



Anemias por hemoglobinopatías: Hallazgos clínicos, epidemiológicos y de laboratorio

Haemoglobinopathies Anemias: Clinical, epidemiologic, and laboratory findings

Alcívar Pino Evelyn Julissa ¹
Demera Ayala Eulalia Adalay ²
Pérez Rodríguez Karolayn Nicolle ³
Castro Jalca Jazmín Elena ⁴

¹Universidad Estatal del Sur de Manabí, Jipijapa, Ecuador, Email: alcivar-evelyn8104@unesum.edu.ec, Código Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-7863-2193>

²Universidad Estatal del Sur de Manabí, Jipijapa, Ecuador, Email: demera-eulalia5277@unesum.edu.ec, Código Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-8520-4472>

³Universidad Estatal del Sur de Manabí, Jipijapa, Ecuador, Email: perez-karolayn3447@unesum.edu.ec, Código Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-9521-2502>

⁴Universidad Estatal del Sur de Manabí, Jipijapa, Ecuador, Email: jazmin.castro@unesum.edu.ec, Código Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-7593-8552>

Contacto: alcivar-evelyn8104@unesum.edu.ec

Recibido: 08-06-2023

Aprobado: 19-08-2023

Resumen

Las hemoglobinopatías son enfermedades genéticas que afectan la producción o estructura de la hemoglobina, la proteína que transporta el oxígeno en los glóbulos rojos. Las hemoglobinopatías más comunes son la anemia falciforme y la talasemia, y su prevalencia varía según la población étnica y geográfica. El diagnóstico temprano y el tratamiento adecuado pueden mejorar la calidad de vida de las personas afectadas por estas enfermedades. El objetivo final fue contribuir a un diagnóstico temprano y preciso, describiendo los hallazgos clínicos, epidemiológicos y de laboratorio relevantes. La metodología aplicada fue revisión de tipo documental, descriptiva, se utilizaron términos MeSH como: hemoglobinopathie,

hemoglobin, diagnosis, thalassemia, sickle cell disease, de las distintas bases de datos científicas como: Pubmed, Sciencedirect, Frontiers, Biomed Central, Springer. Entre los resultados se destacan que pueden causar una variedad de hallazgos clínicos, la gravedad y el tipo de síntomas pueden variar según el tipo específico de hemoglobinopatía; la epidemiología de estas enfermedades varía según la región geográfica, son más comunes en poblaciones de África, Europa, Oriente Medio y el sudeste asiático; Los hallazgos clínicos de las hemoglobinopatías pueden variar según el tipo y la gravedad de la afectación. Se concluye que Los signos clínicos de las hemoglobinopatías pueden variar significativamente dependiendo del tipo y la gravedad de la afección.

Palabras clave: hemoglobinopatía, hemoglobina, diagnóstico, talasemia, anemia de células falciformes.

Abstract

Hemoglobinopathies are genetic diseases that affect the production or structure of hemoglobin, the protein that carries oxygen in red blood cells. The most common haemoglobinopathies are sickle cell anaemia and thalassemia, and their prevalence varies according to ethnic and geographical population. Early diagnosis and proper treatment can improve the quality of life of people affected by these diseases. The ultimate goal was to contribute to an early and accurate diagnosis, describing the relevant clinical, epidemiological and laboratory findings. The methodology applied was a documentary, descriptive review, MeSH terms were used such as: hemoglobinopathie, hemoglobin, diagnosis, thalassemia, sickle cell disease, from the different scientific databases such as: Pudmed, Sciencedirect, Frontiers, Biomed Central, Springer. Among the results are highlighted that they can cause a variety of clinical findings, the severity and type of symptoms can vary depending on the specific type of hemoglobinopathy; the epidemiology of these diseases varies by geographic region, they are more common in populations in Africa, Europe, the Middle East and Southeast Asia; The clinical findings of hemoglobinopathies may vary depending on the type and severity of the involvement. It is concluded that the clinical signs of hemoglobinopathies can vary significantly depending on the type and severity of the condition.

Key words: hemoglobinopathie, hemoglobin, diagnosis, thalassemia, sickle cell disease

Introducción

Las hemoglobinopatías son consideradas como un grupo de trastornos hereditarios muy comunes ocasionados por defectos cuantitativos o cualitativos en la síntesis de hemoglobina (Hb) (1). Se diferencian en dos categorías: los trastornos cuantitativos (Talasemia) y los cualitativos (variantes estructurales de Hb) (2).

Las hemoglobinopatías, son las enfermedades monogénicas más comunes porque casi el 7% de la población mundial son portadores, son frecuentes en las regiones endémicas de malaria estas han surgido originalmente de las regiones mediterráneas, constituyen un importante problema de salud en más de 160 países en todo el mundo, estos países son responsables del 89% de los nacimientos en todo el mundo (3).

Estas enfermedades tienen una incidencia elevada, estos se deben al aumento de la migración en todas las regiones del mundo, de personas provenientes de zonas con alta prevalencia hacia sitios donde la cantidad de casos es nula o pocos, observándose una amplia diversidad en cuanto a las poblaciones (4). De acuerdo con un estudio las hemoglobinopatías tienen una prevalencia del 12,26%, donde el riesgo drepanocítico se lleva el primer lugar siendo el más prevalente con un 7%, luego está el rasgo de talasemia β con 2%, enfermedad de las células falciformes 1,68% y Hemoglobina E 0,24% (5).

La morbilidad de las hemoglobinopatías puede variar ampliamente según el tipo y la gravedad del trastorno, la mortalidad asociada a estas enfermedades puede variar según el tipo y la gravedad del trastorno, así como el acceso a una atención médica adecuada, en el caso de la anemia falciforme, se ha observado que la mortalidad es significativamente más alta en países con bajos ingresos y recursos limitados

para el tratamiento y la prevención de complicaciones. Un estudio publicado en la revista Lancet Global Health en 2019 estimó que la mortalidad infantil asociada a la anemia falciforme en África subsahariana era de 50-90% en ausencia de tratamiento adecuado y 20-30% en aquellos países con acceso limitado a los servicios de salud (6).

Por otro lado, la Talasemia M es una forma grave de la enfermedad, la cual requiere de transfusiones para mantener los niveles de hemoglobina, la acumulación de hierro en el cuerpo como resultado de la transfusión repetida puede causar daño en los órganos y aumentar el riesgo de complicaciones graves, de acuerdo con un estudio la mortalidad en pacientes con Talasemia M era del 2,7% sien las complicaciones cardiacas y hepáticas las principales causas de muerte (7).

Debido al impacto de estos trastornos hereditarios en los pacientes, las familias y la sociedad, muchos países endémicos han desarrollado programas de detección de portadores preconcepcionales, prematrimoniales y/o prenatales para minimizar la incidencia de nuevos casos, a las parejas portadoras, si se identifican preferentemente antes de que nazca un niño afectado, se les pueden ofrecer opciones reproductivas, dentro del marco legal y las prácticas (8).

Los pacientes afectados por las hemoglobinopatías tienden a sufrir complicaciones agudas y crónicas relacionadas conjuntamente a la enfermedad durante el transcurso de su vida, provocando que la calidad de vida relacionada a la salud (CVRS) se vea reducida (9). Para las personas con este padecimiento la evaluación de la CVRS es parte fundamental de la investigación en salud y se ha incorporado

recientemente a la atención clínica integral (10).

Además de las membranas celulares o la mutación del gen de la enzima, las anemias hereditarias también pueden resultar de mutaciones en la cadena de globina de la molécula de hemoglobina, se han descubierto casi 1000 mutaciones de globina diferentes, la enfermedad de células falciformes y la talasemia son los dos trastornos clínicamente más importantes, la enfermedad de células falciformes resulta de la herencia homocigótica de la hemoglobina defectuosa (hemoglobina S), aunque también se puede observar la anemia falciforme cuando la hemoglobina S se hereda junto con otras variantes de la hemoglobina, como la hemoglobina C o la β -talasemia de células falciformes(11).

Las categorías más importantes para las que está indicado el consejo genético, con la eventual opción del diagnóstico prenatal, son la Talasemia Mayor (TM), los Síndromes de Células Falciformes, las combinaciones HbE/ β -talasemia y los síndromes de α -talasemia, como el letal Hb Síndrome de Bart y HbH Hydrops Fetales (12).

Respectivamente los hallazgos clínicos para la anemia falciforme corresponden a la anemia hemolítica y la oclusión de los vasos, que pueden provocar dolor agudo y crónico e isquemia tisular o infarto (13). Las personas con talasemia tienen grados variables de anemia y hematopoyesis extramedular, que a su vez pueden causar cambios óseos, deterioro del crecimiento y sobrecarga de hierro (14). El síndrome de Hb Bart presenta diversos síntomas, entre los que se incluyen hidropesía fetal, anemia severa, agrandamiento del hígado y bazo, problemas cardíacos y

anormalidades en el sistema urinario o genital (15).

Aunque las formas graves de hemoglobinopatías rara vez escapan al diagnóstico clínico provisional de los médicos, es fácil pasar por alto a los portadores, los portadores suelen ser asintomáticos y solo se identifican durante el análisis familiar debido a un miembro de la familia afectado, cuando participan en programas de detección de hemoglobinopatía o por casualidad durante análisis hematológicos o bioquímicos de rutina, como el análisis de HbA1c relacionado con la diabetes por HPLC o CE, el análisis molecular de los genes de globina apoyará el diagnóstico definitivo de pacientes, portadores y aquellos que presenten parámetros hematológicos atípicos (16).

El diagnóstico de las hemoglobinopatías requiere una comprensión clara de la genética y la estructura de las cadenas de globina y la Hb, hay métodos basados en la evaluación de las proteínas, como la electroforesis de Hb o el enfoque isoeléctrico, cromatografía líquida de alta resolución de intercambio catiónico, de igual manera existen análisis que evalúan los ácidos nucleicos, la reacción a la cadena polimerasa(PCR), la transcripción inversa, secuenciación de ADN genómico, adicionalmente se suele utilizar pruebas confirmatorias especiales como la determinación de p53, preparación corporal de Heinz e isopropanol, pruebas de estabilidad al calor, fragilidad osmótica, prueba de hemolisis, y la prueba de ciclaje para determinar la presencia de mutaciones genéticas asociadas a las hemoglobinopatías (17).

La metodología aplicada fue revisión tipo documental, descriptiva la cual permitió recopilar información de alto rigor científico y permitió responder la siguiente interrogante:

¿Cuáles son los hallazgos clínicos, epidemiológicos y de laboratorio de las anemias causadas por hemoglobinopatías?

El propósito de esta investigación fue describir información sobre las anemias causadas por hemoglobinopatías, incluyendo los hallazgos clínicos, epidemiológicos y de laboratorio asociados con estas patologías. Con el estudio permitió actualizar temas de gran relevancia como son la hemoglobinopatía además la investigación fue posible gracias a la disponibilidad de recursos económicos, tecnológicos y bibliográficos adecuados para llevar a cabo el estudio.

Desarrollo del contenido

Anemia por Hemoglobinopatías

La anemia es una afección en la que la concentración de hemoglobina y la cantidad de hematíes son inferiores e insuficientes para satisfacer las necesidades de unas personas, esta etiología común y conocida, afecta a una gran parte de la población y se encuentra asociada con una mayor carga de morbilidad y mortalidad en mujeres y niños (18) (19).

Aunque se diagnostica más comúnmente por una concentración baja de Hb o un hematocrito bajo, la anemia también se puede diagnosticar mediante el recuento de glóbulos rojos, el volumen corpuscular medio, el recuento de reticulocitos en sangre, el análisis de frotis sanguíneo o la electroforesis de Hb (20).

Se estimó que aproximadamente un tercio de la población mundial (32,9 %) padecía anemia en 2010. Los grupos de población más vulnerables a la anemia incluyen (1) niños menores de 5 años (42 % con anemia en 2016), en particular bebés y niños menores de 2 años; (2) WRA (39% con anemia en 2016); y (3) mujeres embarazadas (46% con anemia en 2016) (21).

La prevalencia de la anemia también varía según la región geográfica. África subsahariana, el sur de Asia, el Caribe y Oceanía tuvieron la prevalencia de anemia más alta en todos los grupos de edad y en ambos sexos en 2010. A nivel de país, la anemia entre los niños de edad avanzada y los niños menores de 5 años es de moderada a alta. Problema grave de salud pública (20% o más según lo definido por la OMS) en la mayoría de los estados miembros de la OMS (22).

La hemoglobinopatía se refiere a trastornos genéticos que se caracterizan por la herencia de una hemoglobina anormal como en la enfermedad de células falciformes o una producción insuficiente de cadenas de hemoglobina como en la talasemia (23). Las deleciones o mutaciones puntuales en los genes de la globina α o β provocan anomalías en la síntesis o en la estructura de la hemoglobina, lo que conduce a síndromes de talasemia α y β o variantes estructurales de la hemoglobina. La mayor prevalencia de ambas enfermedades se ha registrado en el área mediterránea, Medio Oriente, subcontinente indio, sudeste asiático y costa norte de África, además, como resultado de la migración de grupos étnicos minoritarios con alta frecuencia de estas mutaciones, los trastornos de la hemoglobina son también presente en países del norte de Europa y América (24).

Clasificación

Las hemoglobinopatías engloban todas las enfermedades genéticas de la hemoglobina. Se dividen en dos grupos principales: síndromes de talasemia y variantes de hemoglobina estructural (hemoglobinas anormales) (25).

Síndromes talasemicos

Los trastornos hereditarios de la molécula de hemoglobina se encuentran entre las afecciones genéticas clínicamente graves más comunes, las talasemias son causadas por

mutaciones en las globinas α (HBA1/HBA2) y β (HBB) y generalmente se heredan de forma autosómica recesiva, las proteínas correspondientes forman la molécula de hemoglobina adulta (HbA), que es un heterotetrámero de dos cadenas de globina α y dos β (26).

Alfa talasemia: causada por la eliminación del gen de la globina alfa que da como resultado una producción reducida o nula de cadenas de globina alfa. El gen de la globina alfa tiene 4 alelos y la gravedad de la enfermedad varía de leve a grave según el número de deleciones de los alelos. La deleción de cuatro alelos es la forma más grave en la que no se producen globinas alfa y el exceso de cadenas gamma (presente durante el período fetal) forma tetrámeros. Es incompatible con la vida y produce hidropesía fetal. La deleción de un alelo es la forma más leve y en su mayoría es clínicamente silenciosa (27).

Beta talasemia: resulta de mutaciones puntuales en el gen de la globina beta. Se divide en tres categorías según la cigosidad de la mutación del gen beta. Una mutación heterocigota (beta-plus talasemia) da como resultado una betatalasemia menor en la que las cadenas beta están subproducidas. Es leve y generalmente asintomática. La talasemia beta mayor es causada por una mutación homocigota (talasemia beta-cero) del gen de la globina beta, lo que resulta en la ausencia total de cadenas beta. Se manifiesta clínicamente como ictericia, retraso del crecimiento, hepatoesplenomegalia, anomalías endocrinas y anemia grave que requiere transfusiones de sangre de por vida. La condición entre estos dos tipos se llama betatalasemia intermedia con síntomas clínicos de leves a moderados (28).

Epidemiología

La talasemia es autosómica recesiva, lo que significa que ambos padres deben estar afectados o ser portadores de la enfermedad para transferirla a la siguiente generación. La talasemia alfa es frecuente en las poblaciones asiáticas y africanas, mientras que la talasemia beta es más frecuente en la población mediterránea, aunque también es relativamente común en el sudeste asiático y África. La prevalencia en estas regiones puede llegar al 10% (29).

Hemoglobinopatías estructurales

Anemia de las células falciformes o drepanocitosis

La anemia drepanocítica es un trastorno multi sistémico y una de las enfermedades genéticas más comunes alrededor del mundo, llega a afectar y tiene mayor predilección por la población afroamericana, donde una gran cantidad de ellos portan la mutación autosómica recesiva y cerca de 300.000 recién nacidos nace con anemia de células falciformes cada año, los factores medioambientales como el clima frío, la calidad del aire, las infecciones, el nivel de hemoglobina fetal y otros factores genéticos juegan un papel fundamental en la manifestación de la enfermedad(30) (31).

El genotipo más común es la hemoglobina SS homocigota, las condiciones heterocigotas más comunes son la hemoglobina falciforme beta cero talasemias, la hemoglobina falciforme beta más talasemia y la enfermedad de las células falciformes de hemoglobina (32).

La mutación genética descriptiva provoca la polimerización de la molécula de hemoglobina que altera la morfología del glóbulo rojo y la capacidad de formación, hay una mayor adhesión de hematíes seguida de la formación de agregados heterocelulares, lo que causa la

oclusión de pequeños vasos e hipoxia local resultante (33).

Este proceso desencadena un círculo vicioso de aumento de la formación de HbS, liberación de mediadores inflamatorios y radicales libres que contribuyen al daño por reperfusión. La hemoglobina también se une al óxido nítrico (NO), un potente vasodilatador, y libera oxígeno. Los eritrocitos son más propensos a formar hoz y volverse rígidos en presencia de deshidratación. Este proceso es causado en gran parte por cambios en la homeostasis catiónica, específicamente aumento del flujo de potasio y agua mediado por el cotransporte de cloruro de potasio y los canales de Gardos (canal de potasio dependiente de calcio) (34).

Rasgo drepanocítico

La anemia drepanocítica causa debilitamiento de por vida debido a anemia crónica, daño a órganos que conduce a una mala calidad de vida y mortalidad temprana. Es un problema importante de salud pública (35). El rasgo de células falciformes es más frecuente en personas de ascendencia africana y también cuyos antepasados provienen de regiones tropicales y subtropicales donde la malaria es endémica. alrededor de 3 millones de personas y 0,2% entre los caucásicos. En todo el mundo, se estima que hay 300 millones de personas con el rasgo de células falciformes y un tercio de este número se encuentra en el África subsahariana (36).

Enfermedad homocigótica por hemoglobina C

La hemoglobina C (Hb C) es una variante estructural común de la hemoglobina. Las personas con rasgo de hemoglobina C (Hb AC) son fenotípicamente normales, sin síntomas clínicamente evidentes, mientras que aquellas con enfermedad de hemoglobina C (Hb CC) pueden tener un grado leve de anemia

hemolítica y secuelas de hemólisis que incluyen ictericia, cálculos biliares o esplenomegalia (37).

La hemoglobina C es una hemoglobinopatía que es hereditaria. Es un trastorno autosómico recesivo que resulta de la herencia biparental del alelo que codifica la hemoglobina C. Si ambos padres son portadores de hemoglobina C, existe un 25 % de probabilidad de que un niño tenga la enfermedad de la hemoglobina C, y un 50 % de probabilidad de tener un hijo que sea portador, y 25% de probabilidad de tener un hijo que no sea portador ni tenga la enfermedad de la hemoglobina C, la mutación presente en algunas de las hemoglobinopatías (Hb S, Hb C, Hb E) puede ser una modificación evolutiva debido al efecto de algunas fuerzas externas selectivas como la malaria, ya que en la forma heterocigota, estas mutaciones protegen a los portadores de morir por infección de malaria (38) (39).

Hemoglobinopatías por variantes de hemoglobina menos frecuentes

Hemoglobina J

La hemoglobina J se define por un movimiento más rápido hacia el ánodo en comparación con la hemoglobina A normal. Aunque es una entidad patológicamente distinta de la HbA normal, permanece clínicamente silenciosa debido a la pequeña diferencia fisiológica, como lo demuestra una capacidad de unión de oxígeno similar entre los dos. Aunque se han informado casos de HbJ sintomática, es poco común. Por lo tanto, se deben buscar más explicaciones en tales casos (40).

Hemoglobina E

La HbE resulta de una sustitución de glutamato por lisina en el codón n.º 26 de el gen de la globina β , que produce Hb estructuralmente anormal. Además, la Hb se sintetiza a un ritmo reducido y se comporta

como una forma leve de β -talasemia, afecta al menos a un millón de personas en todo el mundo. La frecuencia de portadores de hemoglobina E/ β -talasemia (HbE/ β -talasemia) es más alta en el sudeste asiático, la HbE/ β -talasemia se caracteriza por una marcada diversidad clínica, inestabilidad fenotípica y cambios relacionados con la edad en la adaptación a la anemia (41).

Hemoglobina D y hemoglobina G

La hemoglobina D Punjab es una variante de Hb en la que el ácido glutámico en la posición 121 de la cadena de globina β se reemplaza con glutamina. Hb D Punjab se encuentra en la región de Punjab del subcontinente indio, especialmente en sijs del valle de Lycus. Hb D Punjab también se encuentra en los caucásicos cuyos antepasados vivían en el subcontinente indio en la época del Raj británico. Hb D Punjab se encuentra tanto en heterocigotos (rasgo Hb D Punjab) como en homocigotos (enfermedad Hb D Punjab, $\beta D\beta D$) estados (42).

La Hb G-Philadelphia es una variante de la cadena α de las hemoglobinas G en las que la lisina reemplaza a la asparagina en la posición 68 ($\alpha 2 68\text{Asn}\rightarrow\text{Lys } \beta 2$). 5 la variante Hb G-Philadelphia es la variante G más común que se encuentra en los afroamericanos y se observa con mayor frecuencia que las variantes Hb D. La variante Hb G también se encuentra en Ghana (43).

Metodología

Tipo de estudio

Revisión de tipo documental, descriptiva.

Estrategias de búsqueda

Se realizó una búsqueda metódica en bases de datos científicas en inglés y español, revistas indexadas como; Google académico, Pubmed, Dialnet, Scielo, NCBI, Sciencedirect

y Springer, sitios web científicos, libros y demás fuentes que contribuyan los datos necesarios para la estructuración teórica de resultados y discusión del trabajo de investigación, aplicando los términos MeSH: hemoglobinopathie, hemoglobin, diagnosis, thalassemia, sickle cell disease. así como también el uso de operadores booleandos AND, OR; (hemoglobinopathies) AND prevalence, (hemoglobinopathies) AND clinical signs, (hemoglobinopathies) AND anemia.

Manejo de la información

Tres investigadores trabajaron de manera independiente para buscar títulos y resúmenes de estudios relevantes, luego de analizarlos de manera individual, se evaluó si cada estudio debía ser incluido o no para su lectura completa. Posteriormente, se construyó una base de datos en Microsoft Excel 2020 que incluyó información detallada como el título, año de publicación, tipo de estudio, autores, región, país, población, tipo de población, edad, género, características de la enfermedad, prevalencia, pruebas diagnósticas y otras variantes.

Selección de estudios y análisis: Al realizar la búsqueda bibliométrica se seleccionaron 120 artículos publicados dentro de los últimos 10 años correspondiente desde 2012 al 2022, de los cuales al realizar la respectiva revisión y análisis se eligieron un total de 75 que cuentan con la información necesaria y relacionada a la temática establecida.

Criterios de inclusión y exclusión

Dentro de los criterios de inclusión se plantearon los siguientes:

- Investigaciones, artículos y documentos publicados dentro de los últimos 10 años (a partir del 2012 hasta la actualidad 2022)
- Documentos científicos indexados en bases de datos científicas
- Artículos e investigaciones en inglés o español
- Artículos que aporten información exacta sobre las hemoglobinopatías.

Con respecto a los criterios de exclusión se tomaron en cuenta los siguientes:

- Artículos los cuales consten solo del resumen o abstract
- Artículos de revistas los cuales no estén indexadas.
- Información manifestada en tesis.
- Artículos que no tengan referencia al título expuesto.
- Artículos que estuvieron fuera del intervalo de tiempo, es decir menor del 2012 y mayor del 2022.

Consideraciones éticas

La investigación considera los aspectos éticos por lo cual protege la propiedad intelectual de los diferentes autores consultados, respecto a la teoría y conocimientos científico universal se citaron apropiadamente teniendo en cuenta las normas Vancouver y se precisó cada una de las fuentes bibliográficas en donde se encuentra publicada la información original (44).

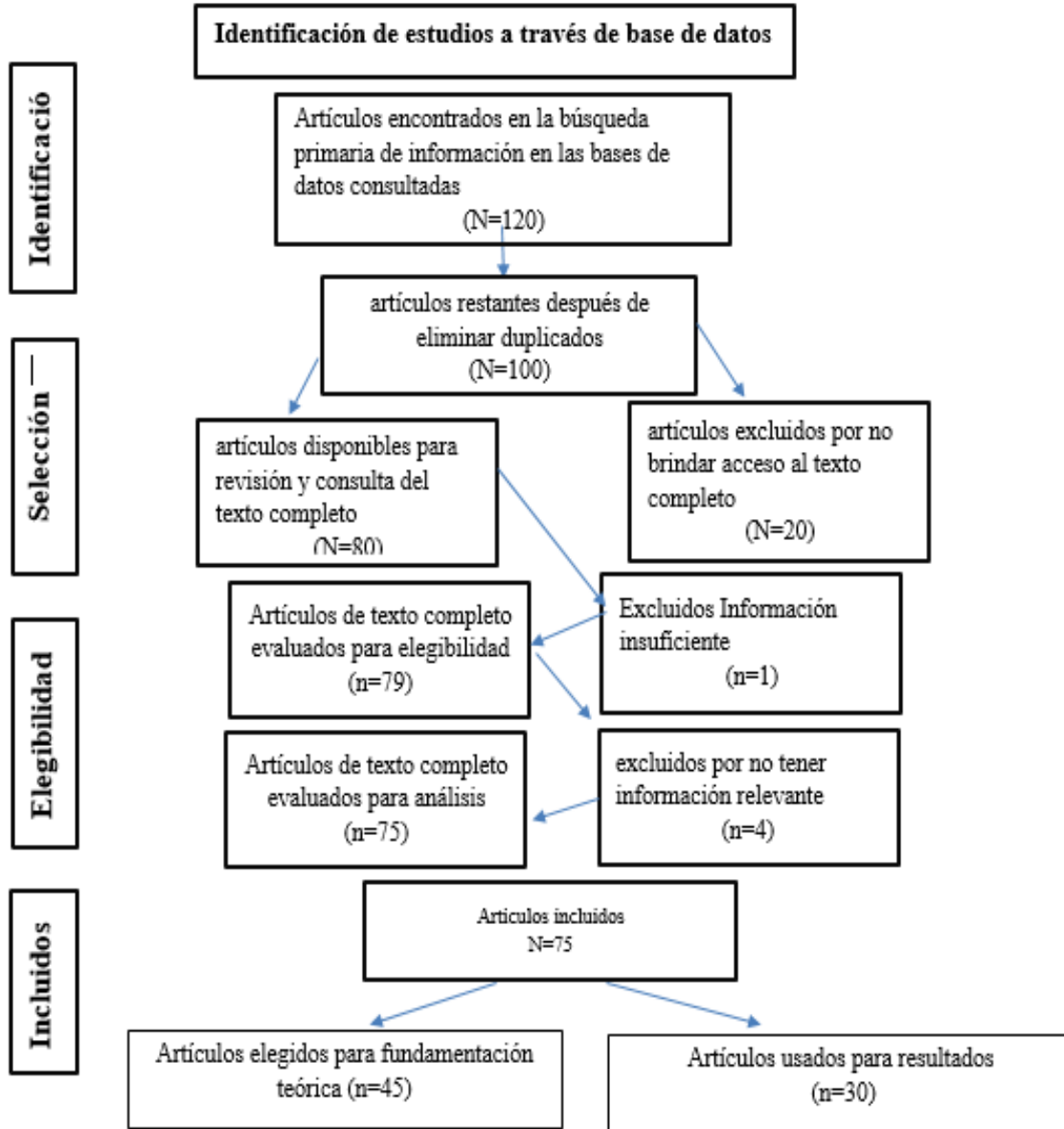


Figura 1. Diagrama de flujo de la búsqueda de la información para la revisión

Resultados

Tabla1. Hallazgos clínicos de las Anemia por hemoglobinopatía

Referencias	Título	Region	País	Metodología	Género	Edad	Patología	Hallazgos clínicos
Cândido, P y col. (45)	Incidencia de hemoglobinopatías y especialización de recién nacidos con rasgo falciforme en Mato Grosso do Sul, Brasil		Brazil	Estudio transversal, observacional y descriptivo	Masculin o/ Femenino	15 días de nacidos	Riesgo falciforme	Problemas respiratorios, rasgos talasemicos, perfil de Hb anormal, rasgo falciforme.
Tavares, C y col. (46)	Prevalencia de hemoglobinopatías en escolares: la importancia de utilizar métodos confirmatorios		Brazil	Estudio descriptivo	Masculin o/ Femenino	Niños de 6 y 9 años	α-talasemia, Hb S	Anemia microcítica, deficiencia de hierro Anemia hemolítica crónica
Santo, A. (47)	Perfil clínico y de laboratorio de pacientes con anemia de células falciformes	America del Sur	Brazil	Revision de literatura	Masculin o/ Femenino	Mayores De 19 años	Anemia Falciforme	Anemia hemolítica crónica, episodios de dolor y daño de órganos
Osunkwo, I y col. (9)	Impacto de la enfermedad de células falciformes en la vida diaria de los pacientes, los síntomas informados y las estrategias de manejo de la enfermedad	America del norte	Estados Unidos	Estudio transversal	Masculin o/ Femenino	6 a 11 años, ≥12 años, ≥18 años	Anemia Falciforme	Anemia hemolítica crónica, daño de órganos y crisis vasooclusivas (COV)

Bulgin, D y col. (10)	Una prueba piloto del Sistema de Información de Medición de la Calidad de Vida de las Células Falciformes en Adultos (ASCQ-Me)	Estados Unidos	Estudio piloto transversal	Masculin o/ Femenino	≥18 años	Anemia Falciforme	Insuficiencia renal, crisis vaso-oclusiva, úlceras en las piernas, dolor agudo y crónico
Patterson, S y col. (48)	Complicaciones transfusionales en la talasemia: conocimiento y perspectivas del paciente	Estados Unidos	Estudio descriptivo	Masculin o/ Femenino	≥13 años	Talasemia	Hematopoyesis extramedular, deformidades esqueléticas, trombosis, dolor en la cabeza, espalda y piernas.
Brandow y Liem. (49)	Avances en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de células falciformes	Estados Unidos	Estudio de difusión	Masculin o/ Femenino	≥10 años	Anemia Falciforme	Anemia hemolítica crónica, dolor agudo y crónico severo, así como daño de órganos diana
Stevens, G y col. (50)	Global, regional, and national trends in haemoglobin concentration and prevalence of total and severe anemia in children and pregnant and non-pregnant women	Suiza	Estudio de tendencia	Masculin o/ Femenino	Niños de 6 a 59, mujer es en edad fértil (15 a 49 años)	Talasemia Riesgo Falciforme.	Menor desarrollo cognitivo y motor y causa fatiga y baja productividad.

Europa

van Vliet, M y col. (51)	Prevención de hemoglobinopatías en atención primaria: un reflejo de la infra detección y dificultades de accesibilidad a la atención médica	Holanda	Estudio cuantitativo	Masculino o/ Femenino	Niños y adultos entre 0 a 80 años	anemia drepanocítica y betatalasemia intermedia/mayor	Crisis vasooclusivas recurrentes, complicaciones agudas y crónicas, discapacidad.
Akiki, N y col. (52)	Complicaciones cardiovasculares en la β -talasemia: llegar al meollo del asunto	Italia	Revisión de literatura	Masculino o/ Femenino	Entre 0 a 70 años	β -talasemia	Miocardiópatía, hipertensión pulmonar, arritmias, vasculopatías y muerte súbita cardíaca.
Mansoor, N y col. (53)	Estudio epidemiológico y molecular de las hemoglobinopatías en pacientes mauritanos	Pakistán	Estudio retrospectivo	Masculino o/ Femenino	Entre 0 y 80 años	Betatalasemia Mayor	Anemia hemolítica crónica, dolor agudo y crónico severo
Fianza, P y col. (54)	Modalidades diagnósticas en la detección de complicaciones cardiovasculares de la talasemia	Indonesia	Revisión de literatura	Masculino o/ Femenino	≥ 18 años	Talasemia Mayor	Insuficiencia cardíaca, retrasos en la conducción, miocarditis y arritmias
Arigliani, M y col. (55)	Función pulmonar en niños con enfermedad de células falciformes de África Central	El Congo	Estudio descriptivo transversal	Masculino o/ Femenino	6 a 18 años	Células Falciformes	La emaciación y el retraso en el crecimiento
Mahmoud, T y col. (56)	Estudio epidemiológico y molecular de las hemoglobinopatías en pacientes mauritanos	Túnez	Estudio de cohorte retrospectivo	Masculino o/ Femenino	1 a 29 años	Hemoglobina J	Crisis vasooclusivas.

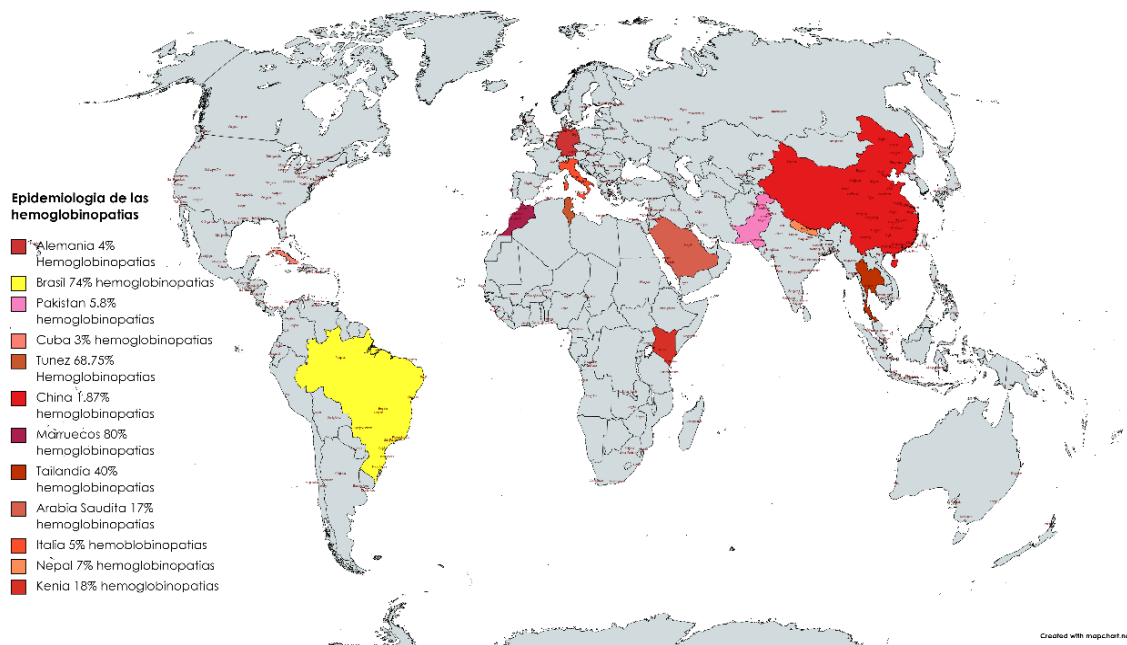
Asia

África

Galadanci, A y col. (57)	Complicaciones neurológicas en niños menores de cinco años con enfermedad de células falciformes	Nigeria	Revisión de la literatura	Masculino/ Femenino	Entre 0 a ≥ 65 .	Anemia falciforme	Infarto cerebral silencioso, trombosis del seno cerebral, epilepsia, síndrome de encefalopatía reversible y accidente cerebrovascular isquémico y hemorrágico.
--------------------------	--	---------	---------------------------	------------------------	-----------------------	-------------------	--

Fuente: Elaborado por autores de la investigación

Las hemoglobinopatías son un grupo de trastornos hereditarios caracterizados por una producción anormal de hemoglobina y pueden causar una variedad de hallazgos clínicos, la gravedad y el tipo de síntomas pueden variar según el tipo específico de hemoglobinopatía y la extensión de la mutación genética, respectivamente la anemia falciforme al ser la hemoglobinopatía más común se caracteriza por presentar, anemia hemolítica, deficiencia de hierro, episodios de dolor, daño orgánico, crisis vasooclusivas, insuficiencia renal y otros daños neurológicos. En cuanto a la talasemia los signos más frecuentes son anemia microcítica, anemia hemolítica crónica, hematopoyesis extramedular, deformidades esqueléticas, desarrollo cognitivo bajo, patologías cardíacas, dolor agudo y crónico.



<https://revistas.itsup.edu.ec/index.php/Higia>



Figura 2. Epidemiología de las hemoglobinopatías

Existen varias hemoglobinopatías, siendo las más conocidas la anemia falciforme y la talasemia, la epidemiología de estas enfermedades varía según la región geográfica, en general, estas afecciones de acuerdo a datos de nuestra investigación, son más comunes en poblaciones de El Sudeste Asiático, Oriente Medio, Europa, en Kenia y Nepal países de África, en estos lugares, la prevalencia de hemoglobinopatías puede ser de hasta un 25% de la población, referente al continente Americano en Brasil y Cuba existen más casos de talasemias, esto debido al aumento de la incidencia de la enfermedad a lo largo de los últimos años.

Tabla 2. Hallazgos de laboratorio

Referencia	Título	Metodología	Género	Edad	Anemia por hemoglobino patía	Técnicas y Pruebas
Ferreira, T y col. (58)	Un modelo de guía genética para pacientes con hemoglobinopatía y diagnóstico de laboratorio de familiares como medidas educativas y preventivas	Estudio retrospectivo	Hombres y mujeres	0 a 80 años	Anemia falciforme.	Electroforesis ácida en gel de agarosa, prueba de resistencia osmótica, prueba de solubilidad en papel filtro. Tamizaje neonatal, cuantificación de hemoglobina.
Mezei, Z y col. (59)	PB2416 investigación de laboratorio de hemoglobinopatías en Hungría	Estudio retrospectivo	Hombres y mujeres	10 a 65 años	Anemia hemolítica, inducida por fármacos	Cromatografía líquida de alta resolución en un analizador Variant II, secuenciación Sanger del gen de la globina beta ABI Prism 310 Genetic
Mutua, B y col. (60)	Potencial pronóstico de RDW en hemoglobinopatías discriminatorias entre pacientes que acuden al Hospital Aga Khan, Kisumu	Estudio hospitalario comparativo retrospectivo transversal	Hombres y mujeres	1 mes y 66 años	A-talasemia (anemia hemolitica)	Análisis y distribución de los GR. Ancho de distribución de glóbulos rojos (RDW)
Putra, M y col. (61)	El impacto del estado de portador de hemoglobinopatías relacionadas con HBB en la fracción fetal en la detección prenatal no invasiva	Estudio retrospectivo	Mujeres	De 20 a 30 años	Anemia de células falciformes y FF baja.	Diagnóstico en ADN libre de células, prueba de Kolmogorov-Smirnov, pruebas de detección prenatal no invasivas (NIPS). Cuantificación de hemoglobina
Bhusal, A y col. (62)	¿Se puede utilizar HPLC como una metodología ideal en lugar de la electroforesis de Hb para el diagnóstico de hemoglobinopatías en un laboratorio clínico de rutina de un país de escasos recursos como Nepal? ¿Es necesario el cambio?	Revisión de la literatura	Hombres y mujeres	0 a 80 años	Anemia por Hb H, Hb Barts	Cromatografía líquida de alta resolución, electroforesis. Cuantificación relativa.
Lee, Y y col. (63)	Avances recientes en el diagnóstico de laboratorio de la	Revisión de la literatura	0 a 65 años	Hom bres y	Anemia Hemolitica	Espectrometría de masas, cromatografía líquida de alto

	talasemia y la hemoglobinopatía: un estudio realizado por el Grupo de Trabajo de Trastornos de Glóbulos Rojos de Corea de la Sociedad Coreana de Hematología				mujeres		rendimiento. Técnicas moleculares y serológicas
Alvear, C y col. (64)	Estudio piloto de hemoglobinopatías en recién nacidos de la maternidad Rafael Calvo de Cartagena, Colombia	Estudio descriptivo prospectivo	Nacidos entre 0 y 15 días de edad	Homobres y mujeres	Anemia falciforme		Electroforesis de enfoque isoeléctrico (IEF). Técnica molecular
Domínguez, Y y col. (65)	Prevalencia de variantes comunes de hemoglobina en una población ecuatoriana afrodescendiente	Estudio transversal retrospectivo	Entre 15 y 81 años	Homobres y mujeres	Anemia por presencia de Hb S		Electroforesis en gel alcalino. Técnica molecular
Echeverry, S y col. (66)	Detección de hemoglobinopatías a través de un programa institucional de tamizaje neonatal en Colombia	Estudio transversal retrospectivo	Nacidos entre 5 y 15 días de edad	Homobres y mujeres	Anemia de células falciformes(hemolítica)		Electroforesis en gel alcalino. Técnica molecular
Mir, S y col. (67)	Prevalencia de hemoglobinopatías (β -talasemia y rasgo de células falciformes) en la población adulta de Al Majma'ah, Arabia Saudita	Estudio retrospectivo	Adultos de 20 años en adelante	Homobres y mujeres	Beta talasemia (anemia hemolítica, microcítica, hereditaria)		Electroforesis de hemoglobina, cromatografía líquida de alta resolución. Técnicas moleculares y serológicas.
Dahmani, F y col. (68)	Perfil epidemiológico de las hemoglobinopatías: estudio de caso índice transversal y descriptivo.	Estudio transversal y descriptivo	De 14 años en adelante	Homobres y mujeres	Anemia falciforme, Talasemia (anemia hemolítica)		Electroforesis de hemoglobina. Técnica molecular
Kiran, S y col. (41)	Hemoglobinopatía por hemoglobina E en un adulto de Assam con presentación inusual: un dilema diagnóstico	Reporte de caso	de 30 años	Homobres	Anemia diformica, microcítica, grado severo		Electroforesis capilar, biometría frotis periférico, análisis bioquímicos (ferritina, ácido fólico y vitamina B12). Técnicas moleculares y serológicas

Shrestha, A y col. (40)	Hemoglobina J en un paciente con anemia severa, informe de un caso de Nepal	Reporte de caso	de 23 años de edad	Mujer	Anemia hipocrómica microcítica	Cromatografía Líquida de Alta Resolución, capacidad total de unión al hierro, pruebas de función hepática. Técnicas moleculares y serológicas
Ouzzif, F y col. (39)	Hemoglobinosis C en Marruecos : Reporte de 111 casos	Estudio de cohorte retrospectivo	Hombres y mujeres	Entre los 4 y los 80 años	Anemia severa, esplenomegalia.	Electroforesis de hemoglobina, pH ácido y alcalino. Técnicas bioquímicas y moleculares.
Andolfo, I y col. (69)	Nuevos conocimientos sobre los defectos hereditarios de la membrana de los eritrocitos	Estudio descriptivo	Hombres y mujeres	De 6 a 59 años	Anemia Hemolítica crónica	Prueba de Coombs (la prueba de antiglobulina directa), recuento de reticulocitos. Técnica serológica

Fuente: *Elaborado por autores de la investigación*

Los hallazgos clínicos de las hemoglobinopatías pueden variar según el tipo y la gravedad de la afectación, de acuerdo a los estudios analizados entre las anemias más comunes ocasionadas por las hemoglobinopatías están, la anemia hemolítica crónica, anemia inducida por fármacos, anemias microcíticas de grado severo, anemia dimorfica, hipocrómica microcítica, las pruebas usadas para la determinación de las hemoglobinopatías se encuentran la electroforesis en gel, cromatografía líquida de alta de alto rendimiento, electroforesis de enfoque isoeléctrico, capacidad total de fijación de hierro, recuento de reticulocitos, es fundamental que los pacientes con hemoglobinopatías reciban un diagnóstico temprano y un tratamiento adecuado y oportuno para prevenir o minimizar las complicaciones asociadas con estas afecciones.

Discusión

Se incluyeron 74 investigaciones relacionadas a las anemias por hemoglobinopatías, de las cuales 15 estuvieron vinculadas a los hallazgos

clínicos, 15 a la epidemiología y 15 con los hallazgos de laboratorio.

Las hemoglobinopatías en la actualidad son un importante problema de salud a consecuencia de su creciente incidencia, prevalencia y mortalidad, siendo la anemia falciforme y la talasemia las más prevalentes y de mayor importancia clínica, por ello es fundamental realizar un diagnóstico temprano y ofrecer un tratamiento adecuado y oportuno a los pacientes afectados.

De acuerdo con la investigación realizada los hallazgos clínicos de las enfermedades genéticas como las hemoglobinopatías son diversos y van desde anemia hipocrómica leve hasta enfermedad hematológica moderada y anemia grave dependiente de transfusiones de por vida con afectación multiorgánica, crisis vasooclusivas, insuficiencia renal, dolor agudo y crónico, hematopoyesis extramedular, deformidades esqueléticas, insuficiencia cardíaca y afectaciones neurológicas. Sin embargo, Ghosh y col. (70) sustenta que entre las principales manifestaciones clínicas se encuentran la hepatomegalia y síntomas respiratorios significativos, estos hallazgos difieren con nuestra investigación; mientras

<https://revistas.itsup.edu.ec/index.php/Higia>



HIGÍA DE LA SALUD

Revista Científica Biomédica del ITSUP

que Soares, A y col. (71) corroboran que la anemia, los eventos vasooclusivos, el daño a órganos, la insuficiencia renal y las enfermedades cardiacas son los hallazgos clínicos más comunes, en este tipo de pacientes.

Las hemoglobinopatías son más comunes en poblaciones de áreas endémicas como el Sudeste Asiático, Oriente Medio, América, África y el Mediterráneo y esto varía según la región y grupo étnico, siendo más prevalente en áreas endémicas como las antes mencionadas, también el aumento de los casos en estas regiones se debe a las migraciones ocurridas. Goh y col. (72) evidencian que en Asia especialmente en China, Tailandia existía alta prevalencia de Talasemia y enfermedad de las células falciformes, corroborando nuestros resultados que en países del Sudeste Asiático alberga las tasas más elevadas de hemoglobinopatías. Williams y col. (73) en su estudio realizado en Sudáfrica mencionan que la mayor cantidad de casos se centra en África subsahariana y en pequeños focos en la región del Mediterráneo, el Medio Oriente y el subcontinente indio, lo que contradice nuestros resultados obtenidos.

Las técnicas y pruebas diagnósticas tienen un gran valor, ya que estas permitirán identificar quienes poseen la enfermedad y establecer un tratamiento, entre las más importantes se incluyen electroforesis, cromatografía de proteínas, pruebas de ácido nucleico, hemograma completo, espectrometría de masa, pruebas bioquímicas de función hepática, renal, vitamina B12, prueba de Coombs y recuento de reticulocitos. Traeger y col. (74) indican que para la identificación de variantes de Hb y diagnosticar la enfermedad se usan métodos como electroforesis, ensayos cromatográficos, pruebas moleculares y genéticas, siendo estos resultados similares a nuestros logros. Achour, A y col. (75) sostienen que el avance de las metodologías de

detección ha permitido tener diagnósticos más precisos y señala que la secuenciación de próxima generación es el método de elección para la identificación de variantes causantes de enfermedades genéticas como las hemoglobinopatías, esto difiere con nuestro estudio, sin embargo le agregar un punto de vista distinto y necesario mejorando nuestros hallazgos.

En la investigación se detectó limitaciones en la recolección de datos debido a que los artículos seleccionados no siempre proporcionaban una metodología de estudio sólida referente a Ecuador y a más regiones del continente Americano, por lo tanto, sería de gran valor investigativo que otros investigadores realicen futuros estudios de intervención en temas relacionados con las anemias por hemoglobinopatías, con el objetivo de aumentar la producción científica en este campo dentro de nuestro continente.

Conclusiones

Los signos clínicos de las hemoglobinopatías pueden variar significativamente dependiendo del tipo y la gravedad de la afección, sin embargo, algunos síntomas comunes incluyen anemia, ictericia, fatiga, palidez, dolor óseo, inflamación del bazo y problemas respiratorios, accidentes cerebrovasculares, retinopatía y enfermedad renal, es importante tener en cuenta que los signos clínicos pueden no aparecer hasta más tarde en la vida, lo que subraya la importancia del diagnóstico temprano y el seguimiento médico adecuado para las personas con hemoglobinopatías.

La epidemiología de la hemoglobinopatía indica que estas enfermedades son altamente prevalentes en algunas regiones del mundo, como África, Europa, Oriente Medio y el sudeste asiático, sin embargo, debido a la migración, estas enfermedades también están presentes en otros lugares del mundo, los estudios también han demostrado que la

hemoglobinopatía puede tener una carga significativa en la salud pública, ya que estas enfermedades pueden causar complicaciones graves y potencialmente mortales.

Las pruebas de laboratorio para hemoglobinopatías son una herramienta vital para el diagnóstico y manejo adecuados de estas enfermedades, lo que puede prevenir o reducir las complicaciones graves asociadas con ellas. Por tanto, el diagnóstico a menudo implica la combinación de diferentes pruebas, como la electroforesis de hemoglobina,

hemograma completo, pruebas genéticas y la evaluación clínica, las conclusiones se basarán en los resultados de estas pruebas y en la presencia de mutaciones específicas o síntomas clínicos asociados con diferentes hemoglobinopatías, es importante que estas pruebas se realicen y se interpreten adecuadamente por personal capacitado, y que se brinde el asesoramiento genético y la atención adecuada a las personas con hemoglobinopatías.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Warghade S, Britto J, Haryan R, Dalvi T, Bendre R, Chheda P, et al. Prevalence of hemoglobin variants and hemoglobinopathies using cation-exchange high-performance liquid chromatography in central reference laboratory of India: A report of 65779 cases. *J Lab Physicians*. 2018;10(1):73-9.
2. Hilbert S, Voill-Glaninger A, Höller B, Minkov M. Hemolytic anemia due to the unstable hemoglobin Wien: manifestations and long-term course in the largest pedigree identified to date. *Haematologica*. mayo de 2020;105(5):e253-5.
3. Kamal SM, Fouad AM. Chapter 4.5 - Hepatitis C Infection in Patients With Hemoglobinopathies. En: Kamal SM, editor. *Hepatitis C in Developing Countries* [Internet]. Academic Press; 2018 [citado 30 de noviembre de 2022]. p. 177-90. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B978012803233600014X>
4. Rodriguez-Capote K, Higgins TN. Incidence of hemoglobinopathies and thalassemias in Northern Alberta. Establishment of reference intervals for HbF and HbA2. *Clinical Biochemistry*. 1 de julio de 2015;48(10):698-702.
5. Balgir RS. Prevalence of Hemolytic Anemia and Hemoglobinopathies among the Pregnant Women Attending a Tertiary Hospital in Central India. *Thalassemia Reports*. febrero de 2015;5(1):4644.
6. Anand TN, Joseph LM, Geetha AV, Prabhakaran D, Jeemon P. Task sharing with non-physician health-care workers for management of blood pressure in low-income and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Global Health*. 1 de junio de 2019;7(6):e761-71.
7. Atmakusuma TD. COVID-19 in Patients with Transfusion Dependent Thalassemia (TDT) in Indonesia: Characteristics of the Disease and Patients, and Comparison between Epidemiological Data for COVID-19 and Thalassemia in Indonesia and Southeast Asia. *Hematology Reports*. marzo de 2022;14(1):2-12.
8. Angastiniotis M, Petrou M, Loukopoulos D, Modell B, Farmakis D, Englezos P, et al. The Prevention of Thalassemia Revisited: A Historical and Ethical Perspective by the Thalassemia International Federation. *Hemoglobin*. enero de 2021;45(1):5-12.
9. Osunkwo I, Andemariam B, Minniti CP, Inusa BPD, El Rassi F, Francis-Gibson B, et al. Impact of sickle cell disease on patients' daily lives, symptoms reported, and disease management

strategies: Results from the international Sickle Cell World Assessment Survey (SWAY). *Am J Hematol.* 1 de abril de 2021;96(4):404-17.

10. Bulgin D, Douglas C, Tanabe P. A pilot test of the Adult Sickle Cell Quality of Life Measurement Information System (ASCQ-Me) and the Jenerette Self-Care Assessment (J-SAT) Tools in adults with sickle cell disease. *Pilot Feasibility Stud.* 2019;5:85.

11. Townsend CMTJJ, editor. *Sabiston Textbook of Surgery: The Biological Basis of Modern Surgical Practice* [Internet]. 21.^a ed. St. Louis, Missouri; 2021. 2176 p. Disponible en: <https://evolve.elsevier.com/cs/product/9780323640626?role=student&CT=EC>

12. Hartevelde CL, Achour A, Arkesteijn SJG, ter Huurne J, Verschuren M, Bhagwandien-Bisoen S, et al. The hemoglobinopathies, molecular disease mechanisms and diagnostics. *International Journal of Laboratory Hematology.* 2022;44(S1):28-36.

13. Nze C, Fortin B, Freedman R, Mandell E, Puligandla M, Neuberger D, et al. Sudden death in sickle cell disease: current experience. *British Journal of Haematology.* 2020;188(4):e43-5.

14. Martin A, Thompson AA. Thalassemsias. *Pediatr Clin North Am.* diciembre de 2013;60(6):1383-91.

15. Songdej D, Babbs C, Higgs DR. An international registry of survivors with Hb Bart's hydrops fetalis syndrome. *Blood.* 9 de marzo de 2017;129(10):1251-9.

16. Traeger-Synodinos J, Hartevelde CL, Old JM, Petrou M, Galanello R, Giordano P, et al. EMQN Best Practice Guidelines for molecular and haematology methods for carrier identification and prenatal diagnosis of the haemoglobinopathies. *Eur J Hum Genet.* abril de 2015;23(4):426-37.

17. Mandrile G, Barella S, Giambona A, Gigante A, Grosso M, Perrotta S, et al. First and Second Level Haemoglobinopathies Diagnosis: Best Practices of the Italian Society of Thalassaemia and Haemoglobinopathies (SITE). *J Clin Med.* 15 de septiembre de 2022;11(18):5426.

18. Chaparro CM, Suchdev PS. Anemia epidemiology, pathophysiology, and etiology in low- and middle-income countries. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 2019;1450(1):15-31.

19. Steensma DP. Clinical Implications of Clonal Hematopoiesis. *Mayo Clin Proc.* agosto de 2018;93(8):1122-30.

20. Balarajan Y, Ramakrishnan U, Ozaltin E, Shankar AH, Subramanian SV. Anaemia in low-income and middle-income countries. *Lancet.* 378(9809):2123-35.

21. OMS. Anaemia in children < 5 years - Estimates by country [Internet]. WHO. World Health Organization; 2018 [citado 12 de julio de 2022]. Disponible en: <https://apps.who.int/gho/data/view.main.ANEMIACHILDRENv?lang=en>

22. Stevens GA, Finucane MM, De-Regil LM, Paciorek CJ, Flaxman SR, Branca F, et al. Global, regional, and national trends in haemoglobin concentration and prevalence of total and severe anaemia in children and pregnant and non-pregnant women for 1995-2011: a systematic analysis of population-representative data. *Lancet Glob Health.* julio de 2013;1(1):e16-25.

23. Leitão Guerra RL, Leitão Guerra CL, Bastos MG, de Oliveira AHP, Salles C. Sickle cell retinopathy: What we now understand using optical coherence tomography angiography. A systematic review. *Blood Rev.* mayo de 2019;35:32-42.

24. Risoluti R, Colah R, Materazzi S. Editorial: Frontiers in Hemoglobinopathies: New Insights and Methods. *Front Mol Biosci.* 19 de marzo de 2021;8:632916.

25. Kohne E. Hemoglobinopathies. *Dtsch Arztebl Int.* agosto de 2011;108(31-32):532-40.

26. Angastiniotis M, Lobitz S. Thalassemsias: An Overview. *Int J Neonatal Screen.* 20 de marzo de 2019;5(1):16.

27. He LN, Chen W, Yang Y, Xie YJ, Xiong ZY, Chen DY, et al. Elevated Prevalence of Abnormal Glucose Metabolism and Other Endocrine Disorders in Patients with β -Thalassemia Major: A Meta-Analysis. *Biomed Res Int*. 2019;2019:6573497.
28. Ahmadpanah M, Asadi Y, Haghghi M, Ghasemibasir H, Khanlarzadeh E, Brand S. In Patients with Minor Beta-Thalassemia, Cognitive Performance Is Related to Length of Education, But Not to Minor Beta-Thalassemia or Hemoglobin Levels. *Iran J Psychiatry*. enero de 2019;14(1):47-53.
29. Jalil T, Yousafzai YM, Rashid I, Ahmed S, Ali A, Fatima S, et al. Mutational Analysis Of Beta Thalassaemia By Multiplex Arms-Pcr In Khyber Pakhtunkhwa, Pakistan. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2019;31(1):98-103.
30. Galadanci AA, DeBaun MR, Galadanci NA. Neurologic complications in children under five years with sickle cell disease. *Neurosci Lett*. 27 de julio de 2019;706:201-6.
31. Moody KL, Mercer K, Glass M. An Integrative Review of the Prevalence of Depression among Pediatric Patients with Sickle Cell Disease. *Soc Work Public Health*. 2019;34(4):343-52.
32. Ismail A, Yusuf AA, Kuliya-Gwarzo A, Ahmed SG, Tabari AM, Abubakar SA. Correlating transcranial arterial Doppler velocities with haematologic parameters and haemolytic indices of Nigerian children with sickle cell anaemia. *Ultrasound*. mayo de 2019;27(2):101-10.
33. Arigliani M, Kitenge R, Castriotta L, Ndjule P, Barbato V, Cogo P, et al. Lung function in children with sickle cell disease from Central Africa. *Thorax*. junio de 2019;74(6):604-6.
34. Inusa BPD, Hsu LL, Kohli N, Patel A, Ominu-Evbota K, Anie KA, et al. Sickle Cell Disease—Genetics, Pathophysiology, Clinical Presentation and Treatment. *Int J Neonatal Screen*. 7 de mayo de 2019;5(2):20.
35. Naik RP, Haywood C. Sickle cell trait diagnosis: clinical and social implications. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2015;2015(1):160-7.
36. El Ariss AB, Younes M, Matar J, Berjaoui Z. Prevalence of Sickle Cell Trait in the Southern Suburb of Beirut, Lebanon. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2016;8(1):e2016015.
37. Barnes D. Hemoglobin C Disease: Overview, Clinical Presentation, Laboratory Studies. 21 de septiembre de 2022 [citado 1 de diciembre de 2022]; Disponible en: <https://emedicine.medscape.com/article/200853-overview>
38. Travassos MA, Coulibaly D, Laurens MB, Dembélé A, Tolo Y, Koné AK, et al. Hemoglobin C Trait Provides Protection From Clinical Falciparum Malaria in Malian Children. *J Infect Dis*. 1 de diciembre de 2015;212(11):1778-86.
39. Ouzzif Z, El Maataoui A, Oukhedda N, Messaoudi N, Mikdam M, Abdellatifi M, et al. Hemoglobinosis C in Morocco : A report of 111 cas. *Tunis Med*. diciembre de 2017;95(12):229-33.
40. Shrestha AK, Rijal A, Belbase K, Shrestha A, Shah S, Chaudhary S, et al. Hemoglobin J in a patient with severe anemia, a case report from Nepal. *Ann Med Surg (Lond)*. 15 de septiembre de 2022;82:104703.
41. Kiran SS, Aithal S, Belagavi CS. Hemoglobin E Hemoglobinopathy in an Adult from Assam with Unusual Presentation: A Diagnostic Dilemma. *J Lab Physicians*. 2016;8(2):116-9.
42. Rifai N. *Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics - E-Book*. Elsevier Health Sciences; 2018. 1091 p.
43. Randolph TR. 24 - Hemoglobinopathies (structural defects in hemoglobin). En: Keohane EM, Otto CN, Walenga JM, editores. *Rodak's Hematology (Sixth Edition)* [Internet]. St. Louis (MO):

Elsevier; 2020 [citado 1 de diciembre de 2022]. p. 394-423. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323530453000337>

44. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. *Revista Española de Cardiología*. 1 de septiembre de 2021;74(9):790-9.

45. Cândido-Bacani P de M, Grilo PMS, Ramos V da S, Zanchin M, Pereira IC, Oliveira JSP, et al. Incidence of hemoglobinopathies and spatialization of newborns with sickle cell trait in Mato Grosso do Sul, Brazil. *Einstein (Sao Paulo)*. 6 de mayo de 2022;20:eAO6535.

46. Tavares CF de F, Guimarães J da S, Souza AM de. Prevalence of hemoglobinopathies in school children: the importance of using confirmatory methods. *Braz J Pharm Sci*. junio de 2015;51:361-6.

47. Santo AH. Sickle cell disease related mortality in Brazil, 2000–2018. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*. 1 de abril de 2022;44(2):177-85.

48. Patterson S, Singleton A, Branscomb J, Nsonwu V, Spratling R. Transfusion Complications in Thalassemia: Patient Knowledge and Perspectives. *Frontiers in Medicine* [Internet]. 2022 [citado 7 de marzo de 2023];9. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2022.772886>

49. Brandow AM, Liem RI. Advances in the diagnosis and treatment of sickle cell disease. *J Hematol Oncol*. 3 de marzo de 2022;15:20.

50. Stevens GA, Finucane MM, De-Regil LM, Paciorek CJ, Flaxman SR, Branca F, et al. Global, regional, and national trends in haemoglobin concentration and prevalence of total and severe anaemia in children and pregnant and non-pregnant women for 1995–2011: a systematic analysis of population-representative data. *The Lancet Global Health*. 1 de julio de 2013;1(1):e16-25.

51. van Vliet ME, Kerkhoffs JLH, Harteveld CL, Houwink EJJ. Hemoglobinopathy prevention in primary care: a reflection of underdetection and difficulties with accessibility of medical care, a quantitative study. *Eur J Hum Genet*. julio de 2022;30(7):790-4.

52. Akiki N, Hodroj MH, Bou-Fakhredin R, Matli K, Taher AT. Cardiovascular Complications in β -Thalassemia: Getting to the Heart of It. *Thalassemia Reports*. marzo de 2023;13(1):38-50.

53. Mansoor N, Meraj F, Shaikh A, Jabbar N. Spectrum of hemoglobinopathies with hematological and biochemical profile: A five year experience from a tertiary care hospital. *Pak J Med Sci*. 2022;38(8):2143-9.

54. Fianza PI, Pramono AA, Ghazali M, Sihite TA, Setiabudi D, Syamsunarno MRAA, et al. Diagnostic Modalities in Detecting Cardiovascular Complications of Thalassemia. *RCM*. 22 de julio de 2022;23(8):267.

55. Arigliani M, Kitenge R, Castriotta L, Ndjule P, Barbato V, Cogo P, et al. Lung function in children with sickle cell disease from Central Africa. *Thorax*. junio de 2019;74(6):604-6.

56. Mahmoud T, Sahli C, Hadj Fredj S, Amri Y, Othmani R, Mohamed GS, et al. Epidemiological and molecular study of hemoglobinopathies in Mauritanian patients. *Mol Genet Genomic Med*. 15 de septiembre de 2022;10(10):e2048.

57. Galadanci AA, Debaun MR, Galadanci NA. Neurologic complications in children under five years with Sickle Cell Disease. *Neurosci Lett*. 27 de julio de 2019;706:201-6.

58. Ferreira TDS, Freire AS, Silveira-Lacerda E de P, García-Zapata MTA. A model of genetic guidance for hemoglobinopathy patients and laboratory diagnosis of family members as educational and preventive measures. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2012;34:339-44.

59. Mezei ZA, Bereczky Z, Nagy E, Antal-Szalmás P, Kappelmayer J. PB2416 LABORATORY INVESTIGATION OF HEMOGLOBINOPATHIES IN HUNGARY. *HemaSphere*. junio de 2019;3(S1):1072.
60. Mutua B, Sowayi G, Okoth P. Prognostic Potential of RDW in Discriminating Hemoglobinopathies among Patients reporting to Aga Khan Hospital, Kisumu. *Egyptian Journal of Medical Human Genetics*. 13 de agosto de 2022;23(1):121.
61. Putra M, Kaseniit KE, Hicks MA, Muzzey D, Hackney D. The impact of HBB-related hemoglobinopathies carrier status on fetal fraction in noninvasive prenatal screening. *Prenat Diagn*. abril de 2022;42(4):524-9.
62. Bhusal A, Bhandari S, Sah RP. Can HPLC be used as an ideal methodology instead of Hb Electrophoresis for the diagnosis of hemoglobinopathies in a routine clinical laboratory of under-resource country like Nepal? Is the change necessary? *Ann Med Surg (Lond)*. 18 de agosto de 2022;82:104367.
63. Lee YK, Kim HJ, Lee K, Park SH, Song SH, Seong MW, et al. Recent progress in laboratory diagnosis of thalassemia and hemoglobinopathy: a study by the Korean Red Blood Cell Disorder Working Party of the Korean Society of Hematology. *Blood Res*. marzo de 2019;54(1):17-22.
64. Alvear CC, Barboza M, Viola M, Moneriz C, Araque LM. Pilot study of hemoglobinopathies in newborns of the Rafael Calvo maternity clinic of Cartagena, Colombia. *Colombia Médica*. 28 de septiembre de 2012;43(3):196-9.
65. Domínguez Y, Zurita C, Calvopiña D, Villacís J, Mora M. Prevalence of common hemoglobin variants in an afro-descendent Ecuadorian population. *BMC Research Notes*. 4 de abril de 2013;6(1):132.
66. Echeverry-Coral SJ, Colmenares-Mejía CC, Yepes-Molina ZX, Martínez-Nieto O, Isaza-Ruget MA. Hemoglobinopathy detection through an institutional neonatal screening program in Colombia. *J Bras Patol Med Lab*. octubre de 2016;52:299-306.
67. Mir SA, Alshehri BM, Alaidarous M, Banawas SS, Dukhyil AAAB, Alturki MK. Prevalence of Hemoglobinopathies (β -Thalassemia and Sickle Cell Trait) in the Adult Population of Al Majma'ah, Saudi Arabia. *Hemoglobin*. 2 de enero de 2020;44(1):47-50.
68. Dahmani F, Benkirane S, Kouzih J, Woumki A, Mamad H, Masrar A. Profil épidémiologique des hémoglobinopathies: étude transversale descriptive autour du cas index. *Pan Afr Med J*. 29 de junio de 2017;27:150.
69. Andolfo I, Russo R, Gambale A, Iolascon A. New insights on hereditary erythrocyte membrane defects. *Haematologica*. noviembre de 2016;101(11):1284-94.
70. Ghosh K, Colah R, Manglani M, Choudhry VP, Verma I, Madan N, et al. Guidelines for screening, diagnosis and management of hemoglobinopathies. *Indian J Hum Genet*. 2014;20(2):101-19.
71. Soares ACN, Samico IC, Araújo AS, Bezerra MAC, Hatzlhofer BLD. Follow-up of children with hemoglobinopathies diagnosed by the Brazilian Neonatal Screening Program in the State of Pernambuco. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2014;36(4):250-5.
72. Goh LPW, Chong ETJ, Lee PC. Prevalence of Alpha(α)-Thalassemia in Southeast Asia (2010–2020): A Meta-Analysis Involving 83,674 Subjects. *Int J Environ Res Public Health*. octubre de 2020;17(20):7354.
73. Williams TN, Weatherall DJ. World Distribution, Population Genetics, and Health Burden of the Hemoglobinopathies. *Cold Spring Harb Perspect Med*. septiembre de 2012;2(9):a011692.

74. Traeger-Synodinos J, Hartevelde CL. Advances in technologies for screening and diagnosis of hemoglobinopathies. *Biomark Med.* 2014;8(1):119-31.
75. Achour A, Koopmann TT, Baas F, Hartevelde CL. The Evolving Role of Next-Generation Sequencing in Screening and Diagnosis of Hemoglobinopathies. *Front Physiol.* 2021;12:686689.