. Pujada RX, Viñal RL. Enfermedad de células falciformes en el embarazo. Rev Cubana Obstet Ginecol. 2016 [citado 22 de enero de 2017];42(2). Disponible en: <http://revginecobstetricia.sld.cu/index.php/gin/article/view/58/62>
3. Cooley TB, Lee P. A series of cases of splenomegaly in children with anemia and peculiar bone changes. Trans Am Pediatr Soc. 1925;37:29-30.
4. Whipple GH, Bradford WL. Mediterranean disease thalassemia (erythroblastic anemia of Cooley): associated pigment abnormalities simulating hemochromatosis. J Pediatr. 1936;9:279-311.
5. Weatherall DJ. The thalassems. In: Stamatoyannopoulos. In: G, Nienhuis AW, Majerus PH, Varmus H (eds). The molecular basis of blood disease. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders. 1994;157-205.
6. Rogers DT, Molokie R. Sickle Cell Disease in Pregnancy. Obstet Gynecol Clin North Am. 2013;37(2):223-37.
7. Al-Farsi SH, Al-Riyami NM, Al-Khabori MK, Al-Hunaini MN. Maternal complications and the association with variables in pregnant women with sickle cell disease. Hemoglobin. 2013;37:219-26.
8. Al Jama FE, Gasem T, Burshaid S, Rahman J, Al Suleiman SA, Rahman MS. Pregnancy outcome in patients with homozygous sickle cell disease in a university hospital. Eastern Saudi Arabia. Arch Gynecol Obstet. 2009;280:793-7.
9. Belisário AR, Martins ML, Brito AM, Rodrigues CV, Silva CM, Viana MB. Globin gene cluster haplotypes in a cohort of 221 children with sickle cell anemia or S₀-thalassemia and their association with clinical and hematological features. Acta Haematol. 2013;124:162-70.
10. Italian Working Group on Endocrine Complications in Non-endocrine Diseases. Multicentre study on prevalence of endocrine complications in thalassaemiamajor. Clin Endocrinol (Oxf). 1995;42:581-6.
11. Kanhai HH. Management of severe red cell immunization in pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1990;42:S90.
12. De Baun MR, Frei-Jones M, Vishinski E. Hemoglobinopathies. In: Kliegman, RM, Behrman, RE, Jenson, HB, Stanton, BF eds. Nelson Textbook of Pediatrics. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2012.
13. Steimberg M. Disorders of hemoglobin: genetics, pathophysiology and clinical management. Cambridge: University Press; 2001, p. 1235.
14. Haj A, Laradi S, Miled A, Omar G, Ben J, Perrin P. Clinical and molecular aspects of haemoglobinopathies in Tunisia. Clin Chim Acta. 2012;340:127-37.
15. Evans G. Talasemia asociada a embarazo. Rev Chil Obstet Ginecol. 2013;68(2):124-8.
16. Leung CF, La o TT, Chang AM. Effect of folate supplement on pregnant women with beta-thalassemia minor. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2012;33:209.

17. Parrish MR, Morrison JC. Sick cell crisis and pregnancy. *Semin Perinatol.* 2013;37:274-9.
18. Santos NS, Chvatal VLS, Varga CRR, Böttcher-Luiz F, Turato ER. Vivências sobre gravidez relatadas por mulheres com anemia falciforme em hospital universitário: um estudo qualitativo. *Revista Psicologia e Saúde.* 2011;3(2):23-9.
19. Leung CF, Lao TT, Chang AM. Effect of folate supplement on pregnant women with beta-thalassemia minor. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1989;33:209.
20. Lugones BM. Atención preconcepcional como estrategia básica para prevenir y disminuir la mortalidad materno-infantil. *Rev Cubana Obstet Ginecol.* 2016;42(1). Disponible en:
<http://www.revginecobstetricia.sld.cu/index.php/gin/article/view/29/8>
21. Cabrera E, Yagüe C, Gallar A, Zabalegui A. Salud Pública y Genética. Nuevos retos para el profesional de enfermería. *Index Enferm.* 2015;14(50) Disponible en:
http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1132-12962005000200009
22. Benjamin J. Authority and the Family Revisited. In: *World Without Fathers.* New German Critique. 2013;4(3):35-57.
23. Mombiela GA, López VL, Marín MM, Arasa MS, Cardona CE. Atención preconcepcional: Prevención primaria. *Musas.* 2014;1(6):1344.
24. Johnson K. Recommendations to improve preconception health and health care-United States. *Morbidity and Mortality Weekly Report.* 2014;55(4):1-23.
25. Sánchez JCR. Consulta preconcepcional en atención primaria. *Semergen-Medicina de Familia.* 2015;31(9):413-7.

Recibido: 4 de enero de 2017.
Aprobado: 26 de febrero de 2017.

Miguel Lugones Botell. Policlínico Universitario "26 de Julio", Municipio Playa. La Habana, Cuba.
Correo electrónico: lugones@infomed.sld.cu