



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

**CARACTERÍSTICAS DENTOFACIALES DE NIÑOS CON
TALASEMIA Y SU TRATAMIENTO ODONTOLÓGICO.**

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N A D E N T I S T A

P R E S E N T A:

LAURA LETICIA BOBADILLA CHÁVEZ

TUTOR: C.D. JOSÉ VICENTE NAVA SANTILLÁN

ASESOR: C.D. RAMÓN RODRÍGUEZ JUÁREZ

MÉXICO, D.F.

2008



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



A DIOS:

Al cual le debo la vida, que me fue otorgada a través de mis maravillosos padres, por ser el supremo, el creador del mundo. Que gracias a Él pude conocer la vida y disfrutarla, al Dios que no castiga sólo pone pruebas, las cuales se tienen que superar sin perder la fe y por las cuales te haces más fuerte. Gracias Dios Mío.

A MI PAPÁ:

A quien al pasar de los años admiro más porque no importa qué tan cansado o qué problemas se presentaran en el trabajo, siempre brinda una sonrisa al llegar a casa, el cual da todo por su familia, a ese papá tan ejemplar que me ha guiado por el mundo y me ha dado todo lo que tiene con tal de verme triunfar, el papá que ha estado a cada momento para apoyarme y no dejarme caer. A mi papá, al cual admiro su fortaleza y su sabiduría. Gracias por todo. Te amo mucho.

A MI MAMÁ:

Que siempre ha estado conmigo para apoyarme, para escucharme, para cuidarme, a la que con una caricia alivia todas las enfermedades o angustias, a ese ser tan maravilloso al cual Dios lo bendijo para que fuera mi mamá. A la persona que me dio la vida y que a cada momento vigila mis pasos y mi camino dándome sabios consejos, a la persona que aparte de ser mi mamá es mi mejor amiga. Te amo mucho



A MIS ABUELITOS:

Gracias por todo el cariño que recibo por parte de ustedes, gracias por apoyarme, por estar conmigo en los momentos más importantes, por enseñarme tantos valores. Los considero como a mis segundos padres, los respeto y quiero muchísimo. Gracias.

A MIS SOBRINOS:

A quienes desde la primera vez que los vi, supe lo que significa “son mi razón de ser”, a esas personitas que son tan pequeñas y que te enseñan tanto como es su ternura y sobre todo amor sincero. Los cuales te brindan una sonrisa o una caricia tan sincera, que con nada pagas, esas sonrisas que se quedan en mi mente y que me enaltecen cuando me derribo. Los amo.

Estefany, Ximena, Toño, Diego, Nayelly

A MI HERMANA:

Gracias por aclarar todas mis dudas e inquietudes que tengo, por enseñarme cosas de la vida, por convertirte en mi cómplice, mi confidente y sobre todo mi amiga, mil gracias por preocuparte por mí, por darme consejos y por tu cariño. Te admiro mucho, eres mi ejemplo a seguir. Te quiero mucho.

A MI HERMANO:

Gracias por tratar de protegerme, por tratar de enseñarme a defender de todos los obstáculos que se pudieran presentar, por enseñarme a ser fuerte. Te quiero.



A ISMAEL:

A la persona que me comprende y que ha estado conmigo incondicionalmente apoyándome en todo momento, tratando de dar una solución acertada. Gracias por todos los maravillosos momentos que hemos pasado, por mostrarte tan sincero. Por no dejarme caer cuando me va mal o cuando estoy triste, gracias por ser mi apoyo, por ser tan agradable, en fin por dejarme conocerte. Te quiero muchísimo.

AL C.D. JOSÉ NAVA:

Gracias doctor, por confiar en mi a pesar de no conocerme, porque sin importar esto, me brindó su ayuda incondicional para realizar esta tesina. Muchas gracias por sus sabios consejos, espero no haberlo defraudado.

AL C.D. RAMÓN RODRÍGUEZ:

Gracias por asesorarme en mi tesina, por dedicarme minutos de su valioso tiempo, ya que por muy ocupado que estuviera siempre me presto atención para que esta tesina saliera lo mejor posible.

Muchas gracias, admiro en verdad su enorme conocimiento, y sobre todo su sencillez y carisma.

A MIS AMIGOS:

A los cuales me han apoyado y escuchado en todo momento. Por ser tan sincero conmigo. Gracias

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN

1. GENERALIDADES DE LOS GLÓBULOS ROJOS Y HEMOGLOBINA	
1.1 Glóbulos rojos.....	4
1.2 Hemoglobina.....	9
1.3 Valores hematológicos.....	11
1.4 Tipos de hemoglobina.....	12
1.5 Catabolismo de la hemoglobina	17
2. TALASEMIAS	
2.1 Definición	18
2.2 Antecedentes.....	19
2.3 Distribución geográfica.....	20
2.4 Fisiopatología.....	22
2.5 Clasificación.....	23
3. BETATALASEMIAS	
3.1 Definición	28
3.2 Diagnóstico y datos de laboratorio.....	29
3.3 Manifestaciones clínicas.....	33
3.4 Tratamiento médico.....	37
3.5 Manifestaciones bucales.....	39
3.6 Tratamiento odontopediátrico.....	44
4. ALFATALASEMIAS	
4.1 Definición.....	50
4.2 Diagnóstico y datos de laboratorio.....	51
4.3 Manifestaciones clínicas.....	52
4.4 Tratamiento médico.....	54
CONCLUSIONES	55
BIBLIOGRAFÍA.....	56

INTRODUCCIÓN

La presente tesina tiene como objetivo principal el dar a conocer una de las hemoglobinopatías poco conocidas en nuestro país pero no por esto de menor importancia como es el caso de las talasemias y sus diferentes tipos, aunque es un padecimiento frecuente en otras áreas del mundo, en México se ha llegado a reportar algunos casos debido al mestizaje que se ha dado a través del tiempo.

La palabra talasemia es de origen griego **talassa** que significa mar, dado que los primeros individuos que lo padecían eran originarios de las tierras que bordean el mediterráneo.

Se define a los diferentes tipos de talasemia como un grupo de trastornos que se caracteriza por una deficiencia en las síntesis de las cadenas de alfa o beta de la molécula de hemoglobina.

Ahora bien para poder explicar de una forma clara y concreta nos enfocaremos en la primera parte de esta tesina a las generalidades de los elementos de la sangre, ya que para entender con mayor claridad se debe de tener un enfoque acerca de los elementos fundamentales que en este caso son la hemoglobina y los eritrocitos. Para posteriormente abordar a las talasemias de una forma muy minuciosa, comenzaremos hablando acerca de los antecedentes históricos, y con ello nos daremos cuenta desde cuando se tenían conocimientos acerca de la talasemia, aunque quedaban muchos aspectos sin explicación, se sabía que dicha enfermedad afectaba directamente en la sangre, con el paso del tiempo se fueron realizando diversas investigaciones las cuales ayudaron a detectar el patrón etiológico.

De igual forma se expondrá una variedad de definiciones que manejan diversos autores en la actualidad, con la finalidad de recopilar los diferentes conceptos para poder adoptar la que a nosotros mejor nos parezca.

Para adentrarnos aun más al tema explicaremos los diferentes tipos de talasemia existentes que son básicamente la betatalasemia y la alfatalasemia, las cuales a su vez van a subdividirse es entonces cuando al ir por las páginas de esta tesina las desarrollaremos a detalle tratando de ser puntuales pero mencionando lo más importante, de cada una es por ello que las conoceremos en dos capítulos por separado para desarrollar los conceptos de mayor trascendencia como son los datos de laboratorio que serán de gran utilidad para los cirujanos dentistas y los médicos cirujanos, para tratar de dar un diagnóstico certero, y en consecuencia un tratamiento adecuado.

Se desarrollara primero a la betatalasemia haciendo hincapié en su etiología, sin hacer a un lado a las pruebas de laboratorio, las cuales nos ayudaran a determinar la subdivisión de la talasemia a la cual nos enfrentamos, debido a que su tratamiento sin lugar a dudas difiere de un subtipo a otro, ya que va desde una revisión periódica con el médico tratante hasta constantes transfusiones sanguíneas.

Sin embargo el tema que más atrae nuestra atención es el punto donde se abordan las manifestaciones bucales que se presentan como consecuencia de la talasemia mayor también conocida como anemia de Cooley la cual se caracteriza por presentar alteraciones dentofaciales, en niños que desafortunadamente la padecen, como es una biprotusión maxilar,

con proclinación de los incisivos superiores, que de entrada dan un aspecto poco estético, es por ello que mencionaremos las diferente alternativas para

poder corregir en lo mayor posible dichas alteraciones en el consultorio dental o bien algún otro problema dental que se pudiera presentar tomando en cuenta las indicaciones y limitaciones que se presentan a la hora de realizar cualquier tratamiento odontológico a este tipo de pacientes.

Por otro lado debido a la poca información que existe acerca de esta enfermedad entre los cirujanos dentistas y los odontopediatras, surge la inquietud de divulgar dicha enfermedad ya que en la actualidad es más frecuente encontrar casos clínicos de esta hemoglobinopatía; esperando que sea de gran utilidad para mejorar la atención dental y evitar los falsos tabúes acerca de la imposibilidad de realizar tratamientos odontológicos.



1. GENERALIDADES DE GLÓBULOS ROJOS Y HEMOGLOBINA

1.1. Glóbulos rojos

La matriz de la cual provienen las células sanguíneas es el tejido conectivo del embrión o mesénquima. En el embrión humano las células sanguíneas se forman primeramente en numerosos islotes hemáticos de la pared del saco vitelino. Las células de estos islotes se diferencian en dos sentidos distintos: las periféricas forman los primeros vasos sanguíneos (endotelio primitivo), las situadas en el centro constituyen las células madres.¹

El principal lugar de la eritropoyesis durante los dos primeros meses de vida embrionaria es el saco vitelino, donde las primeras células sanguíneas nacen de elementos mesenquimatosos. La siguiente fase de desarrollo de la hematopoyesis ocurre sobre todo en el hígado, y en menor grado en el bazo, hasta alrededor del sexto mes.

Aparece la hematopoyesis en la médula ósea roja alrededor del quinto mes y aquí aumenta a medida que disminuye en el hígado. Después del nacimiento la médula roja es esencialmente el único tejido destinado a la producción de eritrocitos. En los primeros años de vida postnatal la eritropoyesis es activa en la médula ósea roja de prácticamente todos los huesos pero en el adulto después de los 20 años se limita a los huesos esponjosos como son los del cráneo, tórax, vértebras, costillas, esternón,

¹ Wintrobe, Maxwell M. Fundamentos de Hematología. 4ª edición. Editorial Intermédica. Buenos Aires, Argentina. 1990. pág. 2



ilion y extremos superiores de fémur y húmero. Y en la senectud en las vértebras y pelvis ²

Todas líneas celulares hematopoyéticas derivan de una reserva de células madre pluripotenciales, las cuales son las primeras en una serie de pasos en la generación y maduración celular, estas células se diferencian en líneas de células madre multipotenciales (CMM) o en unidades formadoras de colonias (UFC) capaces de producir los otros elementos hematopoyéticos. En el caso de la eritropoyesis, la UFC se diferencia hacia una unidad formadora de blastos – eritrocitos (UFB-E) la cual es la célula que se identifica en forma más temprana en el proceso de maduración del eritrocito. El siguiente paso es la aparición de las unidades formadoras de colonias de eritrocitos (UFC-E).

Los precursores de los eritrocitos nucleados son llamados normoblastos. La secuencia de mitosis y maduración celular se divide tres fases: temprana, intermedia y tardía. Las formas tempranas pronormoblastos y normoblastos basófilos, son células grandes, con cromatina ligeramente densa, citoplasma azul medio a oscuro y no tiene gránulos u organelos. En la etapa intermedia, los normoblastos son más pequeños con núcleos más compactos y poca hemoglobina en el citoplasma, lo que da un color verde azulado; estas células se denominan normoblastos policromáticos. En la etapa tardía el núcleo continua disminuyendo y se convierte en una masa densa de menos estructura, con citoplasma rosa debido a un aumento de hemoglobina por lo que las células se denominan normoblastos eosinófilos u ortocromáticos. Esta secuencia se completa cuando el núcleo finalmente es expulsado de la célula, dejando un reticulocito medular, el precursor del

² Leavell, Byrd. Hematología Clínica. 4ª edición. Editorial Interamericana. México, 1988. pág. 16

eritrocito adulto circulante, el volumen celular todavía es mayor que del eritrocito maduro, el RNA y la mitocondria disminuyen en forma progresiva y la célula se contrae (fig. 1).

El proceso de desarrollo del normoblasto iniciando con la diferenciación de la UFC-E, implica de 4 a 5 divisiones celulares que producen de 16 a 32 eritrocitos a partir de cada pronormoblasto. El periodo de proliferación y maduración del normoblasto es de 4 días y 3 adicionales como reticulocito medular.³

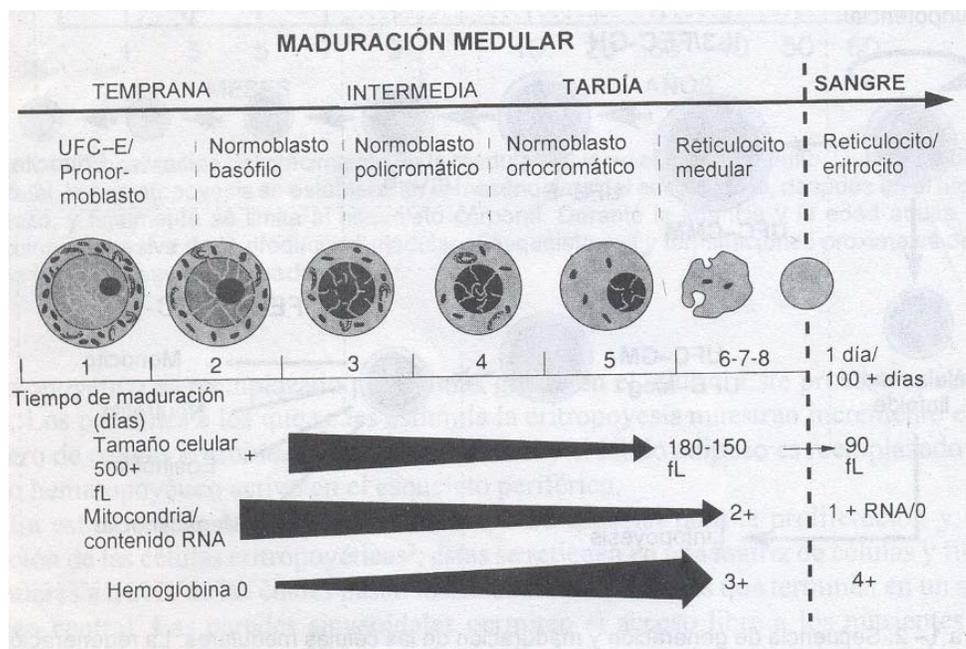


Fig. 1. Esquema de la maduración de los precursores eritrocitarios

³ Hillman, Robert. Manual de Hematología. 2ª edición. Editorial El Manual Moderno. México 1998.

pp.6-7

⁴ Ib



La función primaria del glóbulo rojo estriba en transportar gases respiratorios, se requiere de una cantidad suficiente para cubrir las necesidades del cuerpo, el número de glóbulos rojos aumenta si el oxígeno disminuye, y si hay exceso de oxígeno el número de hematíes circulantes disminuye.⁵

El principal estímulo para la producción de eritrocitos en escasez de oxígeno es una hormona llamada eritropoyetina, de la cual el 90 % se forma en los riñones y el 10% en el hígado, la noradrenalina, la adrenalina y varias prostaglandinas estimulan su producción, si no hay eritropoyetina se forman pocos eritrocitos en la médula ósea, y cuando hay grandes cantidades de eritropoyetina se forman muchos eritrocitos.

La vitamina B 12 y el ácido fólico son importantes para la maduración del eritrocito, ya que son esenciales para la síntesis de ADN, la falta de alguno de los dos da como consecuencia un ADN anormal o reducido y en consecuencia a que no se produzca la maduración y división nuclear, y las células eritroblásticas no proliferan con rapidez y producen macrocitos, con una membrana frágil e irregular.⁶

⁵ Leavell, Byrd. Op cit., pág 23

⁶ Guyton Arthur. Tratado de Fisiología Médica. 11ª edición. Editorial Mc-Graw-Hill Interamericana. España. 2006. pp. 419-420.



Los valores normales de glóbulos rojos en sangre son los siguientes:

- * Recién nacido: 4 a 5 millones/ml
- * A los 3 meses: 3,2 a 4,8 millones/ml
- * Al año de edad: 3,6 a 5 millones/ml
- * Entre los 3 y 5 años: 4 a 5,3 millones/ml
- * De los 5 a los 15 años: 4,2 a 5,2 millones/ml
- * Hombre adulto: 4,5 a 5 millones/m
- * Mujer adulta: 4,2 a 5,2 millones/ml

El eritrocito maduro es un disco bicóncavo con 8 μm de diámetro promedio, 2 μm de grosor y 90 fL de volumen. La célula es liberada de su núcleo y mitocondrias, su metabolismo es limitado apenas para permanecer en circulación 4 meses, es elástico y es capaz de sufrir cambios externos en su forma.

La remoción de los glóbulos rojos por el sistema reticuloendotelial se le denomina destrucción extravascular, siendo esta la forma más eficaz para procesar las células viejas y recuperar los componentes esenciales como aminoácidos y hierro. Dentro de la célula reticuloendotelial el eritrocito es atacado por enzimas lisosomales, se rompe la membrana y la molécula de la hemoglobina se fragmenta. La destrucción intravascular representa menos del 10% de la pérdida de eritrocitos aunque puede aumentar en forma considerable en algunas enfermedades.⁷

⁷ Hillman, Op cit. pp. 20-21



1.2 Hemoglobina

La hemoglobina se forma en el eritrocito en desarrollo de la médula ósea, la formación mas rápida ocurre en el normoblasto policromatófilo, que se produce del 80 al 100% de la hemoglobina que lleva el glóbulo maduro.⁸

Los pasos químicos básicos en la formación de la hemoglobina son: en primer lugar la succinil –coA, se une a la glicina para formar una molécula de pirrol, a su vez cuatro pirroles se combinan para formar protoporfirinas IX, que a su vez se combinan con el hierro para formar la molécula hemo. Finalmente, cada molécula hemo se combina con una cadena polipeptídica larga, y una globina sintetizada, formando una cadena de hemoglobina y cada cadena posee una masa molecular de 16000. Cuatro de ellas se unen a su vez mediante enlaces débiles para formar la molécula de hemoglobina completa. Los diferentes tipos de cadenas se denominan: alfa, beta, gamma y delta.⁹

La hemoglobina es un compuesto de un peso molecular de 68 000 que tiene una proteína incolora, la globina que esta en la superficie de la cual hay cuatro grupos prostéticos de moléculas hem. Estos últimos le dan el color rojo a la molécula de hemoglobina. El hem es un complejo metálico, que presenta un átomo de hierro en el centro de una estructura porfirina.

⁸ Leavell, Op cit. pág. 28.

⁹ Guyton, Op cit. pp. 423-424

La hemoglobina es una molécula tetramérica aproximadamente esférica, tiene unos 6 nm de diámetro y cada una de las cuatro globinas posee un bolsillo en donde se aloja cada grupo hemo con hierro; la globina alfa tiene 141 aa. y la globina beta tiene 146 aa.¹⁰ (Fig. 2)

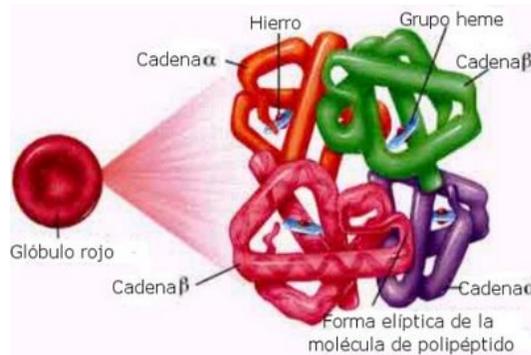


Fig. 2 Esquema de la molécula de hemoglobina¹¹

La cantidad total de hemoglobina del cuerpo puede determinarse multiplicando la concentración de hemoglobina por el volumen de sangre, la concentración de hemoglobina es de 15 g por 100ml y el volumen total de la sangre es aprox. De 5 litros la cantidad total de hemoglobina se calcula como sigue:

Hemoglobina total= concentración de hemoglobina (g/ml) x volumen sanguíneo (ml)

Hemoglobina total= 0.15 x 5000 = 750 g de hemoglobina

¹⁰ Solari, Alberto. Genética Humana Fundamentos y Aplicaciones en Medicina. 3ª edición. Editorial Panamericana. Madrid, España. 1995. pág 337

¹¹ <http://analisisclinicos.blogspot.com/2007/05/hemoglobina.html>



La vida de una molécula de hemoglobina es de aproximadamente 20 días. En condiciones normales el cuerpo produce aproximadamente 6.25 g de hemoglobina al día.¹²

1.3. Valores hematológicos

Las cifras de la hemoglobina varían normalmente de acuerdo a las diferentes edades pediátricas. En el recién nacido, las cifras de la hemoglobina varían de 14 a 19 g/dl, dependiendo de la altura sobre el nivel del mar, disminuyendo progresivamente hasta alcanzar su nivel mínimo normal a las 6 u 8 semanas de edad, permaneciendo en promedio de 10 a 12 g/dl durante los dos primeros meses de vida, varía entre 12 y 14 g/dl entre 4 meses a los 12 años aproximadamente. Con el inicio de la pubertad aumenta la hemoglobina y la masa eritrocitaria.

La altitud sobre el nivel del mar influye en las variaciones normales en la masa eritrocitaria y en las cifras de hemoglobina; por cada 700 metros de altura sobre el nivel del mar, la cifra de hemoglobina aumenta aproximadamente 1 g/dl. La masa eritrocitaria y las cifras de hemoglobina varían de acuerdo a la edad, al sexo y a la altitud sobre el nivel del mar.¹³

¹² Leavell, Op cit. Pág. 28

¹³ Troconis Trens, German. Introducción a la Pediatría. 7ª edición. Méndez Editores. México D.F. 2007. pág 525.

1.4. Tipos de hemoglobina

Durante las primeras fases de la gestación, cuando la eritropoyesis tiene lugar en el saco vitelino, se produce una molécula precoz semejante a la α , denominada cadena ζ (zeta) y otra polipeptídica llamada ε (epsilón). Las hemoglobinas embrionarias se forman mediante la combinación de dos cadenas ζ (zeta) o de dos verdaderas cadenas (α) alfa, con dos cadenas (ε) epsilón, otras hemoglobinas embrionarias están compuestas de un tetrámero de cadenas. Estas hemoglobinas embrionarias desaparecen después de los tres meses de vida intrauterina.¹⁴

La molécula de hemoglobina normal es un tetrámero de dos cadenas tipo alfa ($\zeta, \alpha_1, \alpha_2$) (Fig. 3) y dos cadenas tipo beta ($\varepsilon, \gamma, \delta, \beta$) (Fig. 4) la combinación de estas cadenas produce seis hemoglobinas de las cuales tres son embrionarias, una fetal y dos adultas.

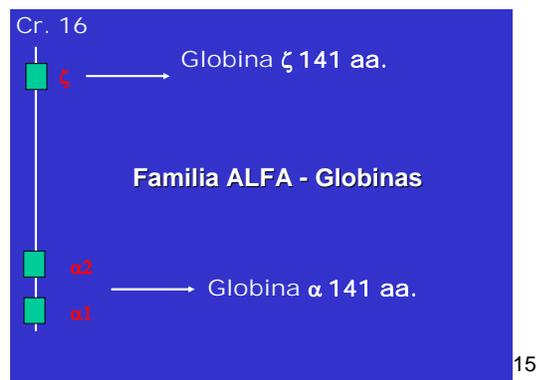


Fig. 3 Cadena tipo alfa

¹⁴ Rapaport M.D. Samuel. Introducción a la Hematología. 2ª edición. Salvat editores. México 1993 pág. 84

¹⁵ Marín, A. Genética de la Hemoglobina. Editorial Rueda. España. 2004.

Levitan, M. Textbook of Human Genetics. Philadelphia. Editorial Rueda. 2000. www.uam.es

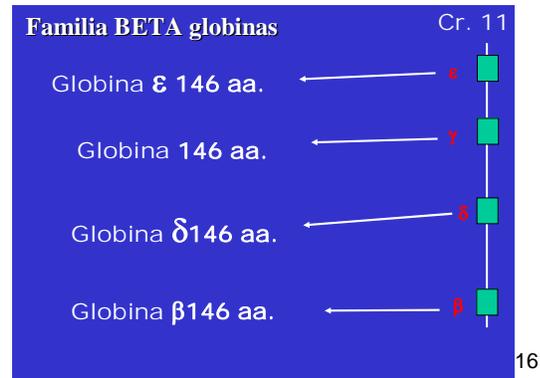


Fig. 4 Cadena Beta

- Embrionarias:
 - Gower 1: Zeta 2 - Epsilon 2. (Fig. 5)
 - Gower 2: Alfa 2 – Epsilon 2. (Fig. 6)
 - Portland: Zeta 2 - Gamma 2. (Fig. 7)

Los genes alfa y zeta se localizan en el brazo corto del cromosoma 16 y el grupo de genes tipo beta se encuentra distribuido en el brazo corto del cromosoma 11.

Las siguientes imágenes representan a los genes ALFA Y ZETA los cuales se localizan en el cromosoma 16 (lado izquierdo) y los genes tipo BETA que se localizan en el cromosoma 11 (lado derecho). Cada uno de ellos con sus respectivas cadenas de globinas y la combinación de ellas para formar diferentes tipos de hemoglobinas



Fig. 5 Hemoglobina Gower 1: Se unen dos cadenas Zeta y dos Epsilon.

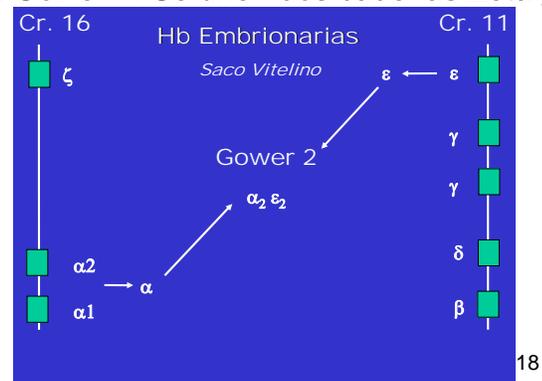


Fig. 6 Hemoglobina Gower 2: Se unen dos cadenas Alfa y dos Epsilon

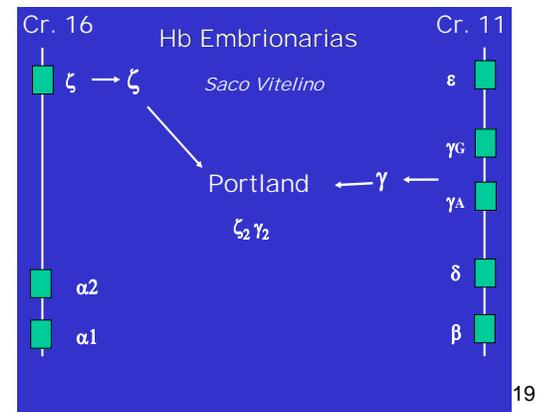


Fig. 7 Hemoglobina Portland: Se unen dos cadenas Zeta y dos Gama

17 Ib
18 Ib
19 Ib

Las otras son:

- Fetal: Alfa 2 - Gamma 2 (HbF; α_2, γ_2) (Fig. 8)
 - Adulta: A: Alfa 2 - Beta 2 (α_2, β_2) (Fig. 9)
- A2: Alfa 2 - Delta 2 (α_2, δ_2) (Fig. 10)

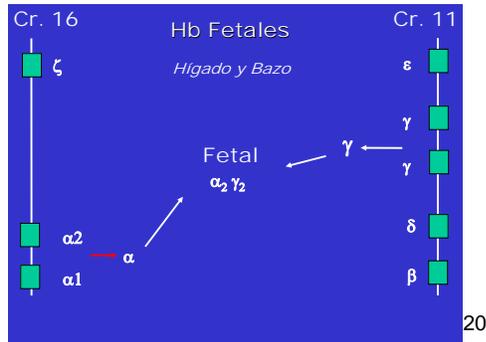


Fig. 8 Hemoglobina Fetal: se unen dos cadenas Alfa y dos Gama

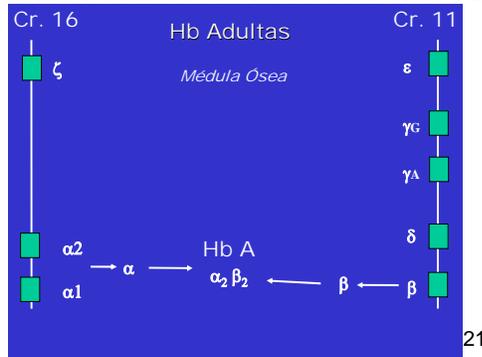


Fig. 9 Hemoglobina Adulta A: se unen dos cadenas Alfa y dos Beta

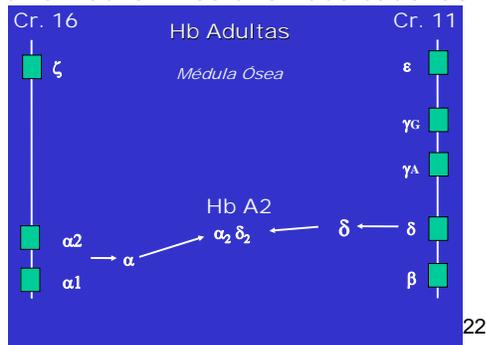


Fig. 10 Hemoglobina Adulta A2: se unen dos cadenas Alfa y dos Delta

²⁰ Ib
²¹ Ib
²² Ib



En la décima semana de gestación cesa la producción de cadenas zeta y epsilon y comienza la síntesis de gamma que se combina con las cadenas alfa para formar la Hb fetal que es la predominante en la vida fetal. Después del nacimiento la síntesis de cadenas gamma disminuye y predominan las cadenas beta, para posteriormente dar origen a las hemoglobinas normales del adulto, como son la Hemoglobina A, compuesta por dos cadenas alfa y dos cadenas beta, la cual ocupa más del 95% de la hemoglobina total del adulto. El otro 5% restante de la hemoglobina lo constituye la hemoglobina A2 la cual se conforma por 2 cadenas alfa y dos cadenas delta.²³

1.5. Catabolismo de hemoglobina

Los eritrocitos viejos son destruidos en el sistema reticuloendotelial, la porción globina de la molécula es separada y el hem es convertido en biliverdina, de la cual la mayor parte es convertida en bilirrubina y es excretada en la bilis. El hierro del hem se vuelve a usar en la síntesis de la hemoglobina.²⁴

Los glóbulos rojos viejos desaparecen de la circulación captados por las células reticuloendoteliales. La desintegración del hem a pigmentos biliares da en las células reticuloendoteliales. El hem primero se transforma en biliverdina por la oxigenasa, liberando hierro, para esto se requiere de oxígeno y NADPH. La biliverdina se reduce luego a bilirrubina por

²³ Bernadette F. Rodak. Hematología Fundamentos y Aplicaciones Clínicas. 2ª edición. Editorial panamericana. Buenos Aires, Argentina. 2003. Pág. 345

²⁴ Ganong, Williams Francis. Fisiología Médica. 20ª edición. Editorial El Manual Moderno. México. 2006. pp 321-321



medio de la reductasa de biliverdina. La actividad de ambas enzimas es intensa en bazo e hígado.

Posteriormente la bilirrubina liberada de las células reticuloendoteliales hacia el plasma, donde se fija a la albúmina para después ser llevada al hígado donde es eliminada con la bilis, en el intestino la acción de las bacterias sobre la bilirrubina origina productos de degradación los cuales reciben el nombre de urobilinógeno fecal, del cual la mitad es reabsorbida por el intestino y vuelve a circular por la sangre para ser eliminada nuevamente por el hígado. También el urobilinógeno se elimina por medio de la orina y recibe el nombre de urobilinógeno urinario.²⁵

²⁵ Leavell, Op cit. pp. 34-36



2. TALASEMIA

2.1 Definición

Se define como un grupo de anemia microcíticas, crónicas y hereditarias que se caracterizan por la síntesis defectuosa de hemoglobina por eritropoyesis ineficaz.¹⁹²⁰

Estas hemoglobinopatías son alteraciones con trastornos congénitos que se caracterizan por una deficiencia en la síntesis de cadena alfa o beta de la globina en la molécula de hemoglobina. Dando como resultado que los eritrocitos sean microcíticos e hipocrómicos con morfología aberrante.²¹

Dicha alteración provoca una anemia hipocrómica microcítica secundaria a la menor producción de hemoglobina. El desequilibrio de la síntesis de las cadenas de globina causa un aumento de la cadena de globina que se produce en exceso y altera los eritrocitos o sus precursores, lo que genera hemólisis.²² La forma más común es la talasemia beta que ha sido clasificada como heterocigoto (talasemia menor) y homocigota (talasemia mayor).²³

Las talasemias beta se deben a una disminución de la síntesis de cadenas beta. La enfermedad es autosómica dominante: los heterocigotos son portadores y son asintomático de intensidad leve a moderada (talasemia menor) los signos aparecen en los homocigotos o (talasemia mayor).

¹⁹ Merck Sharp y Duohme. El manual de Merck de Diagnóstico y Terapéutica. 6ª edición. Editorial Merck y Co. s. l. Pp. 305-306

²⁰

²¹ Lynch, Malcolm D.D.S. Burket's Oral Medicine Diagnosis and Treatment. 7a edición. Editorial J.B. Lippincott Company. Toronto 1977. pp. 436-437

²² Bernadette Op cit pág 359

²³ Laskaris George. Patologías de Cavidad Bucal en Niños y Adolescentes. 1ª edición. Editorial Actualidades Médico- Odontológicas. Venezuela. 2001 pág 338



La talasemia alfa se debe a la disminución de síntesis de cadena alfa, los heterocigotos no presentan trastornos clínicos; el estado homocigoto es letal dado que la hemoglobina carece de cadenas alfa las cuales transportan oxígeno.²⁴

2.2. Antecedentes

La primera descripción clínica de las talasemias la realizó Thomas Cooley, en Detroit en 1925. El doctor sugirió la naturaleza hemolítica de la enfermedad pero no fue hasta después de 1940 que se reunió suficiente información para comenzar a esclarecer el patrón de la herencia. Hacia 1960 era aparente que las talasemias eran un grupo heterogéneo de trastornos genéticos. Cuando se describió por primera vez en 1925 se pensaba que la talasemia era un trastorno poco común exclusivo de las razas mediterráneas. Tal vez ya había sido detectada anteriormente por otros médicos pero no se había descrito como una enfermedad hemática.²⁵

Cooley y Lee describieron por primera vez una forma grave de anemia asociada con esplenomegalia y alteraciones óseas que se encontraba en los niños pequeños. La enfermedad luego se denominó talasemia (del griego *talassa*, que significa *mar*), porque los primeros casos se observaron en individuos cuyos antepasados eran originarios de las tierras que bordean el Mediterráneo. También es conocida como la anemia de Cooley.²⁶

²⁴ Merck, Op Cit. Pág. 306

²⁵ Vina y Kumar, M.D. Robbins Patología Humana. 7ª edición. Editorial Elsevier. España, 2004. Pág. 196

²⁶ Bernadette, Op cit. pág 344



2.3. Distribución geográfica

Aunque las talasemias se encuentran en todo el mundo, algunas formas son más frecuentes en poblaciones determinadas. La *beta* talasemia es más común en la región del mediterráneo, como Sur de Italia y Grecia donde el 5 al 10 % de la población es heterocigoto para *betatalasemia*.

También se encuentra en el Medio Oriente, en zonas de la India, Pakistán y a lo largo del sureste asiático. Es menos frecuente en África, pero se halla en bolsones aislados. La *alfatalasemia* es más frecuente en Tailandia, China, Filipinas y otros países asiáticos. También se encuentra en gran medida en toda África.²⁷(Fig. 11)

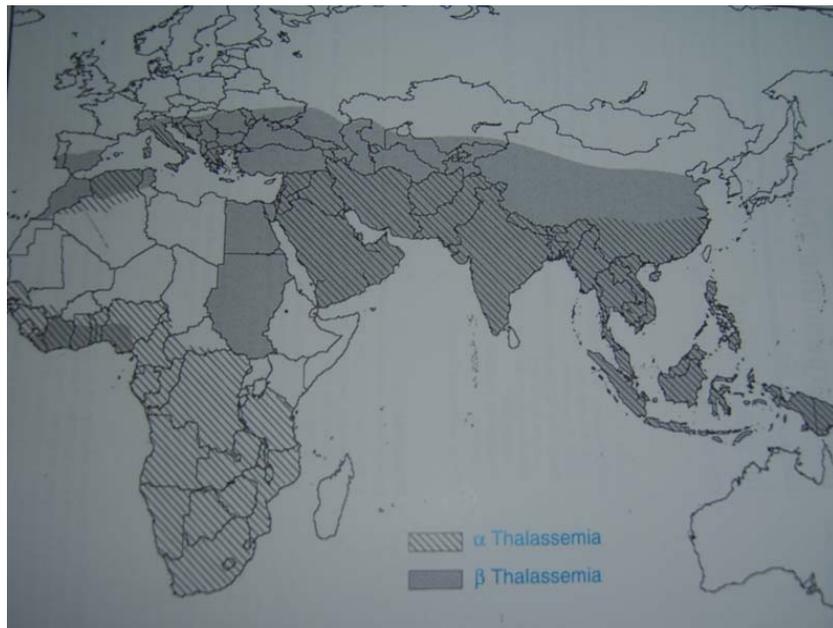
Los genes de la talasemia se hallan muy difundidos y se cree que de todas las enfermedades genéticas del ser humano, éstas son las más prevalentes. Se distribuyen principalmente en el litoral Mediterráneo, gran parte de África, Oriente Medio, India y Sudeste Asiático. Un 3 a 8% de los norteamericanos de origen Italiano o Griego y un 0.5% de los norteamericanos de raza negra son portadores de un gen de β - talasemia. En algunas zonas del sudeste Asiático, hasta el 40% de la población tiene uno o más genes talasémicos. Las zonas geográficas donde la talasemia es prevalente se relaciona con las regiones donde el paludismo fue inicialmente endémico. La resistencia a las infecciones palúdicas mortales por quienes son portadores de genes de talasemia constituye al parecer una importante vía de selección natural que favorece la supervivencia en esas regiones con paludismo endémico.²⁸

²⁷ Ib pág. 346.

²⁸ Waldo E. Nelson. Tratado de Pediatría. 15ª edición. Editorial Mc- Graw-Hill. España 1997. Pág. 756

En Estados Unidos de América cerca del 20% de los inmigrantes provenientes de sureste de Asia y de 6 a 11% de los afroamericanos, presentan α -talasemia detectable. Muchos más son portadores silenciosos. Cerca del 6% de las personas de origen mediterráneo, 5% del sureste asiático y 0.8 % de los afroamericanos tiene β -talasemia.²⁹

En México la prevalencia de portadores de *betatalasemia* no debe considerarse como poco frecuente. Se han identificado grupos de población en los que la prevalencia de la *betatalasemia* es de 15% con datos que sugieren que es autóctona y en otras poblaciones que orientan a considerarla como importada del área del Mediterráneo.³⁰



²⁹ Elsevier, Op cit. pág 197

³⁰ Ruiz Arguelles, G.J. Fundamentos de Hematología. 3ª edición. Editorial Médico Panamericana. Panamá. 2003. pág 150

³¹ Harmening, Denise. Clinical Hematology and Fundamentals of Hemostasis. 3ª edition. Editorial Fadvavis Company. Philadelphia. 1997. pág. 194



Fig. 11 Distribución geográfica de talasemias.

2.4. Fisiopatología

La fisiopatología de todos los tipos de talasemias se debe casi por completo al desequilibrio de la síntesis de las cadenas de globina.

En la β -talasemia esto produce falta de hemoglobina en los precursores de los eritrocitos y por consiguiente eritrocito pequeños e hipocrómicos. Sin embargo lo más importante es el exceso de cadenas no apareadas que precipitan dentro de las células en desarrollo causando daño a la superficie de las membranas tanto de las células en desarrollo como de los eritrocitos maduros. Esto da como consecuencia una eritropoyesis ineficaz, es decir, las células se destruyen en la médula ósea, o una hemólisis prematura de los eritrocitos periféricos por eliminación por parte de los macrófagos. Los individuos que poseen β -talasemia son asintomático durante la vida fetal y hasta los 4 a 6 meses de edad, por que la hemoglobina Fetal (α_2, γ_2) es la hemoglobina circulante que predomina. Solo se presentan síntomas después del cambio de la cadena de globina γ (gama) a (β) beta para dar así lugar a la formación de la hemoglobina normal del adulto (α_2, β_2) dos cadenas alfa y dos cadenas beta.³²

Las cadenas en exceso que se forman en la β talasemia se unen a la membrana del eritrocito y la lesionan, la gravedad varia dependiendo si se impide la totalidad de la formación de cadenas beta y o si se permite producir

³² Bernadette, Op cit. pág.347



algunas cadenas beta. La persistencia de hemoglobina fetal es un proceso heterogéneo y clínicamente benigno.³³

En la alfa talasemia, la falta de producción de cadenas alfa tiene consecuencias diferentes. Debido a que las cadenas alfa son compartidas por hemoglobina fetal y la adulta, la producción defectuosa de cadenas alfa tiene como resultado un exceso de producción de otras cadenas, en la vida fetal y adulta. En el feto hay exceso de producción de cadenas gamma, que forma tetrámeros gamma (γ). Como estos son solubles no precipitan en la médula y por consiguiente no provocan eritropoyesis ineficaz grave. Estos tetrámeros precipitan a medida que el eritrocito maduro envejece en la sangre y forman cuerpos de inclusión. El bazo por lo general elimina estas células con inclusiones y se pone en marcha un proceso hemolítico. Los eritrocitos son también microcíticos e hipocrómicos debido a la falta de la síntesis de hemoglobina.³⁴

Las talasemias (α) alfa producen una formación excesiva de cadenas (β) beta en los adultos y en los niños, en el recién nacido se produce un exceso de cadenas (γ) gamma. Las cadenas beta que se acumulan forman tetrámeros hemoglobina Barts (γ_4) en los lactantes y hemoglobina H (β_4) en los adultos. Estos tetrámeros son hemoglobinas anormales muy inestables, sin la forma sigmoidea normal, dependiendo de la acumulación de estos se darán las manifestaciones hematológicas.³⁵

2.5. Clasificación

³³ Braunwald, Eugene. Harrison Principios de Medicina Interna. 16a edición. Editorial Mc-Graw-Hill. España. 2005. pág. 744

³⁴ Bernadette, Op cit. pp. 346-347

³⁵ Harrison, Op cit. pág 743



Ahora bien las talasemias se dividen en dos grandes grupos los tipos alfa y los tipos beta, que a su vez se subdividen para su estudio y a continuación describiremos.

BETATALASEMIA

- 1) TALASEMIA β^0 , la cual se caracteriza por la ausencia total de las cadenas beta de la hemoglobina en los homocigotos.
- 2) TALASEMIA β^+ , caracterizado por una síntesis reducida aunque detectable, de la cadena beta de la globina en los homocigotos.³⁶

La enfermedad de la beta- talasemia es autosómica dominante; los heterocigotos son portadores y presentan una anemia microcítica asintomática de intensidad leve a moderada llamada TALASEMIA MENOR, los síntomas típicos aparecen en los homocigotos, conocida como TALASEMIA MAYOR y TALASEMIA INTERMEDIA, pueden ser homocigotos con síntomas de gravedad intermedia entre los dos anteriores.³⁷

TALASEMIA MAYOR: como se afectan ambos genes de la globina beta existe deficiencia en la síntesis de la misma, sin embargo la cadena de la globina alfa continua una síntesis casi normal, la globina alfa es muy insoluble, forma inclusiones intracelulares grandes, las cuales interfieren con el ciclo celular de la médula ósea del mismo modo retardan la salida del eritrocito de esta, también afectan la supervivencia de los eritrocitos que se encuentran en circulación por daño a su membrana y por su atrapamiento en el bazo. Es notoria una eritropoyesis ineficaz porque las inclusiones

³⁶ Mckenzie, Op cit. Pág. 403

³⁷ Robbins, Op cit. Pág. 199

interfieren con la maduración de los eritroblastos lo que puede ocasionar muerte intramedular de muchos precursores de los eritrocitos.³⁸ (Fig. 12)



Fig. 12 Paciente con deformidades faciales, consecuencia de beta- talasemia mayor

TALASEMIA MENOR: Este padecimiento es heterogéneo, se presenta como una anemia hemolítica leve asintomático. Un gen beta esta afectado por una mutación que disminuye o anula su función, en tanto que el otro gen beta es normal. La anemia es microcítica e hipocrómica. La médula ósea revela hiperplasia eritroide leve a moderada, con ligera eritropoyesis ineficaz.

TALASEMIA INTERMEDIA: Estos pacientes pueden ser homocigotos, causando un leve descenso de la beta globina, o pueden ser heterocigotos dobles para estas mutaciones leves y para una mutación que causa una

³⁸ Wynaarden, James M.D. Tratado de Medicina Interna de Cecil. 18ª edición. Editorial Interamericana Mc Graw- Hill. México 1990. Pág.1033

³⁹ Ortho Craniofaciales. (karnataka, India. 8 de enero del 2007. No. 10. Pp. 36-44)



reducción más importante de la globina beta. Eritropoyesis acelerada, aunque ineficaz.

ALFA TALASEMIA

Existen cuatro genes alfa los cuales se encuentran en el cromosoma 16. Hay una variedad en la severidad de la enfermedad dependiendo de cuantos genes se encuentren afectados uno, dos, tres o cuatro. Hay cuatro síndromes clínicos que son:

PORTADOR SILENCIOSO: En la cual se afecta un gen de la alfa globina y por lo tanto se deja a los otros tres en funcionamiento. La relación de cadenas alfa y beta es casi normal y no se observan anomalías hematológicas.

RASGO DE ALFA – TALASEMIA: Puede ser causado por la forma homocigota o la forma heterocigota. Este síndrome muestra una anemia leve con eritrocitos con microcitosis e hipocromía marcada.

ENFERMEDAD POR HEMOGLOBINA H: Suele ser consecuencia de la presencia de un solo gen productor de cadenas alfa. Se caracteriza por una anemia hemolítica crónica leve a moderada. La médula ósea muestra hiperplasia eritrocitaria y el bazo suele estar agrandado, con eritrocitos microcíticos e hipocrómicos.

HIDROPESIA FETAL: La alfa talasemia homocigoto es incompatible con la vida y se caracteriza por la ausencia total de síntesis de cadena alfa.



El lactante nace con hidropesía fetal, que es el edema causado por la acumulación de líquido seroso en los tejidos fetales como resultado de la anemia grave. La hemoglobina predominante es la de Bart ($\gamma 4$) la cual tiene una alta afinidad por el O₂ por lo que no puede transportarlo a los tejidos.

El feto vive hasta el tercer trimestre y muere por anoxia. El feto nace pretérmino, muerto o muere pocos días después del nacimiento.⁴⁰

⁴⁰ Bernadette, Op cit. pág.348-354



3. BETATALASEMIA

3.1. Definición

La talasemia beta se debe a la disminución de la síntesis de cadenas de globina beta. La enfermedad es de prevalencia autosómica dominante. Los heterocigotos son portadores y presentan una anemia microcítica asintomática de intensidad leve a moderada que se conoce como talasemia menor o intermedia. Los síntomas típicos de esta enfermedad aparecen en los pacientes homocigotos, los cuales desarrollarán la talasemia mayor o anemia de Cooley, en honor a su descubridor.⁴⁰

Existen dos factores que contribuyen a la patogenia de la anemia en la betatalasemia. La disminución de la síntesis de la cadena beta hace que la producción de la hemoglobina A sea insuficiente, por lo que la concentración global de hemoglobina por célula es baja y las células son hipocrómicas, sin embargo el componente hemolítico es más importante debido no a la ausencia de cadena beta, si no al exceso relativo de las cadenas alfa de la globina las cuales tienen una síntesis normal, estas cadenas no emparejadas forman inclusiones que precipitan en el interior de los eritrocitos, y dichas inclusiones lesionan las membranas celulares, reducen su plasticidad y favorecen la fagocitosis de los eritrocitos tanto maduros como los eritroblastos que se encuentran en la médula ósea, lo cual provoca una eritropoyesis ineficaz, asociada a un aumento de la absorción de hierro en el aparato digestivo lo que contribuye a una sobrecarga del mismo.⁴¹

⁴⁰ Merckel, Op Cit. Pág 1308

⁴¹ Mckenzie, Op cit. pp. 403-404



3.2. Diagnóstico y datos de laboratorio

Los antecedentes personales y familiares del paciente son importantes para el diagnóstico de talasemia. Desde la raza o el origen étnico del paciente, debido a la mayor prevalencia que existe en ciertos países, como se menciono anteriormente en la página 18. En el examen clínico los síntomas principales son palidez, ictericia, esplenomegalia debido al acumulo de células anormales, deformidades en el esqueleto en especial en la beta talasemia mayor.

HEMOGRAMA COMPLETO

La mayoría de los síndromes talasémicos se caracterizan por una anemia microcítica hipocrómica. Los valores de hemoglobina y hematocrito están disminuidos, pero el recuento de eritrocitos es alto para el grado de anemia que presenta.⁴²(Fig. 13 y 14)

La hemoglobina oscila entre 5 y 9 g/dL y los hematíes de 2 a 3 millones con poiquilocitosis, policromatofilia, presencia de esquistocitos, punteado basofilo y otras alteraciones que muestran la proliferación medular eritropoyética. La presencia de eritroblastos es constante.

El diagnóstico de la beta talasemia mayor se hace con facilidad durante la niñez basándose en una anemia que se acompaña de hepatoesplenomegalia; intensa microcitosis, concentraciones elevadas de hemoglobina fetal, hemoglobina A2 o ambas.⁴³

⁴² Rodak, Op Cit. pp. 355-356

⁴³ Harrison, Op Cit. pág. 744

En la talasemia menor el hallazgo habitual es una anemia microcítica leve ó moderada. Las determinaciones séricas de Fe y de ferritina contribuirán a descartar la existencia de ferropenia.⁴⁴

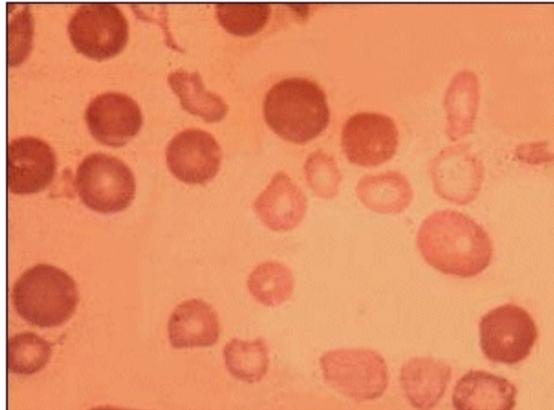
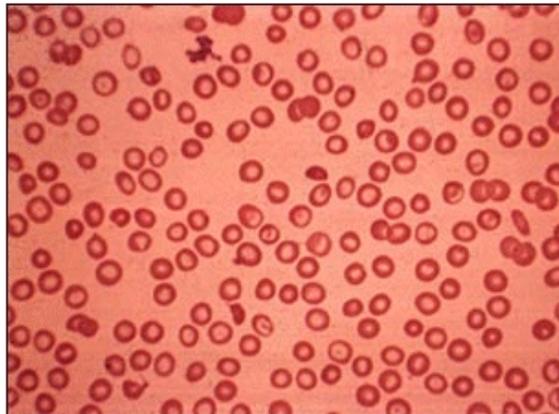


Fig. 13 Frotis sanguíneo de TALASEMIA MAYOR en el cual observamos glóbulos rojos hipocrómicos y pequeños, los glóbulos que se observan normales son debido a las transfusiones sanguíneas recibidas



45

Fig. 14 Frotis sanguíneo de TALASEMIA MENOR en el que se observa poiquilocitosis de glóbulos rojos e hipocrómicos, con menor capacidad para transportar oxígeno.

⁴⁴ Cruz Hernández, Manuel. Tratado de Pediatría. 8ª edición. Ediciones Ergon. Madrid España. 2001. pág. 1414

⁴⁵ www.juntadeandalucia.es



RECuento DE RETICULOCITOS

El recuento de reticulocitos está elevado lo que indica que la médula ósea responde a un proceso hemolítico.⁴⁶

MÉDULA ÓSEA

En la médula ósea existe una intensa hiperplasia de la serie roja de todos los grados madurativos. Es típico el incremento de la hemoglobina fetal. En la beta talasemia homocigota no tratada es notablemente hiper celular con hiperplasia de eritrocitos, la hematopoyesis extramedular es marcada. Las talasemia heterocigotos solo tienen hiperplasia de eritrocitos ligera.⁴⁷

FRAGILIDAD OSMÓTICA

Las células rojas de los pacientes homocigotos y heterocigotos con beta talasemia tienen una fragilidad osmótica. Esta prueba se hace en un tubo de ensayo como prueba de rutina para el portador de talasemia en poblaciones donde es prevalente.⁴⁸

ELECTROFORESIS

La electroforesis juega un papel muy importante para el diagnóstico de talasemia por detectar un incremento en los niveles de hemoglobina A2 y hemoglobina fetal, y la presencia de hemoglobinas anormales que pueden encontrarse en asociación con las talasemias.⁴⁹

⁴⁶ Rodak, Op Cit. pág 356

⁴⁷ Ib pág.356

⁴⁸ Harmening, Op Cit. pág. 206

⁴⁹ Ib pág 206



DIAGNÓSTICO PRENATAL

Por las importantes consecuencias de la beta talasemia mayor muchos consideran muy deseable el diagnóstico prenatal. Lo cual es posible por medio de estas estrategias; el primer método se basa en la posibilidad de detectar pequeños volúmenes de aumento en la síntesis de globina beta en el feto al principio del segundo trimestre.

En fetos que heredan dos genes para talasemia beta, se producen volúmenes muy pequeños o no hay síntesis de globina beta. Mediante el uso de técnicas obstétricas, es posible obtener sangre de la vena umbilical y usarla para la medición de síntesis de globina. En fetos homocigotos se encuentra síntesis baja de globina beta o falta de esta, y en los homocigotos se encuentran cifras intermedias.⁵⁰

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La talasemia puede confundirse con la anemia por deficiencia de hierro grave, por lo cual debe determinarse las concentraciones de protoporfirina libre del eritrocito (PLE) o el valor de la protoporfirina zinc (PPZ) u otro índice del metabolismo de hierro para diferenciarlos. El PLE es normal en la talasemia y aumenta en la deficiencia de hierro. En la talasemia el hierro y la ferritina del suero son normales o aumenta, la capacidad de fijación de hierro es de normal a baja, con aumento en la saturación de transferrina y el almacenamiento del hierro aumenta. La hemólisis crónica se refleja por aumento en la bilirrubina no conjugada. La orina puede tener un aspecto de color pardo oscuro.⁵¹

⁵⁰ Wynaarden, Op Cit. Pág. 1038

⁵¹ Robbins, Op cit. pp. 200-201



3.3. Manifestaciones clínicas

La beta talasemia homocigótica suele manifestarse por una anemia hemolítica intensa y progresiva en el segundo semestre de la vida. Presentan hipertrofia del tejido eritropoyético dentro y fuera de la médula ósea roja.

La palidez y la hemosiderosis se combinan y producen un color pardo-verdusco de la cara. Hay hepato y esplenomegalia debido a eritropoyesis extramedular y hemosiderosis. En enfermos mayores el bazo puede ser tan grande que produzca molestias mecánicas e hiperesplenismo secundario. El crecimiento se deteriora en niños mayores, la pubertad se retrasa o no aparece, a causa de alteraciones secundarias endocrinas secundarias, también puede aparecer diabetes mellitus por siderosis pancreática. (Fig. 15).

Como acontecimientos terminales son frecuentes las complicaciones cardíacas: arritmias refractarias e insuficiencias congestivas crónicas por hemosiderosis miocárdica.⁵²

Los niños presentan facies características, por hiperplasia de la médula ósea maxilar y abombamiento frontal, adelgazamiento y fractura patológica de los huesos largos y las vértebras por invasión cortical de elementos eritroides y un retraso en el crecimiento. La anemia hemolítica provoca hepatoesplenomegalia, úlceras en las piernas y cálculos biliares e insuficiencia cardíaca de gasto elevado. El consumo calórico para el soporte de la eritropoyesis lleva a la debilidad, la propensión a las infecciones, la disfunción endocrina y en los casos más graves a la muerte en el transcurso

⁵² Waldo, Op Cit. Pág. 1752



de los diez años de vida. Los efectos secundarios que se presentan por una sobrecarga de hierro pueden ser mortales a los treinta años de edad.⁵³

La disfunción hepática es leve en el talasémico que tiene hemacromatosis secundaria. Es típico que el hígado se agrande varios centímetros por debajo del borde costal derecho. La fibrosis, que siempre se encuentra en la biopsia hepática, puede progresar a cirrosis, pero es raro.

Las concentraciones de hormona del crecimiento por lo general son normales pero la concentración sérica puede ser baja. El hipogonadismo primario es frecuente. El mecanismo se debe al fracaso de la hipófisis para producir volúmenes adecuados de hormona folículo estimulante y LH. Otras complicaciones que pueden ocurrir, en particular en pacientes en el segundo decenio de vida o principios del tercero, son diabetes, hipotiroidismo y rara vez hipoparotidismo.

La cardiopatía en pacientes con talasemia beta grave puede adoptar tres formas: pericarditis, insuficiencia cardiaca congestiva o arritmias cardiacas. Los ataques recurrentes de pericarditis aguda se manifiestan por dolor torácico, que se modifica por cambios de posición, acompañada con fiebre, estos ataques por lo general desaparecen solos y duran de cuatro a siete días. Es de esperar que los individuos con hemocromatosis secundaria presenten en última instancia insuficiencia cardiaca congestiva, la cual es una complicación tardía, la mayoría de los enfermos muere en el transcurso de 12 meses después.

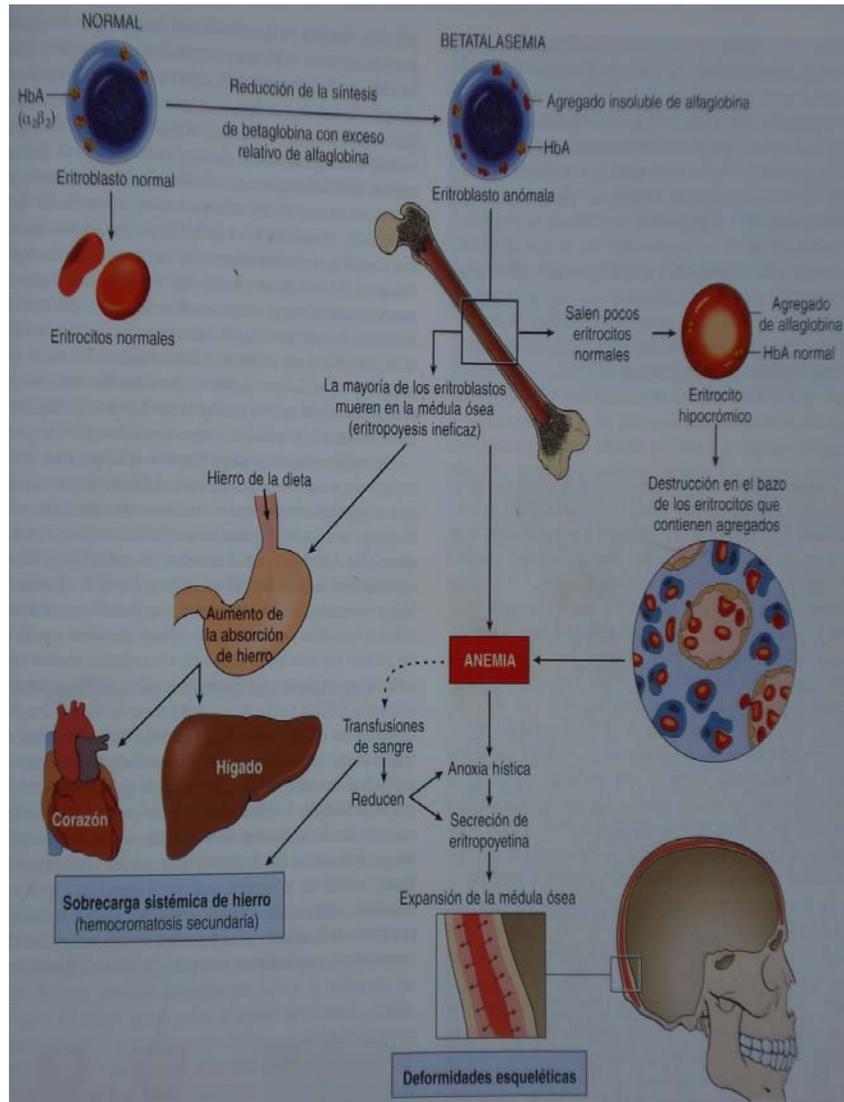
⁵³ Braunwald, Op Cit. pág. 795



El pronóstico de individuos con talasemia mayor lo determina la cardiopatía. La edad promedio de muerte es de 17 años, sin embargo algunos enfermos pueden vivir hasta los 30 años.

La mayoría de los individuos con talasemia intermedia sobreviven hasta la edad adulta y muchos tienen hijos. Es posible que la osteoporosis sea grave, por que en esos enfermos no hay supresión de la masa eritroide. Se describe una artritis minusvalidante. Las masas grandes de tejido eritroide en sitios extramedulares pueden causar disfunción de órganos.⁵⁴

⁵⁴ Wynaarden, Op Cit. pp. 1033-1034



55

Fig. 15 Fisiopatología de la betatalasemia mayor

⁵⁵ Robbins. Op cit. Pág. 202



3.4. Tratamiento médico

Los niños con talasemia mayor deben de recibir transfusiones sanguíneas las cuales se deben administrar con regularidad para mantener la cifra normal de hemoglobina. Esta pauta de hipertransfusiones es clínicamente muy benéfica, la cual permite mantener el bienestar y la actividad del enfermo, impidiendo la expansión progresiva de la médula ósea roja y los problemas estéticos que acompañan a las alteraciones de los huesos de la cara y reduce al mínimo la dilatación cardíaca y la osteoporosis. Suele precisarse transfusiones de 15 a 20 mL Kg de eritrocitos concentrados cada 4-5 semanas. Son frecuentes las reacciones febriles a la transfusión. Los inconvenientes de la hipertransfusión son que existe una mayor sobrecarga de hierro la cual recibe el nombre de hemocromatosis.

La hemosiderosis es consecuencia inevitable del tratamiento prolongado por transfusiones, debido a que se libera hierro a los tejidos y este no puede excretarse de manera fisiológica. Sin embargo puede mitigarse e incluso evitarse, administrando un fármaco quelante del hierro.

El fármaco quelante para la eliminación de hierro es la deferoxamina (desferal) el cual se administra por vía parenteral, que forma con el hierro un complejo que se puede excretar por la orina. Es necesario mantener un nivel elevado del fármaco en la sangre para que la excreción de hierro sea suficiente. De esta forma pueden evitarse o retardarse mucho las complicaciones mortales de la siderosis hepática y miocárdica.

El tratamiento de hipertransfusiones evita la esplenomegalia masiva que deriva de la eritropoyesis extramédular. Sin embargo al final es necesaria la esplenectomía, debido al gran tamaño del órgano o al hiperesplenismo secundario, la esplenectomía aumenta el riesgo de sepsis grave masiva por lo tanto la operación debe realizarse solo cuando hay indicaciones importantes y demorarla lo más posible.

Es deseable inmunizar a estos enfermos con vacuna para la hepatitis B, para la influenza y de neumococo y también se ha aconsejado el tratamiento profiláctico con penicilina.

El trasplante de médula ósea consigue la curación de estos enfermos y se ha realizado cada vez con mayor éxito. Esta técnica lleva una mayor morbilidad y una mortalidad considerable y solo puede efectuarse en enfermos que cuentan con hermanos histocompatibles no afectados.⁵⁶(Fig.16)



Fig. 16 Ariadna Figuero 4 años, se le realizó trasplante de médula ósea en la (Roma), el donador fue su hermano de 9 años.

⁵⁶ Waldo, Op Cit. pp. 1752-1753

⁵⁷ www.clarin.com

3.5. Manifestaciones bucales

En pacientes con talasemia mayor son frecuentes protrusión bimaxilar lo cual origina maloclusiones (fig 18). Otras anomalías dentales y faciales incluyen espaciamiento de los dientes, mordida abierta, (fig. 17) huesos maxilares prominentes y nariz en silla de montar. Además se retrasa la neumatización de los senos maxilares. Como resultado de estas alteraciones esqueléticas, el labio superior se retrae y confiere al niño “facies como rata del desierto”⁵⁸(fig. 20)

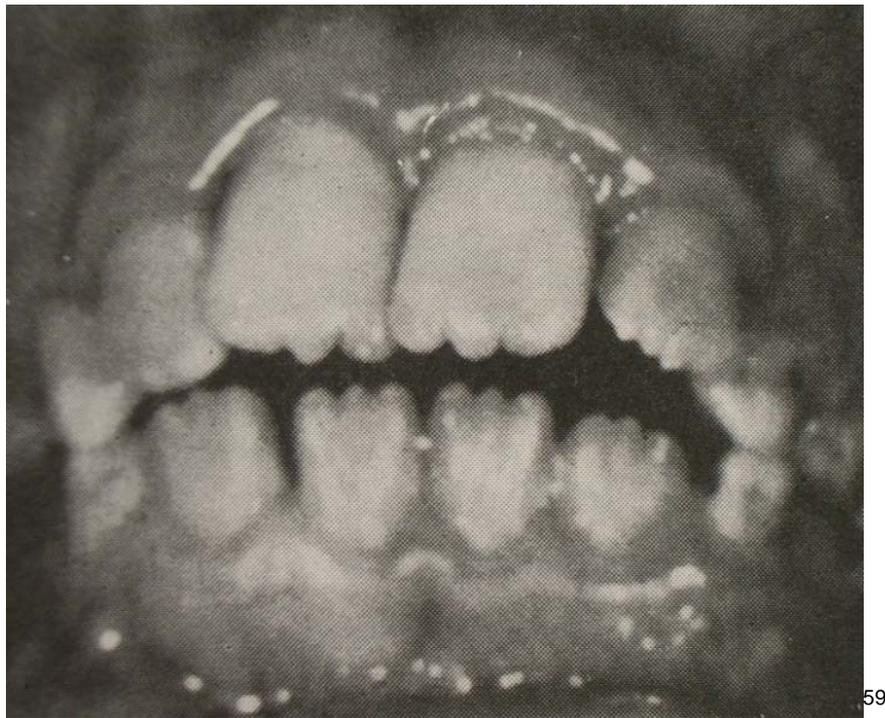


Fig. 17 Mordida abierta, consecuencia de betatalasemia

⁵⁸ Lynch, Op Cit. Pag 436

⁵⁹ Ib pag. 437



60

Fig. 18 maloclusiones secundarias a talasemia mayor



61

Fig. 19 Protrusión bimaxilar con proclinación de los dientes superiores anteriores



62

Fig. 20 Deformaciones óseas en maxilar y mandíbula

⁶⁰ Laskaris, Op Cit. Pág. 339

⁶¹ Medicina Oral,(Universidad de Granada, España, vol. 7, núm. 1, 36-40)

⁶² Organización Mundial de la Salud. Organización Panamericana de Salud.www.paho.org

Radiográficamente se aprecia la denominada imagen en cepillo a nivel de la bóveda craneana (Fig. 21). El hueso alveolar presenta una especial rarefacción (Fig. 22), junto a un adelgazamiento de la cortical. La obliteración de los senos paranasales es un clásico hallazgo radiológico. La hipoplasia unilateral del seno maxilar afecta al 10% de los pacientes, siendo más comúnmente afectados los senos esfenoidales y frontales. Generalmente la mandíbula esta menos protruida que el maxilar. Esto parece ser debido a que la densa cortical mandibular previene la expansión.⁶³

En los huesos parietales, la corteza delgada que recubre las trabéculas verticales gruesas y el diploe crecido produce un cuadro de “puntas de pelo”

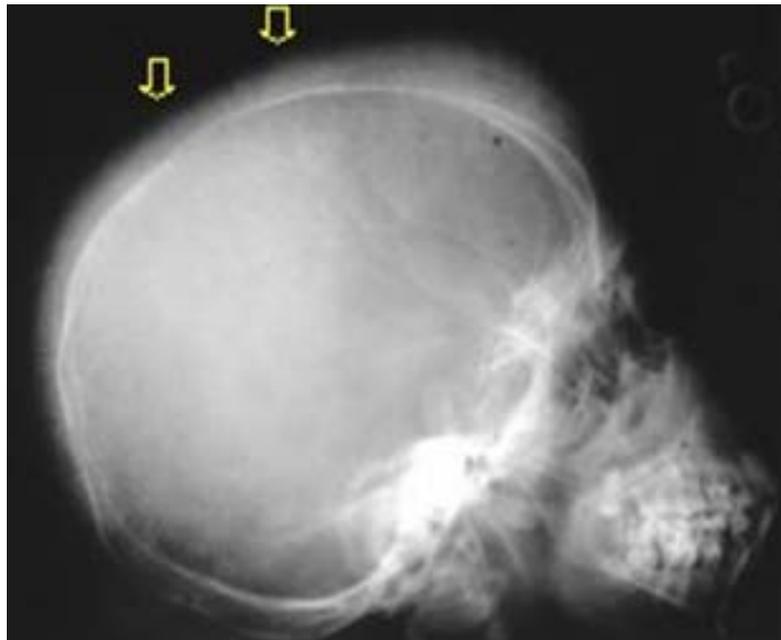


Fig. 21 Radiografía de un paciente con betatalasemia en el cual se muestra el aspecto de “puntas de pelo”

⁶³ Ib pág 38

⁶⁴ Harmening, Op Cit Pág. 198



Fig. 22 Radiografías periapicales que muestran un trabeculado grueso del hueso alveolar.

Se han descrito parálisis de los pares craneales en este trastorno debido a la hematopoyesis extramedular que origina presión en estos nervios.

En la beta talasemia mayor no hay correlación entre la edad cronológica, esquelética y el desarrollo dental. Con la edad aumenta el retraso esquelético debido a la hipoxia que se da por la anemia grave. Se da una disminución secundaria en la función endocrina por el exceso de hierro lo da como resultado una lesión tisular.

En diversos estudios se ha comprobado que existe un prognatismo tanto de la mandíbula como la maxila siendo más afectada la maxila esto se debe al tipo de hueso que presenta ya que es esponjoso y por ello se facilita su expansión a diferencia de la mandíbula que es más denso, lo cual se manifiesta clínicamente con una clase II esquelética, con un marcado crecimiento vertical, y por consiguiente con una altura posterior disminuida,

⁶⁵ Bhaskari, S.N. Patología Bucal. 5ª edición. Editorial El Ateneo. México, 1989. pág. 136

la cual se da como consecuencia de una reducción de la rama de la mandíbula, y un desarrollo deficiente de los cóndilos, que se le atribuye en mayor medida a la anemia que padecen estos niños por la enfermedad propiamente dicha. (Fig. 23)

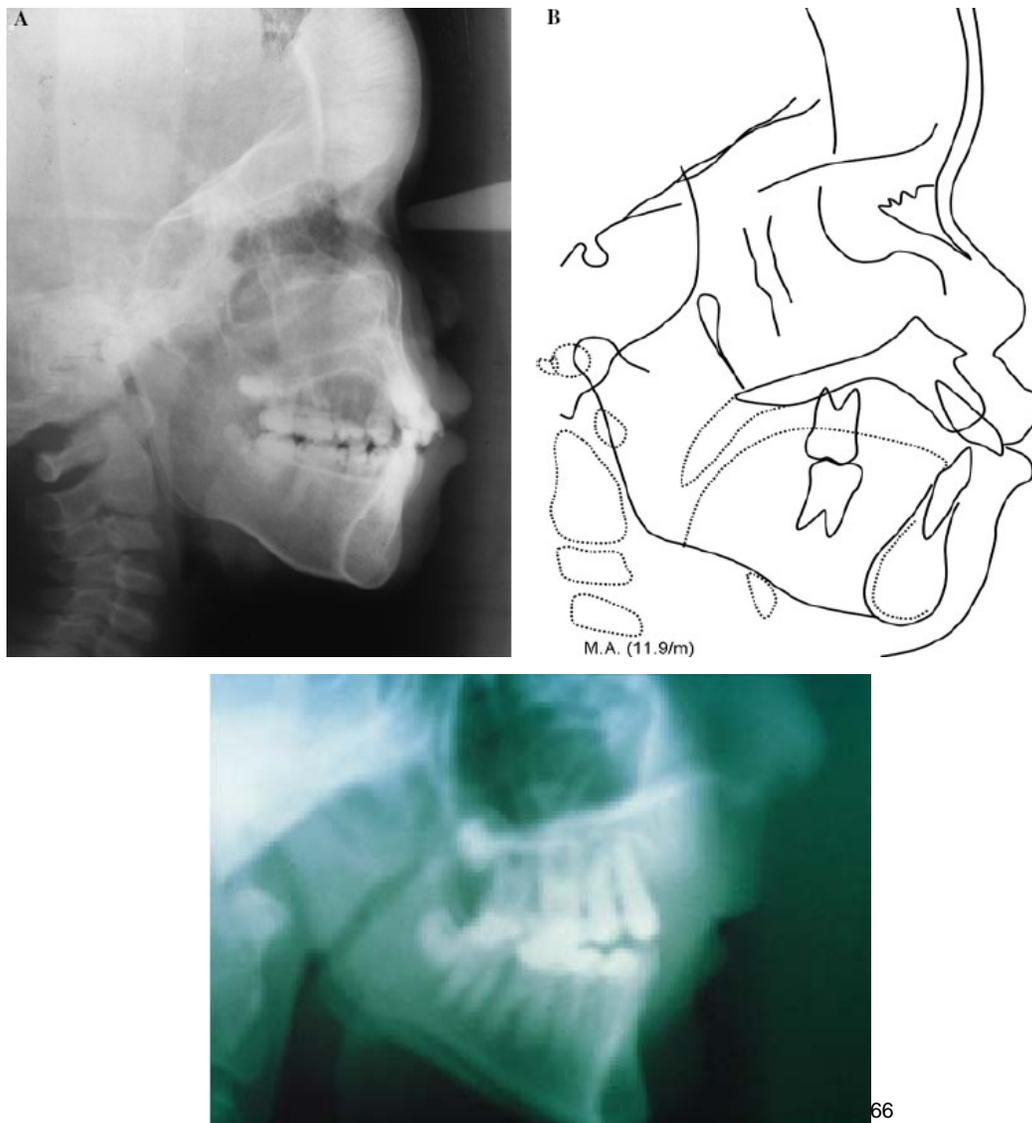


Fig. 23 Radiografía lateral con su cefalometría de un niño de 12 años con talasemia mayor, el cual nos indica una clase II esquelética.

⁶⁶ Ortho Craniofaciales. (karnataka, India. 8 de enero del 2007. No. 10. Pp. 36-44)



Ahora bien todas estas características faciales se exteriorizan en la dentición tanto temporal como permanente de la siguiente manera, protrusión de los incisivos superiores, por la protrusión de la premaxila, lo cual nos conlleva a una mordida abierta, el overbite se incrementa, el ángulo interincisal se reduce, debido a que los dientes se exhiben proclinados los labios están mas prominentes.

La mucosa oral se torna de color amarillo debido a la anemia y es más visible en el paladar y en el piso de la boca. Por otro lado la dentina y el esmalte son indicadores del depósito de hierro y los dientes deciduos como permanentes de pacientes talasémicos tienen una concentración de hierro hasta cinco veces mayor de la que se observa en otros pacientes. Lo cual se manifiesta con una coloración en los dientes.⁶⁷

3.6. Tratamiento odontopediátrico

Para realizar tratamientos dentales a pacientes que refieran algún tipo de talasemia, es nuestro deber identificar o bien conocer que tipo de talasemia padece, tratamiento recibido, grado de afectación de los diferentes órganos para que razonemos qué tipo de tratamiento dental vamos a proponer.

A partir de este enfoque, no podemos planificar el mismo tratamiento dental a un paciente con talasemia mayor que a uno con talasemia intermedia, estando siempre al tanto de la situación médica actual, tratamiento médicos futuros y por tanto esperanza de vida.

⁶⁷ Lynch, Op Cit. pág 437

Por consiguiente, la historia clínica médica simple recogida por el odontólogo es crucial para proporcionar salud oral, calidad de vida y una buena planificación de su tratamiento dental.

El aspecto que sin lugar a dudas más llama la atención son las severas deformaciones y maloclusiones orofaciales que se pueden presentar. Frente a estas alteraciones en pacientes con talasemia intermedia y otras formas menos graves se pueden plantear tratamientos quirúrgicos, como remodelación de la protuberancia maxilar que preceda a tratamientos odontológicos simples encaminados a alinear los incisivos anteriores. Igualmente, una osteotomía del maxilar que permita posicionarla en una situación más posterior en relación a la mandíbula, puede dar como resultado una mejora estética (Fig. 24). Sin embargo, estos tratamientos no están indicados en pacientes que padecen talasemia mayor, máxime si su terapia con transfusiones y quelaciones no ha sido efectiva.



68

Fig. 24 Tratamiento dental a una paciente con betatalasemia

⁶⁸ Medicina Oral, (Universidad de Granada, España, vol. 7, núm. 1, 36-40)



De todas formas, en el resto de talasemias, no debemos confiarnos, siendo las transfusiones antes y después de los tratamientos quirúrgicos, previo estudio de la coagulación, una medida que evitará sangrados excesivos.

Existe una posible afectación hepática en estos pacientes, que si bien son procesos leves, podemos encontrarnos casos en situaciones límites, con una capacidad muy disminuida para producir factores de la coagulación, o con un déficit de absorción de vitamina K por las continuas coberturas antibióticas administradas y consecuente destrucción de la flora intestinal, encargada en parte de la síntesis de vitamina K, o bien una hepatitis que ha progresado sin haber sido detectada. Igualmente es importante tener precaución con el uso de fármacos hepatotóxicos habituales en odontología.

El hecho es que, independientemente del grado de agresividad del tratamiento dental que se vaya a realizar, las pruebas de funcionalidad hepática junto a pruebas de coagulación deben de ser realizadas antes de iniciar el tratamiento dental. Esto es especialmente importante tenerlo en cuenta en casos de talasemia menos graves, como las intermedias, donde puede hacernos pensar dicho diagnóstico que el hecho de ser menos grave elimina la posibilidad de sangrado. En las formas mayores, las transfusiones seriadas facilitan la coagulación sobre todo por el aporte plaquetario, pero también aquí el estudio de los factores de la coagulación producidos a nivel hepático no deben faltar como preludeo de los tratamientos dentales.



La posible aparición de diabetes en estos pacientes, es un motivo más para instaurar medidas preventivas severas en cuanto el paciente aparece en el consultorio odontológico. Bolsas periodontales y la gingivitis, son focos infecciosos muy peligrosos en pacientes con un sistema inmunológico afectado, situación que se agrava si sufre una esplenectomía. La afectación cardíaca, si está presente, es un problema de primera magnitud, incluso aunque se realicen tratamientos dentales simples.

La prescripción de fármacos que puedan deprimir el sistema nervioso central y por tanto la respiración, deben de hacerse con cautela. Debemos además recordar que la capacidad de transformación hepática y de excreción renal están afectadas. Por todo ello, es muy importante revisar que fármacos de uso odontológico mandamos y a qué dosis, sin olvidar aquellos que pueden producir alteraciones gastrointestinales, sobre todo antiinflamatorios no esteroideos y ciertos antibióticos.

La posible presencia de arritmias debe hacernos utilizar los anestésicos con vasoconstrictores de una forma cautelosa, que será mayor para combatir dichas arritmias.

El bazo es un órgano importante dentro del contexto general de esta enfermedad. Su presencia o no puede hacernos variar el plan de tratamiento. La no presencia de un hiperesplenismo, sin la presencia de una leucopenia y trombocitopenia, facilita el tratamiento dental, tanto en las formas de talasemia mayor como intermedia. La presencia de un hiperesplenismo con leucopenia y trombocitopenia nos obliga a tomar medidas como cobertura antibiótica y concentrados plaquetarios previo al tratamiento dental.



Si el paciente se presenta esplenectomizado, el riesgo de sepsis es alto, por lo que no debemos permitir que la cavidad oral pueda ser un foco de diseminación bacteriana. Esto quizás nos obliga a ser más radicales en los tratamientos dentales, y muy cautelosos en los ortodónticos. El aumento en la concentración plaquetaria, derivada de la esplenectomía, predispone a estos pacientes a la trombosis, con lo que la presencia de fármacos antiagregantes plaquetarios nos obliga a vigilar su tiempo de sangría o consultar con un hematólogo.

La profilaxis antibiótica es obligada, teniendo en cuenta que si el paciente está tomando regularmente penicilinas, es aconsejable el cambio de antibióticos durante el período de tratamiento dental, con el fin de evitar posibles resistencias bacterianas.

Si el paciente está en tratamiento por vía oral con desferal, no debemos de olvidarnos de sus efectos colaterales, que pueden afectar a órganos, ya de por si afectados, como son el hígado y el sistema inmunológico. Sabemos únicamente que la alteración anatomopatológica de este fármaco es una vasculitis, y también conocemos que se elimina vía glándulas salivales.

La afectación posible del sistema inmunológico, en un paciente no esplenectomizado y sin presentar hiperesplenismo, más aun si lo presenta, es una indicación para buscar una protección antibiótica durante el tratamiento dental.



La complejidad de estos pacientes, hace que a la hora de realizar tratamientos odontológicos incluso los más simples, la sedación ó anestesia, ocupe un lugar de primer orden que nos permita un mejor control preoperatorio, intraoperatorio y postoperatorio.⁶⁹

⁶⁹ Medicina Oral,(Universidad de Granada, España, vol. 7, núm. 1, 36-40)



4. ALFATALASEMIA

4.1. Definición

Las talasemias alfa dan lugar a una formación excesiva de cadenas beta en los adultos y de cadenas gama (γ) en los recién nacidos. Las cadenas beta que se acumulan forman tetrámeros (hemoglobina Bart (γ 4) en los lactantes, y hemoglobina H (β 4) en los adultos. Estos tetrámeros son hemoglobinas muy inestables sin la forma sigmoidea normal. Las manifestaciones hematológicas de las talasemia alfa dependen principalmente de la magnitud con que estos tetrámeros se acumulan.⁷⁰

Normalmente existen cuatro genes para la alfa globina y se conocen cuatro formas distintas de alfa talasemia que corresponden a la delección de uno, dos, tres o los cuatro genes.⁷¹ Los cuatro síndromes son el portador silencioso, el rasgo de alfa talasemia menor, la enfermedad por hemoglobina H y la alfa talasemia homocigoto conocida como hidropesía fetal.

El rasgo llamado α -2 talasemia es el resultado de la afección de uno de los cuatro genes de la cadena alfa globina y es caracterizada por la mínima presencia de hemoglobina Bart en el nacimiento, la cual desaparece durante el desarrollo.

El rasgo llamado α -1 talasemia es causado por la afección de dos de los cuatro genes de la cadena alfa globina existe mayor cantidad de hemoglobina Bart que en la α -2 talasemia la cual desaparece y no se reemplaza por hemoglobina H.

⁷⁰ Braunwald, Op Cit. Pág. 743

⁷¹ Waldo, Op Cit. Pág. 1754



La segunda enfermedad con una expresión clínica más severa es la enfermedad por la hemoglobina H. En esta enfermedad solo uno de los cuatro genes de la cadena alfa funciona. Los fetos acumulan algunas cadenas beta. En los adultos las cadenas beta se acumulan y son lo suficientemente solubles para formar tetrámeros β_4 , denominados hemoglobina H, la cual forma pocas inclusiones en los eritroblastos pero si precipita en los eritrocitos circulantes.

El síndrome de hidropesía fetal provoca la ausencia total de la síntesis de cadenas alfa. No se produce hemoglobina fisiológicamente útil pasando el periodo embrionario. Solo producen hemoglobina Bart (γ_4) y hemoglobina Portland (ζ_2, γ_2) las cuales no suministran oxígeno a los tejidos fetales. El feto sobrevive hasta el tercer trimestre debido a la presencia de hemoglobina Portland pero esta no soporta las etapas posteriores del crecimiento fetal y el feto muere por anoxia. El feto nace pretérmino, muerto o muere poco después del nacimiento. ⁷²

4.2. Diagnóstico y datos de laboratorio

En el rasgo llamado α -2 talasemia la relación de cadenas alfa/ cadenas beta es casi normal y no se observan anomalías hematológicas. Al nacer la hemoglobina Bart esta en el orden del 1 al 2. No hay manera confiable de establecer el diagnóstico en los portadores silenciosos por parámetros hematológicos. Cuando sea necesario para el asesoramiento genético, pueden realizarse estudios de índole genética.

⁷² Harmening, Op Cit. pp. 200-201



En el rasgo llamado α -1 talasemia al nacer la hemoglobina de Bart se encuentra entre 2 a 10%. Por lo general no hay hemoglobina H.

En la enfermedad por hemoglobina H se encuentra en el recién nacido entre 10 al 40% de hemoglobina Bart y el resto es hemoglobina fetal y hemoglobina A. Después del cambio de cadenas gama a beta, la hemoglobina H reemplaza a la hemoglobina de Bart. Esta enfermedad se caracteriza por una anemia hemolítica crónica leve a moderada, con concentraciones de hemoglobina promedio de 7 a 10 g/ dL y reticulocitos del 5 al 10%. Los eritrocitos son microcíticos, hipocrómicos, con poiquilocitosis marcada, células en diana y formas raras.

Por último en la hidropesía fetal el lactante nace con esta anomalía, que es el edema causado por la acumulación de líquido seroso en los tejidos fetales como resultado de la anemia grave. La hemoglobina predominante es la hemoglobina de Bart, junto con la Portland y vestigios de la hemoglobina H.⁷³

4.3. Manifestaciones clínicas

En el rasgo llamado α -2 talasemia no presenta signos ni síntomas característicos de dicho rasgo es por ello que algunos autores denominan a los pacientes que se encuentran afectados por dicha enfermedad como portadores silentes. En pocas células pueden contener inclusiones de Hemoglobina H, las cuales son fáciles de detectar con la tinción hecha con azul brillante de cresilo, al igual que en el rasgo α -1.⁷⁴

⁷³ Bernadette, Op Cit. pp. 352-354

⁷⁴ Ib pp. 352-354



En su forma heterocigota constituye una forma de talasemia mínima, ya que por su carácter asintomático pasa prácticamente siempre desapercibida. El estudio de la síntesis de cadenas globínicas es normal, al igual que el patrón electroforético de hemoglobinas, y el único criterio diagnóstico es una tendencia muy ligera a la disminución del VCM.⁷⁵ En el rasgo llamado α -1 talasemia se muestra una anemia leve con eritrocitos con microcitosis e hipocromia marcadas, pero menos poiquilocitosis.

En la enfermedad por hemoglobina H se caracteriza por una anemia hemolítica crónica leve a moderada. La médula ósea muestra hiperplasia eritroide y el bazo suele estar agrandado. Como sucede con la mayoría de los estados hemolíticos crónicos, una infección, el embarazo o la exposición a fármacos oxidantes pueden causar una crisis hemolítica. Se puede realizar la prueba con azul brillante de cresilo para detectar inclusiones de HbH, las cuales aparecen como cuerpos pequeños de color azul-verdoso, de forma irregular, con una superficie similar a una frambuesa. Por lo general se encuentran de manera uniforme dentro del eritrocito.

En la hidropesía fetal de anemia, edema y ascitis, el feto tiene hepatoesplenomegalia y cardiomegalia microscópicas. En el parto hay anemia hipocrómica, microcitosis grave, con numerosos eritrocitos nucleados en sangre periférica. La cavidad de la médula ósea está agrandada y hay hiperplasia eritroide marcada, así como eritropoyesis extramedular.⁷⁶

⁷⁵ Nathan DG and Orkin SH. Hematology of Infancy and Childhood. 5th edition. W.B. Saunders. 1998.

⁷⁶ Ib pp. 352-354



4.4. Tratamiento médico

Muchos pacientes requieren hipertransfusión crónica para mantener un nivel de hematocrito adecuado de modo que se suprima la eritropoyesis. Se recomienda esplenectomía cuando las necesidades anuales de transfusiones aumentan más del 50%. Pueden resultar de gran utilidad los suplementos de ácido fólico que se recomiendan. De igual forma se recomienda aplicar la vacuna contra el neumococo, para prevenir una posible esplenectomía, de igual forma se requiere una vigilancia minuciosa en contra de las infecciones, las úlceras en las piernas y la patología de la vía biliar.

Es necesario realizar una valoración endocrinológica temprana en busca de una posible intolerancia a la glucosa, disfunción tiroidea y retraso puberal o bien de los caracteres sexuales secundarios. Muchos pacientes presentan carencias endocrinas como consecuencia de una sobrecarga de hierro.

A los pacientes con enfermedad de hemoglobina H se les debe realizar una esplenectomía si se presenta una anemia excesiva o la necesidad de transfusiones. Se debe evitar los fármacos oxidantes. En los pacientes más gravemente afectados puede producirse la muerte por sobrecarga de hierro.⁷⁷

⁷⁷ Braunwald, Op Cit. Pág. 796

CONCLUSIONES

Al término de esta tesina hemos llegado a la conclusión de que es muy importante el estudio de estos tipos de hemoglobinopatías, debido a que en la actualidad ya se han reportado casos clínicos en nuestro país, lo cual nos indica que debido al mestizaje existe una mayor prevalencia de talasemias alrededor del mundo.

Ahora bien resulta relevante saber a que nos referimos con el término de talasemia, para poder nosotros tomar en cuenta a dicha enfermedad, cuando sospechemos de alguna anomalía que este afectando a algún paciente, de igual manera es trascendente tener una idea general acerca de como se presentan en estado normal las células sanguíneas, para posteriormente poder apreciar anormalidades cuando existan. Todo esto mediante la colaboración de estudios de gabinete, sin embargo es sabido que la talasemia es difícil de diagnosticar a través de estos, pero a partir de los resultados que obtengamos lograremos realizar una interconsulta para llegar a un diagnóstico certero.

En el mismo orden de ideas, nos corresponde a los cirujanos dentistas tanto de práctica general como a los especialistas conocer a dichos pacientes, tomando en cuenta las limitaciones que se tengan, sin dejar pasar una interconsulta con el médico tratante, con la finalidad de evitar iatrogenias cuando se realicen tratamiento odontológico. Y de esta forma brindar una mejor atención a los pacientes.



BIBLIOGRAFÍA

- Bernadette F. Rodak. Hematología Fundamentos y Aplicaciones Clínicas. 2ª edición. Editorial panamericana. Buenos Aires, Argentina 2003. 638 pp.
- Braunwald, Eugene. Harrison Principios de Medicina Interna. 16a edición. Editorial Mc-Graw-Hill. España. 2005. 3484 pp
- Cruz Hernández, Manuel. Tratado de Pediatría. 8ª edición. Editorial Ergon. Madrid España. 2001. 1830 pp.
- Ganong, William Francis. Fisiología Médica. 20ª edición. Editorial El Manual Moderno. México 2006. 914 pp.
- Guyton Arthur. Tratado de Fisiología Médica. 11ª edición. Editorial McGraw-Hill Interamericana. España. 2006. 1152 pp.
- Harmening, Denise. Clinical Hematology and Fundamentals of Hemostasis. 3ª edition. Editorial Fadavis Company Philadelphia. 1997. 420 pp.
- Hillman, Robert. Manual de Hematología. 2ª edición. Editorial el manual moderno. México. 1998. 257 pp.
- Laskaris George. Patologías de Cavidad Bucal en Niños y Adolescentes. 1ª edición. Editorial Actualidades Medico- Odontológicas. Venezuela. 2001. 338 pp.



Leavell, Byrd. Hematología Clínica. 4ª edición. Editorial Interamericana. México, 1988. 284 pp.

Levitan, M. Textbook of Human Genetics. Editorial Rueda. Philadelphia. 2000.
www.uam.es

Lynch, Malcolm D.D.S. Burket's Oral Medicine Diagnosis and Treatment. 7a edición. Editorial J.B. Lippincott Company. Toronto 1977. 943 pp.

Marín, A. Genética de la Hemoglobina. Editorial Rueda. España. 2004.

Merck Sharp y Duuhme. El Manual de Merck de Diagnóstico y Terapéutica. 6ª edición. Editorial Merck y Co. S. I. 1982. 2296 pp.

Nathan DG and Orkin SH. Hematology of Infancy and Childhood. 5th edition.

Organización Mundial de la Salud. Organización Panamericana de Salud.
www.paho.org

Ortho Craniofaciales.(karnataka, India. 8 de enero del 2007. No. 10. Pp. 36-44)

Rapaport M.D. Samuel. Introducción a la Hematología. 2ª edición. Salvat editores. México 1993. 308 pp.

Ruiz Arguelles, G.J. Fundamentos de Hematología. 3ª edición. Editorial Médico Panamericana. Panamá. 2003. 296 pp.



Solari, Alberto. Genética Humana Fundamentos y Aplicaciones en Medicina. 3ª edición. Editorial Panamericana. Madrid, España. 1995. 963 pp

Troconis Trens, German. Introducción a la Pediatría. 7ª edición. Méndez Editores. México D.F. 2007. 1030 pp.

Vina y Kumar, M.D. Robbins Patología Humana. 7ª edición. Editorial Elsevier. España, 2004. 2098 pp.

Vogel y Motulsky. Human Genetics. Problems and Approaches. Editorial Rueda. 3ª. Edición. 2006.<http://people.Virginia.edu.htm>

Waldo E. Nelson. Tratado de Pediatría. 15ª edición. Editorial Mc- Graw- Hill. España 1997. 2224 pp.

Wintrobe, Maxwell M. Fundamentos de Hematología. 4ª edición. Editorial Intermédica. Buenos Aires, Argentina. 1990. 657 pp.

www.clarin.com

Wynaarden, James M.D. Tratado de Medicina Interna de Cecil. 18ª edición. Editorial Interamericana Mc Graw- Hill. México 1990. 1049 pp.