



**UNIVERSIDAD
DEL AZUAY**

FACULTAD DE MEDICINA

Tema de titulación:

**Revisión sistemática del espectro genético de beta talasemia en
poblaciones latinoamericanas.**

**Trabajo de titulación previo a la obtención de título de Médico
General**

Autores:

Diego Esteban Mogrovejo Ríos, Adriana Ortiz Cruz

Directora:

Dra. Vivian Alejandra Neira Molina

Cuenca-Ecuador

2023

Resumen:

La beta talasemia es un trastorno genético hereditario que afecta la síntesis de las cadenas de globina en la molécula de hemoglobina, causado por mutaciones en el gen HBB. Esta investigación se centró en explorar el espectro genético de la beta talasemia en poblaciones latinoamericanas y analizar la frecuencia de las mutaciones en diferentes países. Se llevó a cabo una exhaustiva revisión sistemática en bases de datos reconocidas, utilizando términos relevantes en varios idiomas. La plataforma COVIDENCE facilitó la selección de artículos, aplicando un proceso de revisión doble ciego para asegurar la imparcialidad. Se establecieron criterios de inclusión para seleccionar estudios observacionales publicados desde 2005 hasta la actualidad, que describieran la muestra y el espectro de mutaciones en las Américas o con población latinoamericana. Tras el proceso de selección, se identificaron 15 artículos para su revisión completa. Los resultados revelaron que la mutación del codón 39 fue la más frecuente en las poblaciones latinoamericanas estudiadas, seguida de otras mutaciones como IVS-I-1, IVS-I-6, ISV-I-110 e ISV-I-5. La distribución geográfica de los estudios mostró que Brasil lidera en la investigación en este campo, seguido de Argentina, Venezuela, Uruguay y México. En conclusión, se encontró que las mutaciones más comunes en la beta talasemia en poblaciones latinoamericanas son similares a las reportadas a nivel global. Estas mutaciones tienen orígenes étnicos diversos y están asociadas con migraciones históricas desde distintas regiones del mundo hacia Latinoamérica.

Abstract:

Beta thalassemia is an inherited genetic disorder characterized by a quantitative defect in the synthesis of globin chains that form the hemoglobin molecule. Specifically, beta thalassemia is caused by mutations in the HBB gene. The aim of this research was to explore the genetic spectrum of beta thalassemia in Latin American populations and analyze the frequency of mutations in different countries.

A systematic review was conducted using databases such as PubMed, SciELO, DOAJ, and the Virtual Health Library, with relevant terms in Spanish, English, and Portuguese. The COVIDENCE platform was used for article selection, and a double-blind review process was applied to ensure impartiality in the selection. Inclusion criteria were applied to select primary observational studies published from 2005 to the present, which included a description of the sample and the spectrum of mutations in the Americas or with a Latin American population. After the selection process, 15 articles were identified for full-text review. The results revealed that the codon 39 mutation was the most frequent, followed by mutations IVS.I-1, IVS-I-6, ISV-I-110, and ISV-I-5. The geographic distribution of the included studies showed that the majority of research in this field is conducted in Brazil, followed by Argentina, Venezuela, Uruguay, and Mexico. In conclusion, it was found that the most common mutations in beta thalassemia in Latin American populations are similar to those reported globally. These mutations have different ethnic origins and are associated with historical migrations from various regions of the world to Latin America.

Palabras clave: “beta-talasemia”, “mutación”, “genética”, “América Latina”

Key words: “beta-thalassemia”, “mutation”, “genetics”, “Americas”



Diego Mogrovejo

Adriana Ortiz

Dra Vivian Neira

Introducción:

Las talasemias constituyen un grupo diverso de desórdenes genéticos hereditarios que resultan de un defecto cuantitativo, es decir, la ausencia o síntesis disminuida de una o más cadenas de globina que forman la molécula de hemoglobina. La molécula de hemoglobina es un tetrámero que consta de 4 cadenas de polipéptidos, dos globinas alfa y dos beta que forman la apoproteína. Además posee un grupo Hemo, el cual es una molécula plana con un hierro ferroso en el centro, el cual se une a los 4 nitrógenos de los anillos pirrólicos a su alrededor (1).

Existen dos formas principales de talasemia: α y β . Los genes encargados de la producción de cadenas α se encuentran en el cromosoma 16 y el gen codificador de cadenas β (*HBB*) forma parte de un grupo de genes ubicado en el cromosoma 11. Dicho grupo contiene cinco genes funcionales, ϵ (*HBE*), $G\gamma$ (*HBG2*), $A\gamma$ (*HBG1*), δ (*HBD*) y β (*HBB*) (2). Existen más de 300 alelos que afectan la producción de cadenas β , aunque sólo a 40 se le atribuyen alrededor del 90% de casos en todo el mundo. Contrario a la alfa talasemia, la beta talasemia se debe mayoritariamente a mutaciones no delecionales, como la sustitución de un nucleótido único o pequeñas inserciones en la secuencia del gen.

Las mutaciones en los alelos se pueden categorizar según la severidad del fenotipo. Se considera un alelo β^0 cuando no se produce ninguna cadena β , mientras que un alelo β^+ implica una producción reducida de estas cadenas en comparación con individuos sin alteraciones genéticas. Aproximadamente la mitad de las mutaciones no delecionales resultan en una inactivación completa del gen *HBB*, dando lugar a la β^0 talasemia. Por otro lado, las mutaciones transcripcionales y las que ocurren en la región promotora del gen *HBB* generalmente provocan una producción reducida en lugar de una ausencia completa de las cadenas β (1).

La disminución parcial o global de cadenas β resulta en un exceso de cadenas α libres e inestables, las cuales precipitan y se agregan, dando lugar a la formación

de radicales libres de oxígeno. Estos radicales libres dañan la membrana celular del eritrocito y causan hemólisis. Como consecuencia de estos procesos fisiopatológicos, se desarrolla una anemia microcítica hipocrómica y una hematopoyesis inefectiva (3).

La presentación clínica de la beta talasemia es variable y depende del tipo de mutación y fenotipo del paciente, manifestándose a través de un amplio espectro de síntomas, signos clínicos, patrones de laboratorio y complicaciones. Los pacientes se dividen en dos categorías: aquellos dependientes de transfusiones y aquellos no dependientes. Los individuos homocigotos o heterocigotos compuestos pueden experimentar una forma severa de beta talasemia, en la cual las transfusiones de sangre son necesarias para sobrevivir. Esta condición se caracteriza por una anemia microcítica hipocrómica severa, que se manifiesta desde una edad temprana, y presenta signos clínicos como hepatoesplenomegalia, ictericia marcada, talla baja y deformidades óseas. Además, se pueden desarrollar complicaciones como hipertensión pulmonar, úlceras crónicas y masas de hematopoyesis extramedular (4). En los individuos heterocigotos con una mutación que resulta en una leve reducción de la producción de β globina, puede observarse únicamente la presencia de una anemia microcítica hipocrómica asintomática. Por otro lado, aquellos pacientes que heredan una mutación de beta talasemia pero no presentan signos clínicos ni hallazgos hematológicos se conocen como portadores silentes (5).

Según un informe de la Organización Mundial de la Salud (OMS) del 2008, se estimó que alrededor de 40,000 niños nacerían cada año con beta talasemia, de los cuales 25,000 presentarían una forma clínica que requiere transfusiones para su manejo (6). Además, la cifra anual total esperada de nacimientos con beta talasemia es de 341 recién nacidos vivos en las Américas (6). En un estudio realizado por Colah en 2017, se reportó que aproximadamente el 1.5% de la población mundial es portadora de un gen patológico de beta talasemia (7).

Las talasemias tienen una distribución principalmente en regiones como el Mediterráneo, África, Medio Oriente, China y el Sudeste de Asia. Sin embargo, debido a la migración de grupos humanos hacia Europa y América, las mutaciones en las cadenas de globina se han distribuido de manera global (8). Aunque la beta talasemia se ha reportado ampliamente en otras poblaciones debido a su prevalencia como enfermedad genética, su espectro genético en América Latina y específicamente en Ecuador sigue siendo poco comprendido. Esta falta de comprensión limita nuestro conocimiento sobre las causas subyacentes de la enfermedad y la eficacia de las estrategias de diagnóstico y tratamiento existentes. La región latinoamericana es altamente diversa en términos de grupos étnicos, lo que puede influir en la prevalencia de mutaciones conocidas y en la severidad de los síntomas.

El objetivo de esta tesis fue explorar el espectro genético de la beta talasemia a través del análisis de estudios primarios en diversos grupos de poblaciones latinoamericanas. Se examinó la frecuencia de las mutaciones genéticas asociadas con la beta talasemia en diferentes países y se discuten las implicaciones de estos hallazgos para la inclusión de métodos de análisis molecular en los planes de diagnóstico y tratamiento de la beta talasemia, así como para la implementación de un programa de asesoramiento genético en nuestro país.

MATERIALES Y MÉTODOS:

Métodos de búsqueda: Para llevar a cabo esta revisión sistemática, se realizaron búsquedas en las siguientes bases de datos indexadas: PubMed, SciELO, DOAJ y Biblioteca Virtual de Salud, debido a su amplia cobertura de estudios primarios y otros estudios relevantes relacionados con la beta talasemia. Durante la búsqueda, se aplicaron los siguientes criterios de inclusión: estudios primarios observacionales, publicados a partir del año 2005 (con el fin de ampliar la búsqueda e incluir artículos considerados indispensables en relación con el tema de

investigación), estudios que describen la muestra y el espectro de mutaciones de interés, y estudios realizados en las Américas o con población latinoamericana.

Se utilizaron combinaciones de términos relevantes en español, inglés y portugués, que se enumeran a continuación:

Español:

- “β talasemia” o “Beta talasemia” o “Talasemia” o “Hemoglobinopatías” o “Anemia falciforme” + “Américas” o “América Latina” o (países de América Latina: México, Argentina, Brasil, Chile, etc.) + “manifestaciones clínicas” o “mutaciones” o “gen + HBB” o “genética”

Inglés (Pubmed):

- (("Mutation"[Mesh]) AND "beta-Thalassemia"[Mesh]) OR ("Anemia, Sickle Cell/epidemiology"[Mesh] OR "Anemia, Sickle Cell/genetics"[Mesh]) OR ("Hemoglobinopathies/epidemiology"[Mesh] OR "Hemoglobinopathies/genetics"[Mesh] OR "Hemoglobinopathies/statistics and numerical data"[Mesh]) AND ((("Americas/epidemiology"[Mesh] OR "Americas/statistics and numerical data"[Mesh])) AND "Mutation"[Mesh]) AND ("Hemoglobinopathies/epidemiology"[Mesh] OR "Hemoglobinopathies/genetics"[Mesh] OR "Hemoglobinopathies/statistics and numerical data"[Mesh])

Portugués:

- “β talassemia” ou “Beta talassemia” ou “Talassemia” ou “Hemoglobinopatias” ou “anemia falciforme”+ “América Latina” ou “Brasil” + “manifestações clínicas” ou “mutações” ou “gen + HBB” ou “genética”

Para realizar la búsqueda en PubMed se utilizó la combinación de términos en inglés creada con la herramienta MeSH, perteneciente a la NLM. Esta herramienta controla

la terminología médica en la búsqueda de archivos indexados en la base de datos. Al aplicar filtros de fecha (01/01/2005 - 01/02/2023) y criterios de búsqueda relacionados con la ubicación geográfica del estudio y la procedencia de los sujetos estudiados, se obtuvieron un total de 34 resultados.

No obstante, en las demás bases de datos, las combinaciones de términos que se intentaron utilizar no arrojaron resultados, lo que requirió modificar la cantidad y el orden de las palabras en la búsqueda, dependiendo de la base de datos en particular.

En DOAJ (Directory of Open Access Journals), al buscar el término en portugués "Beta talassemia", se obtuvieron 61 resultados. Al utilizar los términos en inglés "beta-thalassemia" + "genetic", se obtuvieron 186 resultados. En ambos casos, se aplicó el filtro de área de estudio "medicina" para refinar los resultados relacionados con nuestra investigación.

En SCIELO español, al utilizar el término de búsqueda "talasemia" junto con los filtros geográficos (excluyendo Brasil) y de fecha (2005-2023), se encontraron 45 resultados. Al utilizar el término "hemoglobinopatía" con los mismos filtros mencionados anteriormente, se obtuvieron 64 resultados.

En SCIELO Brasil, al utilizar el término "beta talassemia" y aplicar los filtros de fecha (2005-2023) y localización geográfica (Brasil), se encontraron 40 resultados. Al utilizar la palabra "hemoglobinopatía" con los mismos filtros mencionados anteriormente, se obtuvieron 27 resultados.

En BVS Ecuador, se realizó la búsqueda utilizando los términos "beta talasemia" y "genética", aplicando filtros de fecha (2005-2023), asunto principal (Beta talasemia), límite (humanos), región de estudio (América del Sur, Brasil, Argentina, México, Venezuela) y tipo de estudios (diagnósticos, observacionales, prevalencia y

ensayos clínicos controlados). Con estos términos y filtros, se obtuvieron 19 resultados.

En total, se encontraron 415 artículos relevantes sobre el tema de estudio, incluyendo duplicados. Sin embargo, la incapacidad de implementar las combinaciones de términos formuladas durante la búsqueda se convirtió en un factor limitante en esta etapa. Para abarcar un espectro geográfico más amplio de lo esperado, se llevó a cabo un proceso de filtrado manual a doble ciego, donde cada investigador aplicó los criterios de inclusión previamente establecidos a los artículos encontrados. Después de este proceso y de eliminar los artículos duplicados, se obtuvieron 50 artículos.

Revisión de título y resumen: Una vez recopilados los posibles artículos, se procedió a revisar el título y resumen de cada uno de ellos. Para realizar esta selección, se utilizó el programa COVIDENCE, que permitió identificar los artículos relevantes. Posteriormente, se llevó a cabo una revisión completa del texto de los artículos seleccionados. Durante esta etapa, cada artículo fue analizado mediante un método de revisión por pares a doble ciego, con el objetivo de evitar sesgos y asegurar la calidad de la revisión. Se dio prioridad a aquellos estudios que se centraban en el aspecto genético de la beta talasemia, proporcionando información detallada sobre la cantidad de pacientes investigados y el espectro genético de las mutaciones encontradas en cada caso. Después de aplicar el primer filtro de selección basado en el título y resumen, un total de 26 estudios fueron incluidos para la revisión completa del texto.

Revisión de texto completo: Durante la revisión completa del texto, se dio especial importancia a la disponibilidad de información relacionada con el tamaño de la muestra utilizada, la metodología de diagnóstico molecular para la identificación de las mutaciones y la presentación de resultados centrados en el espectro genético de los pacientes. Los estudios que se enfocaban en aspectos clínicos, opciones de tratamiento y técnicas de laboratorio no fueron considerados en la selección final.

Como resultado de este proceso, se identificaron 14 artículos que cumplían con todos los filtros de selección establecidos previamente.

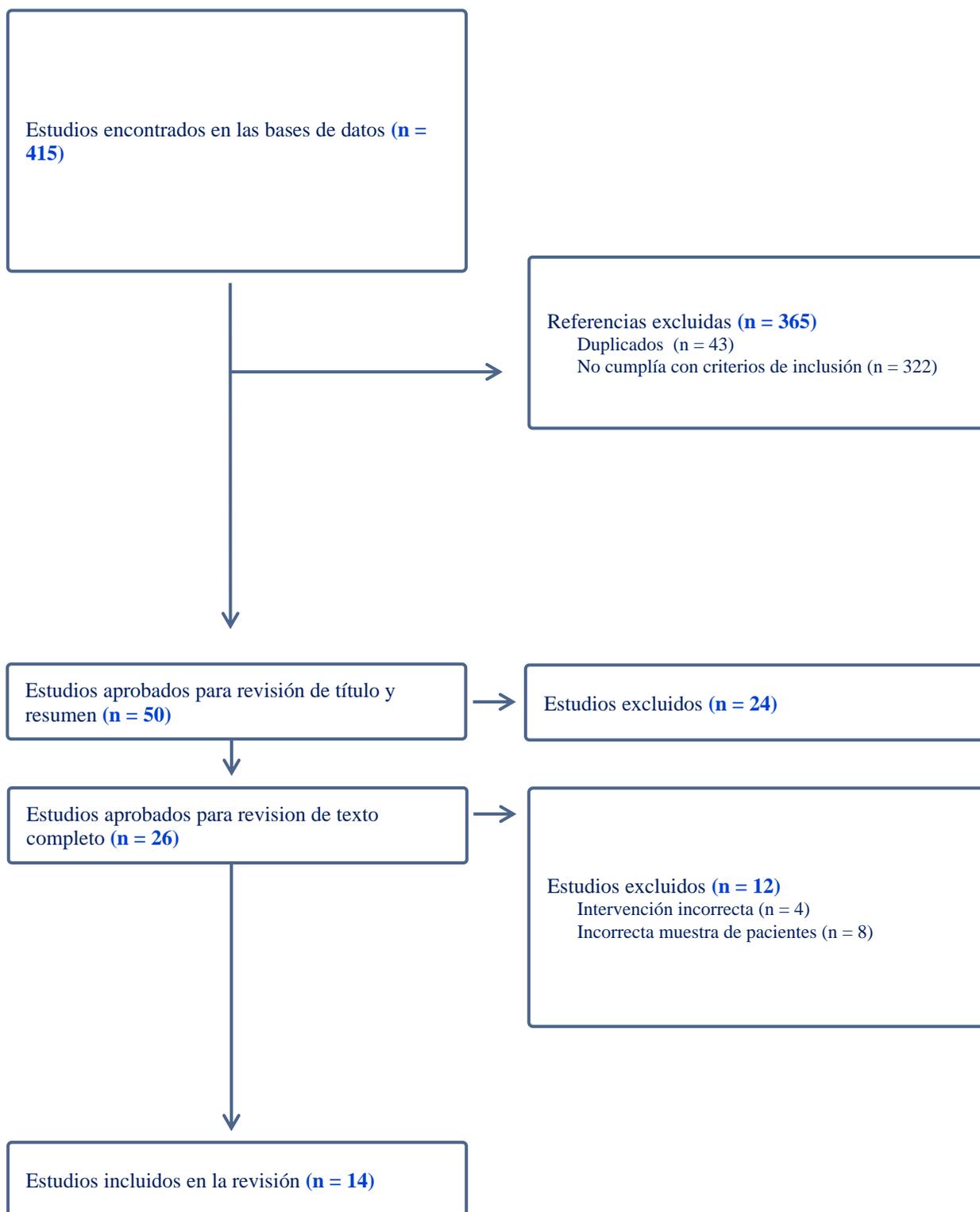


Figura 1: Diagrama de flujo del proceso de inclusión de artículos.

Para la extracción de datos de estos artículos, se creó una tabla guía en Excel, en la cual se registró la información relevante de cada estudio seleccionado.

RESULTADOS:

Después de la revisión completa de los artículos seleccionados, se elaboró la siguiente tabla que resume los hallazgos más relevantes relacionados con el tema de investigación y proporciona una visión general de las diferentes mutaciones encontradas en dichos artículos:

Tabla 1: Resultados de la extracción de datos de los artículos seleccionados.

Autor principal y año	País	Número de alelos	Tipo de análisis genético	Mutaciones encontradas
Belisário, 2020 [9]	Brasil	168	Secuenciación Sanger HBB	IVS-I-110: 17 IVS-I-5: 16 IVS-I-5: 7 IVS-I-6: 26 -29: 9 poly A: 2 -88 (C>T): 2 -88(C>A): 1 CD 24: 1 IVS-II-844; IVS-II-839: 1 IVS-I-1: 21 IVS-I-2 (T>C): 1 IVS-I-2(T>G): 1 IVS-II-1: 3 IVS-II-849: 5 CD 39: 46 CD 6: 2 CD 106/107: 1 Desconocido: 4

Bragós, 2005 [10]	Argentina	107	PCR Alelo específica	IVS-I-1 (G>A): 5 IVS-I-6 (T>C): 3 IVS-II-1 (G>A): 2 IVS-I-110 (G>A): 24 IVS-II-745 (C>G): 4 CD39 (T>C): 61 Desconocido: 8
Lazarte, 2014 [11]	Argentina	71	Reacción en cadena de la polimerasa (PCR)	CD 39 (C>T): 31 IVS-I-110 (G>A): 10 IVS-I-1 (G>A): 15 IVS-I-1 (G>T): 2 IVS-II-1 (G>A): 4 VS-I-6 (T>C): 2 IVS-II-745 (C>G): 1 Desconocido: 6
Silveira, 2010 [12]	Brasil	48	PCR + análisis de restricción RFLP(restriction fragment length polymorphism)	IVS-I-6 (T>C): 17 IVS-I-1 (G>A): 21 Desconocido: 10
Carrocini, 2017 [13]	Brasil	38	PCR Alelo específica	-29 (A>G): 2 -88 (C>T): 1 Cap +20 (C>T): 2 CD 15 (G>A): 1 CD 24 (T>A): 1 CD 39 (C>T): 5

					IVS-I-1 (G>A): 4 IVS-I-5 (G>A) : 2 IVS-I-6 (T>C): 12 IVS-I-110 (G>A): 6 IVS-II-745 (C>G): 2
Silva, 2016 [14]	Brasil	37	Reacción en cadena de la polimerasa (PCR)	IVS-I-5: 11 CD39: 8 -88 : 6 IVS-I-1: 4 IVS I-6: 4 IVS-II-1: 1 CD6 -A: 1 HBB: c.c.315 + 2 (T>A): 1	
Eandi Eberle, 2015 [15]	Argentina	31	PCR Alelo específica	IVS-I-110: 6 IVS-I-6: 1 I(-3): 1 IVS-I-2: 1 -101: 1 CD 39: 13 IVS-II-1: 2 CD6-A: 1 IVS-II-745: 1 HBB: c.44delT: 3 IVS-I-1:1	

Rocha, 2010 [16]	Brasil	15	PCR Alelo específica	IVSI-1: 1 IVSI-6: 5 CD 39: 4 No identificado: 5
Rizo de la Torre, 2019 [17]	México	11	Reacción en cadena de la polimerasa (PCR)	HBB: c.118C > T: 8 HBB 3' deletion: 1 HBB:c.*132C > A: 2
Cardoso, 2010 [18]	Brasil	9	Reacción en cadena de la polimerasa (PCR)	.-88 (C>T):5 CD 24 (T>A):2 IVSI-110 (G>A):1 IVSI-1(G>A):1
Zamaro, 2010 [19]	Brasil	7	PCR Alelo específica	CD 39: 1 CD 6 A: 3 IVS-I-6: 1 IVS-II-654: 1 -87: 1
Bravo-Urquiola, 2006 [20]	Venezuela	3	Reacción en cadena de la polimerasa (PCR)	IVS-II-849: 3
Fonseca, 2013 [21]	Brasil	2	Reacción en cadena de la polimerasa (PCR)	HBB: c.135 deleción - C: 1 CD 2 (C>T): 1

Abayubá, 2006 [22]	Uruguay	2	Reacción en cadena de la polimerasa (PCR)	IVS-I-110 (G>A): 1 CD 39 (CAG >TAG): 1
--------------------	---------	---	---	--

En cuanto a la distribución geográfica de los estudios incluidos, se observó que el país con más reportes sobre mutaciones genéticas causantes de beta talasemia es Brasil, con un 57,1% del total de artículos analizados, seguido de Argentina, con un 21,4% y de Venezuela, Uruguay y México con 7,14% respectivamente. Además, 8 de los 14 artículos fueron escritos en inglés, 4 en español y 2 en portugués. Esta diversidad geográfica y lingüística de los estudios permitió tener una visión más amplia y representativa de la situación de la beta talasemia en diferentes países de América Latina.

Los detalles de frecuencia de las mutaciones reportadas en los estudios incluidos en esta revisión se presentan en la siguiente tabla:

Tabla 2: Frecuencia de mutaciones encontradas para beta talasemia en poblaciones de las Américas o con población latinoamericana.

Autor	CD39*	IVS-I-1	IVS-I-6	IVS-I-	IVS-I-5	IVS-II-1	-29	-88	Desco nocido	Otros **	Total
				110							

Belisári o, 2020 [9]	46	21	26	17	23	3	9	3	4	16	168
Bragós , 2005 [10]	61	5	3	24	-	2	-	-	8	4	107
Lazarte , 2014 [11]	31	17	2	10	-	4	-	-	6	1	71
Silveira , 2010 [12]	-	21	17	-	-	-	-	-	10	-	48
Carroci ni, 2017 [13]	5	4	12	6	2	-	2	1	-	6	38
Silva, 2016 [14]	8	4	4	-	11	1	-	6	-	3	37

a, 2006												
[20]												
Fonsec	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	2
a, 2013												
[21]												
Abayub	1	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	2
á, 2006												
[22]												
Total	178	75	71	65	36	12	11	15	33	53	53	549

* Codón 39

** IVS-II-849, IVS-II-745, Codón 6, IVS-II-844, poly A, Codón 24, IVS-II-839, IVS-I-2, Codón 106, Codón 107, Cap +20, Codón 15, IVS-II-745, HBB: c.135 delección -C, HBB: c.c.315 (T>A), HBB 3' delección, HBB:c.*132 (C>A), IVS-II-654, -87.

Como se puede apreciar en la Tabla 2, se observó que la mutación del codón 39 representó el 32,4% de todas las mutaciones identificadas en los estudios analizados. Le siguen en frecuencia la mutación IVS.I-1 con un 13,66%, IVS-I-6 con un 12,9%, ISV-I-110 con un 11,8% y ISV-I-5 con un 6,55%. IVS-II-1 representó el 2,73%, mientras que -29 y -88 significaron aproximadamente el 2% de las mutaciones cada una. Se encontró que aproximadamente el 6% de los alelos no pudieron ser identificados con los métodos de diagnóstico genético utilizados. Las mutaciones restantes, que representaron el 9,65% del total, fueron agrupadas debido a que tenían menos de 10 alelos identificados en todos los artículos revisados.

En total fueron encontradas 27 mutaciones causantes de beta talasemia. De estas, 23 fueron mutaciones de sustitución de base, entre las que se incluyen las 8 mutaciones más frecuentes, y 4 fueron mutaciones de corrimiento de marco de lectura, 2 provocadas por delección (*HBB* 3' delección y *HBB* c.135 delección -C) y 2 por inserción (codón 106 y codón 107).

DISCUSIÓN:

La beta talasemia es una enfermedad genética que afecta la producción de las cadenas β de la hemoglobina debido a mutaciones en el gen *HBB*. Durante esta revisión, se identificaron las cinco mutaciones más frecuentes: codón 39 (C>T), IVS-I-1 (G>A), IVS-I-6 (T>C), IVS-I-110 (G>A) e IVS-I-5 (G>A). Estas mutaciones también se reportan como las más comunes a nivel global, junto con otras como -101 (C>T), -619 del., codón 5, codón 41-42, codón 79 (G>A), entre otras (23).

Es importante destacar que las mutaciones pueden tener diferentes orígenes étnicos. En Latinoamérica, la introducción de la beta talasemia ha sido resultado de las migraciones que han llevado consigo el gen de esta enfermedad desde distintas regiones del mundo. Las migraciones provenientes del Mediterráneo, el norte de

África, el Medio Oriente y Europa han sido significativas en este proceso. Migrantes de países como Italia, España, Grecia, Portugal, Líbano, Siria, Palestina e Irak han introducido las mutaciones genéticas asociadas con la beta talasemia en países latinoamericanos como Argentina, Brasil, Uruguay, Venezuela, México y Colombia (24). Asimismo, la migración interna dentro de Latinoamérica también ha contribuido a la propagación de las mutaciones en el gen *HBB*. Por ejemplo, en países como Brasil y Argentina, la migración desde regiones con alta prevalencia de la enfermedad ha llevado consigo el gen a otras áreas del país, contribuyendo así a su distribución geográfica. Es importante destacar que algunas de las mutaciones más frecuentes en Latinoamérica tienen diferentes orígenes étnicos, como el origen mediterráneo para el codón 39 (C>T), IVS-I-1, IVS-I-6, IVS-I-110, IVS-II-745, codón 6 y -87; el origen africano para -88, -29 y -87; el origen asiático del este para IVS-I-5; y el origen chino para IVS-II-654 (23).

En esta revisión, se han encontrado varios artículos que proporcionan información sobre el origen étnico de los pacientes investigados. En los estudios realizados por Lazarte (11) y Bragós (10) en Argentina, se destaca la presencia de pacientes de origen europeo. Lazarte informó que el 82% de los pacientes estudiados tenían raíces italianas, españolas o del Medio Oriente, mientras que Bragós encontró que el 89,3% tenía origen italiano, el 9,8% era de origen español y el 0,3% tenía origen griego. Ecuador, al igual que otros países de la región, ha experimentado migraciones de diversas etnias a lo largo de su historia. Olas migratorias procedentes de España, Italia, Alemania y en menor medida, países como Líbano, Siria y China, han influido en la composición étnica y genética del país (25), y han servido como vía de introducción de enfermedades genéticas.

El espectro de síntomas y signos que presentan los pacientes con beta talasemia depende del tipo de mutación que tengan y si son homocigotos, heterocigotos o homocigotos compuestos. Es importante destacar que la mutación más frecuente encontrada en esta revisión, el codón 39 (C>T), es considerada una mutación β^0 , lo que significa que suprime completamente la formación de las cadenas β de la

hemoglobina. Se espera que los pacientes con esta mutación presenten manifestaciones clínicas más severas. Esto también se aplica a otras mutaciones encontradas, como el codón 15 (G>A) e IVS-I-1 (G>A). Algunas mutaciones frecuentes, como IVS-I-5 (G>A), IVS-I-110 (G>A) e IVS-I-6 (T>C), son de fenotipo β^+ , lo que podría indicar una presentación de síntomas más leves al mantener parcialmente la producción de cadenas β (23).

En cuanto a la localización de las mutaciones, aquellas con la nomenclatura "IVS-I-..." se encuentran en el intrón 1, y el número después del numeral romano I indica su posición específica en dicho intrón. Por ejemplo, IVS-I-110 indica que la mutación se encuentra en el intrón 1, en la posición 110. Del mismo modo, las mutaciones con la nomenclatura "IVS-II-..." indican que se localizan en el intrón 2, y el número después del numeral romano II señala su posición en dicho intrón (26). Es importante tener en cuenta que las mutaciones en los intrones afectan regiones no codificantes del ADN, es decir, se sitúan en secciones del gen que no se traducen directamente en proteínas. Aunque los intrones no codifican proteínas, desempeñan un papel crucial en la regulación y procesamiento del ARN mensajero (ARNm) durante la transcripción. Por lo tanto, las mutaciones en los intrones pueden interferir con el proceso de corte y empalme (splicing) del ARNm, lo que potencialmente altera la función y expresión de la proteína resultante (13).

Las mutaciones en el codón 39 y 24 se localizan en el exón 1 del gen *HBB*. Estas mutaciones tienen un efecto directo en la secuencia de aminoácidos de la proteína β -globina, lo que puede tener importantes implicaciones funcionales (13). El exón 1 es una región codificante fundamental que contribuye a la formación de la estructura primaria de la proteína. Por lo tanto, las mutaciones en el codón 39 y 24 pueden provocar cambios significativos en la composición de la cadena de aminoácidos, lo que afecta la función y estabilidad de la hemoglobina. Estas mutaciones se han asociado con manifestaciones clínicas más graves de la beta talasemia, como anemia severa, esplenomegalia y complicaciones adicionales. Es importante destacar que las mutaciones en el exón 1 pueden alterar la producción, plegamiento

y estabilidad de la proteína, lo que impacta directamente la síntesis y el funcionamiento normal de la hemoglobina.

Las mutaciones en las posiciones -29 y -88 se localizan en la región promotora del gen (5). Esta región desempeña un papel crucial en la regulación de la transcripción génica, ya que contiene secuencias de ADN que interactúan con factores de transcripción para controlar la expresión del gen. Las mutaciones en estas posiciones pueden alterar los sitios de unión de los factores de transcripción, lo que resulta en una disrupción de la regulación normal del gen de la β -globina. Estas mutaciones en la región promotora se han asociado con una disminución en la expresión de la proteína β -globina y, por lo tanto, con una reducción en la producción de hemoglobina funcional (13).

El conocimiento de las mutaciones más comunes en esta región es de gran utilidad para los médicos clínicos, ya que permite estimar la posible gravedad de los síntomas y el pronóstico de la enfermedad. Cada mutación está clasificada en la bibliografía según la cantidad de β -globina producida y su ubicación exacta, lo que facilita la identificación y el diagnóstico precisos de los pacientes afectados. Esta información también facilita la implementación de programas de detección y consejería genética dirigidos a portadores de alelos patológicos del gen HBB, lo que ayuda a prevenir la transmisión de la enfermedad en las generaciones futuras.

En la actualidad, en Ecuador, los métodos de diagnóstico molecular no son aplicables a la mayoría de la población, lo que priva a los pacientes de una mejor comprensión de su enfermedad y a los médicos de información valiosa para brindar una atención personalizada y desarrollar estrategias terapéuticas más efectivas. Por lo tanto, es crucial enfatizar la importancia de los estudios genéticos y la necesidad de realizarlos con frecuencia en el país. Además, a largo plazo, el estudio de las mutaciones y su distribución geográfica en Ecuador es fundamental para mejorar el conocimiento epidemiológico de la enfermedad y orientar las políticas de salud pública hacia la prevención y control de la beta talasemia. En resumen, esta

información puede tener un impacto significativo en el enfoque de la beta talasemia en Ecuador, tanto en la detección temprana de los afectados como en la implementación de estrategias de tratamiento y prevención.

Conflictos de interés:

Los autores no reportan ningún conflicto de interés en la elaboración de esta revisión.

Agradecimientos:

Nos gustaría expresar nuestro más profundo agradecimiento a nuestras familias y seres queridos por el apoyo constante e inspiración durante este largo proceso.

De la misma forma, queremos agradecer a la Dra. Vivian Neira por su valiosa dirección y orientación como directora de nuestra tesis. Su experiencia, conocimiento y apoyo han sido fundamentales para el éxito de este trabajo.

Bibliografía:

1. Ali S, Mumtaz S, Shakir HA, Khan M, Tahir HM, Mumtaz S, et al. Current status of beta-thalassemia and its treatment strategies. *Mol Genet genomic Med*. 2021 Dec;9(12):e1788.
2. National Center for Biotechnology Information (US). Genes and Disease [Internet] [Internet]. 1998 [cited 2023 Jun 12]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK22200/>
3. Khandros E, Kwiatkowski JL. Beta Thalassemia: Monitoring and New Treatment Approaches. Vol. 33, *Hematology/Oncology Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2019. p. 339–53.
4. Viprakasit V, Ekwattanakit S. Clinical Classification, Screening and Diagnosis for Thalassemia. *Hematol Oncol Clin North Am* [Internet]. 2018;32(2):193–211. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2017.11.006>
5. Thein SL. Molecular basis of β thalassemia and potential therapeutic targets. *Blood Cells Mol Dis*. 2018 May;70:54–65.
6. Modell B, Darlison M. Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators. *Bull World Health Organ*. 2008 Jun;86(6):480–7.
7. Colah R, Gorakshakar A, Nadkarni A. Global burden, distribution and prevention of β -thalassemias and hemoglobin e disorders. Vol. 3, *Expert Review of Hematology*. 2010. p. 103–17.
8. Kattamis A, Forni GL, Aydinok Y, Viprakasit V. Changing patterns in the epidemiology of β -thalassemia. *Eur J Haematol*. 2020;105(6):692–703.
9. Belisário AR, Carneiro-Proietti AB, Sabino EC, Araújo A, Loureiro P, Máximo C, et al. Hb S/ β -Thalassemia in the REDS-III Brazil Sickle Cell Disease Cohort: Clinical, Laboratory and Molecular Characteristics. *Hemoglobin*. 2020 Jan 2;44(1):1–9.
10. Nacional de Rosario U, Margarita Bragós I, Inés Noguera N, Paula Raviola Ángela Cristina Milani M. Genética molecular de beta talasémicos heterocigotas. Interrelación con parámetros hematológicos. Vol. 21, *Rev*

- Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 2005.
11. Lazarte SS, Mónaco ME, Haro AC, Jiménez CL, Ledesma Achem ME, Issé BA. Molecular characterization and phenotypical study of β -thalassemia in Tucumán, Argentina. *Hemoglobin*. 2014 Dec 1;38(6):394–401.
 12. Silveira ZML da. Caracterização molecular e laboratorial da talassemia beta e da interação hemoglobina S/talassemia beta. *Rev Bras Hematol Hemoter* [Internet]. 2010 [cited 2023 Apr 24];32(5):425–6. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842010000500019&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt
 13. Carrocini GCS, Venancio LPR, Pessoa VLR, Lobo CLC, Bonini-Domingos CR. Mutational Profile of Homozygous β -Thalassemia in Rio de Janeiro, Brazil. *Hemoglobin*. 2017 Jan 2;41(1):12–5.
 14. Silva ANLM, Cardoso GL, Cunha DA, Diniz IG, Santos SEB, Andrade GB, et al. The spectrum of β -thalassemia mutations in a population from the Brazilian Amazon. *Hemoglobin*. 2016 Jan 2;40(1):20–4.
 15. Eandi Eberle S, Pepe C, Aguirre F, Milanesio B, Fernández D, Mansini A, et al. Beta talassemia intermedia: características clínicas y estudio molecular. Serie de casos clínicos. *Arch Argent Pediatr* [Internet]. 2015 Oct 1 [cited 2023 Apr 24];113(5):e294–8. Available from: <http://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2015/v113n5a24.pdf>
 16. Rocha LB da S, Martins MF, Gonçalves RP. Distribuição das mutações da β -talassemia em Fortaleza, Ceará. *J Bras Patol e Med Lab* [Internet]. 2010 Dec [cited 2023 Mar 29];46(6):437–41. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1676-24442010000600003&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt
 17. Torre L del CR de la, Díaz FJP, Cortés BI, López VMR, López JYS, Anzaldo FJS, et al. Three Mexican Families with β thalassemia intermedia with different molecular basis. *Genet Mol Biol* [Internet]. 2019 Feb 3 [cited 2023 Apr 8];42(4):e20190032. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-

- 47572019000500104&tIng=en
18. Cardoso GDL, Guerreiro JF. Molecular characterization of sickle cell anemia in the Northern Brazilian state of Pará. *Am J Hum Biol.* 2010 Sep;22(5):573–7.
 19. Zamaro PJA, Bonini-Domingos CR. The identification of beta-thalassemia mutants in Brazilians with high Hb F levels. *Rev Bras Hematol Hemoter* [Internet]. 2010 [cited 2023 Mar 29];32(3):215–8. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842010000300008&Ing=en&nrm=iso&tIng=en
 20. Bravo-Urquiola M, Arends A, Montilla S, Guevara- I JM, García G, Álvarez M, et al. Fenotipo y genotipo del doble heterocigoto para $\delta\beta$ Talasemia/ β IVSII-849 Talasemia en una familia venezolana. *Invest Clin* [Internet]. 2006 [cited 2023 Apr 24];47(2):179–84. Available from: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0535-51332006000200008&Ing=es&nrm=iso&tIng=es
 21. Fonseca SF, Moura Neto JP, Goncalves MS. Prevalence and molecular characterization of β -Thalassemia in the state of Bahia, Brazil: First identification of mutation HBB: C.135delC in Brazil. *Hemoglobin.* 2013;37(3):285–90.
 22. Abayuba da Luz J, Góngora MD, Kimura E, Sonati MF, Ferreira Costa F, Sans M. Asociación de hemoglobina S (HbS) y beta talasemia en dos pacientes del CentroHemato-Oncológico del Hospital Pereira Rossell. *La Rev médica del Uruguay.* 2004;22:311–6.
 23. Origa R, Galanello R. Beta-thalassemia. *Orphanet J Rare Dis.* 2010;5–11.
 24. Pérez MA. De Europa al Nuevo Mundo: la inmigración europea en Iberoamérica entre la Colonia tardía y la Independencia. *Nuevo mundo mundos nuevos.* 2012 Jun 18;
 25. Valle I. Breve Análisis Histórico de la Inmigración al Ecuador A Brief Historical Analysis of Immigration to Ecuador. *Docente Titul IAEN Artículo Orig RFJ.* 2017;(2):377–406.

26. Zhang H, Sun R, Fei J, Chen H, Lu D. Correction of Beta-Thalassemia IVS-II-654 Mutation in a Mouse Model Using Prime Editing. *Int J Mol Sci.* 2022 Jun 1;23(11).

