

República Dominicana
Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña
Facultad de Ciencias de la Salud
Escuela de Medicina
Hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier
Residencia de Hematología Médica

DETECCIÓN DE HEMOGLOBINOPATÍAS ESTRUCTURALES EN ESTUDIANTES
QUE CURSAN HEMATOLOGÍA MÉDICA EN LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE
SANTO DOMINGO, SEMESTRE 2017-1.



Tesis de pos grado para optar por el título de especialista en:

HEMATOLOGIA MEDICA

Sustentante:

Dra. Minerva Altagracia Cornelio Cruzeta

Asesores:

Dra. Claridania Rodríguez Berroa

Dr. Pedro Sing Ureña

Los conceptos emitidos en la presente
Tesis de pos grado son de la exclusiva
Responsabilidad de la sustentante.

Distrito Nacional: 2017

CONTENIDO.

I. Introducción	1
I.1. Antecedentes	2
I.2. Justificación	4
II. Planteamiento del problema	5
III. Objetivos	7
III.1. General	7
III.2. Específicos	7
IV. Marco teórico	8
IV.1. Hemoglobinopatías humanas	8
IV.1.1. Propiedades de las hemoglobinopatías humanas	8
IV.1.1.1. Estructura de la hemoglobina	8
IV.1.2. Función de la hemoglobina	10
IV.1.3. Genética y biosíntesis de la hemoglobina humana	11
IV.1.4. Clasificación de las hemoglobinopatías	12
IV.1.4.1. Estructurales	12
IV.1.5. Epidemiología de las hemoglobinopatías	13
IV.1.6. Metodología	13
IV.1.7. Diagnóstico de laboratorio	16
IV.1.8. Hemoglobinopatías estructurales	16
IV.1.8.1. Clasificación clínica	18
IV.1.8.2. Hemoglobinopatía S	18
IV.1.8.3. Enfermedad homocigota	19
IV.1.8.4. Hemoglobinopatía C	21
IV.1.8.6. Hemoglobinas inestables	22
IV.1.8.7. Hemoglobinopatías con aumento de la afinidad por el oxígeno	22
IV.1.8.8. Meta hemoglobinas hereditarias	23
IV.1.8.9. Talasemias	23
IV.1.8.10. Alfa talasemias	24
IV.1.8.11. Beta talasemias	26
IV.1.8.12. Beta talasemia menor	27

IV.1.8.13. Beta talasemia mayor	28
IV.1.8.14. Beta talasemia intermedia	30
IV.1.8.15. Delta beta talasemia	31
V. Operacionalización de las variables	32
VI. Diseño metodológico	33
VI.1. Tipo de estudio	33
VI.2. Demarcación geográfica	33
VI.3. Universo	33
VI.4. Muestra	33
VI.5. Criterios de inclusión	34
VI.6. Criterios de exclusión	34
VI.7. Instrumento de recolección de los datos	34
VI.8. Procedimiento	34
VI.9. Tabulación	34
VI.10. Análisis	34
VI.11. Aspectos éticos	35
VII. Resultados	36
VIII. Discusión	41
IX. Conclusiones	43
X. Recomendaciones	44
XI. Referencias	45
XII. Anexos	49
XII.1. Cronograma	49
XII.2. Instrumento de recolección de datos	50
XII.3. Costos y recursos	51
XII.4. Evaluación	52

RESUMEN

Se realizó un estudio descriptivo, prospectivo, para determinar la detección de hemoglobinopatías estructurales en estudiantes que cursan Hematología Médica en la Universidad Autónoma de Santo Domingo, semestre 2017-1. Estuvo constituido por los estudiantes que cursan Hematología Médica. Estuvo constituido por los estudiantes de 5 secciones de hematología médica, que cursan Hematología Médica. El cuanto a la nacionalidad el 94.9 por ciento de los estudiantes fueron dominicanos. En relación a la procedencia el 50.5 eran del Distrito Nacional. El 94.4 por ciento dice no conocer antecedentes familiares de hemoglobinopatías estructural. Un 87.4 por ciento de los estudiantes dicen no tener antecedentes patológico de hemoglobinopatía estructural. Patrón electroforético (electroforesis de hemoglobina capilar realizada al estudiante, el 89.4 por ciento tubo patrón normal y el 6.1 por ciento heterocigoto AS.

Palabras claves: hemoglobinopatías, hematología médica.

ABSTRACT

A prospective, descriptive study was conducted to determine the detection of Hemoglobinopathies structural students enrolled in medical Hematology at the University autonomous of Santo Domingo, 2017-1 semester. It was formed by students who are studying at Hematology Medical. Was made up of 5 sections of Hematology medical students who are studying at Hematology Medical. As to nationality the 94.9 per cent of students were Dominicans. Relative to the origin the 50.5 were the Distrito Nacional. The 94.4 percent said not knowing a family history of Hemoglobinopathies structural. A 87.4 percent of students say have no pathologic background of structural hemoglobinopathy. Electrophoretic pattern (hemoglobin electrophoresis capillary made to the student, the 89.4 per cent tube normal pattern and the 6.1 per cent AS heterozygosity.)

Key words : Hemoglobinopathies, medical hematology.

I. INTRODUCCIÓN.

La hemoglobina (Hb) es una proteína formada por cuatro cadenas de globina y cuatro grupos hemo. Es el componente mayoritario de los eritrocitos maduros y su función principal es la oxigenación de los tejidos. Un individuo adulto normal posee dos genes β y cuatro genes α que codifican la síntesis de tres fracciones de hemoglobina: hemoglobina A (HbA) formada por dos cadenas α y dos cadenas β ($\alpha_2\beta_2$) y que representa aproximadamente el 96 por ciento de la Hb total, hemoglobina A2 (HbA2), formada por dos cadenas α y dos cadenas δ ($\alpha_2\delta_2$) y que constituye menos del 2,5 por ciento y hemoglobina F (HbF) formada por dos cadenas α y dos cadenas γ ($\alpha_2\gamma_2$), que representa menos del 1,5 por ciento de la Hb total del individuo.¹

Las hemoglobinopatías son las alteraciones monogénicas más frecuentes y se definen como alteraciones cualitativas o cuantitativas de las cadenas de globina secundarias a mutaciones genéticas, cuyas consecuencias pueden ser:

1. Hemoglobinopatías estructurales: ocasionadas por cambios en la secuencia de aminoácidos de una de las cadenas de globina.
2. Talasemias: se producen como consecuencia de alteraciones en el proceso de síntesis de globina de una de las cadenas que es estructuralmente normal.¹
3. Hemoglobinopatías talasémicas: son procesos en los que coexisten alteraciones estructurales y talasémicas.
4. Síndromes de persistencia de hemoglobina fetal.

Las alteraciones hereditarias de la hemoglobina constituyen un problema de salud pública en diferentes áreas geográficas repartidas por todo el mundo, en la mayoría de las ocasiones en el estado de portador cursan de forma silente o asintomática pero en su forma homocigota o doble heterocigota pueden causar una enfermedad grave.¹

I.1. Antecedentes.

J. M. Calvo-Villas, *et al.* (2006). Este estudio fue realizado en el Hospital General de Lanzarote. España. Se ha puesto en marcha un estudio epidemiológico observacional transversal para determinar la prevalencia de hemoglobinopatías en

2.436 mujeres gestantes en Lanzarote. El método diagnóstico de despistaje para las hemoglobinas variantes fue la electroforesis de hemoglobinas en acetato de celulosa a pH alcalino y para la β talasemia la cuantificación de hemoglobinas A₂ y fetal. El estudio de confirmación de una hemoglobinopatía estructural se basó en la electroforesis de hemoglobinas en agar citrato a pH ácido, el isoelectroenfoque y la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC). El estudio molecular de la β talasemia (HbA₂ > 3,5%) se realizó con técnicas de PCR en tiempo real y sondas marcadas con fluorógenos y la PCR con amplificación de alelos específicos (PCR-ARMS). La prevalencia global de portadores de hemoglobinopatías fue 11,9 por ciento, de los que 9,44 por ciento eran hemoglobinopatías estructurales y 2,46 por ciento β talasemias heterocigotas. Se detectó una hemoglobina variante en 23 mujeres y la distribución fue: trece casos con hemoglobinas S, siete portadoras de HbC, dos de HbD y una hemoglobina inestable. El 82,6 por ciento de las hemoglobinas variantes correspondían a población inmigrante con origen en África y América.²

Indira Varela, *et al.* (2013). Este estudio fue realizado en el Hospital Materno Infantil «Dr. José María Vargas». Venezuela. Las hemoglobinopatías constituyen un amplio grupo de desórdenes hereditarios autosómicos recesivos ampliamente distribuidos alrededor del mundo. La población venezolana es una mezcla de tres grandes ramas: indios, españoles y africanos; la presencia de variantes hemoglobínicas, principalmente HbS y HbC, está íntimamente relacionada con la llegada de africanos durante el proceso de la colonización. En el presente estudio se investigó la presencia de variantes de hemoglobina en recién nacidos del Hospital Materno Infantil «Dr. José María Vargas» de la ciudad de Valencia. Se analizaron 507 muestras de sangre de cordón umbilical. A todas las muestras se les practicó electroforesis en acetato de celulosa a pH 8.6; a las muestras que presentaron hemoglobina anormal se les realizó electroforesis en gel de agar a pH 6.5. Para confirmar la presencia de hemoglobinas anormales se realizó estudio de las cadenas de globina empleando HPLC de fase reversa. Del total de muestras analizadas 496 (97.83%) presentaron un fenotipo normal FA; 10 (1.97%) tuvieron un fenotipo FAS; y 1 (0.2%) presentó un fenotipo FAC. Las frecuencias encontradas en este estudio

confirman la necesidad de implementar un tamizaje para hemoglobinopatías en la población neonatal y programas de asesoramiento genético.³

Consuelo Romero Sánchez, *et al.* (2015). Este estudio fue realizado en el Hospital Militar Central. Chile. El transporte de oxígeno se altera de hemoglobinopatías. Estudiar la distribución de hemoglobinopatías en temas andinos sin ascendencia africana. Se analizaron muestras de sangre de 1.407 sujetos con edades entre 18 y 59 años (58% mujeres), que vive en la región central de los Andes de Colombia, referido a descartar hemoglobinopatías. La frecuencia y el tipo de hemoglobinopatía se estableció mediante electroforesis capilar y gel de agarosa. La frecuencia de hemoglobinopatías fue del 34,5 por ciento y más alto entre las mujeres. Las variantes estructurales encontradas fueron: hemoglobina AS-heterocigotos (8,1%), SS homocigotos (3,7%), SC heterocigotos (2,2%), heterocigotos de CA (0,5%) y AE heterocigotos (0,3%). variantes cuantitativas encontradas fueron talasemia Hb A-Beta (13,91%) y Hb H (0,06%), Beta-talasemia heterocigotos C (0,88%), heterocigotos de talasemia S-Beta (6,07%) y el compuesto talasemia heterocigota SC / Beta (0,25%), con una persistencia de fetal talasemia Composite hemoglobina 0. también se encontró en 31 por ciento. Todas las técnicas mostraron una buena correlación y electroforesis capilar demostraron una mayor detección de variantes de hemoglobina. La frecuencia de las variantes de hemoglobina en la población analizada fue alta, lo cual es un indicador importante de la salud pública. La variante de hemoglobina más común era la HbA / aumento estructural de Hb A2 y el mos hemoglobinopatía estructural frecuente fue el rasgo de células falciformes. La electroforesis capilar puede discernir cualquier Hb variantes presentes en la población.⁴

En un estudio denominado Incidencia de anemia de células falciformes en niños en el centro materno infantil San Lorenzo de Los Mina, publicado en el año 2005, se observó que la incidencia de anemia de células falciformes en el centro Materno-Infantil San Lorenzo de los Mina fue de 4.56%, correspondientes a 24 pacientes en total. El 50% de los casos se encontraban entre los 3-8 años de edad. Se Observó 24 pacientes en total, donde la raza negra es la más afectada con 17 casos para un

total de 70.8%, entre la raza blanca obtuvieron 6 casos para un total de 25.0% y entre la raza amarilla encontraron 1 caso para un total de 4.⁵

En el estudio denominado Frecuencia de anemia falciforme en niños que asistieron a un hospital materno infantil San Lorenzo de Los Mina, publicado en el 2011, se observó que de 188 casos que tenían el gen para la enfermedad, la hemoglobina SS se encontraba en 96 casos, el cual representaba el 51% de la muestra.⁶

I.2. Justificación.

Las hemoglobinopatías estructurales son el resultado de mutaciones a nivel de alguno de los genes que codifican la síntesis de una de las cadenas de globina. Se han descrito más de 800 variantes estructurales de la hemoglobina y en más del 95 por ciento la alteración consiste en la sustitución de un sólo aminoácido. Dependiendo de la naturaleza y localización del aminoácido reemplazado se van a producir cambios en la estabilidad, solubilidad y función de la molécula de hemoglobina, que son los responsables finales de las manifestaciones clínicas.

El aumento de las hemoglobinopatías lleva a estudios de gran importancia para los conocimientos clínicos, epidemiológicos y de diagnóstico que nos permitan afrontar mejor este problema de salud emergente.

El propósito de la detección temprana de hemoglobinopatías es la de identificar desórdenes clínicamente importantes y proveer asesoramiento genético, educación y cuidados especiales antes de que se establezcan los síntomas clínicos con el fin de mejorar la calidad de vida y disminuir la mortalidad. Se ha observado que el diagnóstico de la anemia falciforme puede reducir sustancialmente la morbimortalidad durante los primeros 5 años de vida.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Las alteraciones de la hemoglobina (Hb) o hemoglobinopatías constituyen un amplio grupo de desórdenes hereditarios autosómicos recesivos que incluyen alteraciones cualitativas o cuantitativas de la globina, secundaria a alteraciones genéticas que condicionan cambios en la estructura o en la síntesis de la molécula de hemoglobina, convirtiéndose en un gran problema de salud. La sustitución de aminoácidos en el interior de la molécula da lugar a las hemoglobinopatías estructurales mientras que la disminución o ausencia total de síntesis de una o varias cadenas de globina que son estructuralmente normales corresponden a las talasemias.⁵⁻⁷

Aproximadamente 7 por ciento de la población mundial es portadora de una mutación potencialmente patológica en uno de los genes de la globina constituyendo uno de los principales problemas de salud pública alrededor del mundo; se calcula que cada año nacen más de 300.000 niños con hemoglobinopatías graves, la mayoría de ellos en países de ingresos bajos y medios.

Las hemoglobinopatías son las enfermedades monogénicas más comunes en algunas poblaciones de África, el área mediterránea, el Caribe, América Central y América del Sur. Las hemoglobinopatías estructurales más ampliamente extendidas alrededor del mundo son la HbS (África), la HbC (África Occidental), la HbE (Sureste Asiático), y la HbD (Punjab, India). En Venezuela, las variantes estructurales más frecuentes son la S y la C.⁵⁻⁷

La HbS resulta de una mutación puntual en la posición 2 del sexto codón del exón 1 del gen de la betaglobina (beta 6; GAG→GTG) localizado en el cromosoma 11, lo que se traduce en una sustitución de ácido glutámico por valina en la posición 6 de la cadena betaglobina.

La HbS puede expresarse bajo 4 formas principalmente: a) Forma heterocigota conocida como rasgo falciforme o rasgo drepanocítico (HbAS); los individuos heterocigotos por lo general son asintomáticos. b) Forma homocigota o anemia de células falciformes (HbSS). c) Doble heterocigoto HbS-talasemia. d) Doble heterocigoto con otras variantes estructurales (HbSC, HbSD, HbSX). Los individuos homocigotos o doble heterocigotos presentarán anemia hemolítica crónica, crisis

dolorosas por oclusión de los vasos y elevado riesgo infeccioso por asplenia funcional. La HbC, es una variante estructural de la cadena beta de la hemoglobina que resulta de una mutación única en la posición 1 del codón seis del gen beta (beta 6; GAG→AAG) lo cual resulta en la sustitución del ácido glutámico por lisina en la posición seis de la cadena betaglobina. Los individuos homocigotos (HbCC) presentan una anemia hemolítica de leve a moderada; el cuadro clínico se debe a que la HbC induce deshidratación del eritrocito y formación intracelular de cristales.

Los dobles heterocigotos SC sufren de anemia grave pero más leve que la anemia falciforme. De acuerdo a la OMS la estrategia más rentable para reducir la carga de hemoglobinopatías consiste en combinar el tratamiento con programas de prevención.⁵⁻⁷

Es por lo expuesto que nos hacemos la siguiente pregunta: ¿Cuál es la frecuencia de hemoglobinopatías estructurales en estudiantes que cursan Hematología Médica en la Universidad Autónoma de Santo Domingo, semestre 2017-1?

III. OBJETIVOS.

III.1. General.

1. Determinar la frecuencia de hemoglobinopatias estructurales en estudiantes que cursan Hematología Medica en la Universidad Autónoma de Santo Domingo, semestre 2017-1.

III.2. Específicos.

Determinar la frecuencia de hemoglobinopatias estructurales en estudiantes que cursan Hematología Medica en la Universidad Autónoma de Santo Domingo, semestre 2017-1, según:

- 1.Nacionalidad.
- 2.Procedencia.
- 3.Antecedentes familiares.
- 4.Antecedente patológico personal
- 5.Patrón electroforético.

IV. MARCO TEÓRICO.

IV.1. Hemoglobinopatías humanas.

Los hematíes son las células más numerosas en sangre periférica con una vida media en torno a los 120 días. Posee una estructura bicóncava con diámetro aproximado de unas 7 micras. El hematíe es una célula que presenta importantes diferencias con respecto a otras células del organismo. En primer lugar, no tiene núcleo, por lo que le falta la capacidad de división. Tampoco tiene mitocondrias, ni ribosomas, ni ADN o ARN. No obtiene energía del ciclo de Krebs, y no tiene un sistema de transporte de electrones para la fosforilación oxidativa. A pesar de estas deficiencias, el hematíe es una célula compleja y metabólicamente activa. La integridad del hematíe depende de la interacción de 3 unidades celulares que lo capacitan para realizar su función primaria de transporte de oxígeno y CO₂.

Estas tres unidades celulares son la hemoglobina, la membrana eritrocitaria y los elementos solubles intracelulares (enzimas, coenzimas y substratos del metabolismo de la glucosa). La alteración de una de estas unidades celulares da lugar a alteraciones en las otras dos, dando como resultado un acortamiento de la vida media eritrocitaria (hemólisis).⁸

IV.1.1. Propiedades de las hemoglobinopatías humanas.

IV.1.1.1. Estructura de la hemoglobina.

Cada molécula de hemoglobina (Hb) está formada por cuatro subunidades proteicas denominadas globinas y 4 grupos hemo. Las subunidades proteicas al unirse entre sí forman una estructura globular en la que se disponen unas cavidades donde se alojan los grupos hemo. En su región central, las 4 cadenas delimitan un espacio para el 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG) metabolito derivado de la glucólisis anaerobia que favorece liberación de oxígeno. El grupo hemo es una porfirina que posee un átomo de hierro en estado reducido, de las seis valencias de coordinación que posee, una se une a la globina y otra se fija reversiblemente al oxígeno.⁹

La unión del oxígeno al grupo hemo sólo es posible cuando el hierro se halla en forma reducida (Fe⁺⁺) y cuando se oxida (Fe⁺⁺⁺), la hemoglobina se transforma en metahemoglobina que no puede fijar el oxígeno, careciendo, por lo tanto, de función

respiratoria. Cada cadena de globina envuelve entre sus pliegues un solo anillo hemo, que consiste en un anillo protoporfirina IX, que forma un complejo con un único átomo de hierro en estado ferroso, colocado en una disposición óptima para permitir la unión reversible del oxígeno. Cada fracción hemo puede unir una única molécula de oxígeno, y por lo tanto cada molécula de hemoglobina puede transportar hasta cuatro moléculas de oxígeno.

Las secuencias de aminoácidos de las diferentes globinas poseen un grado elevado de homología entre sí. Cada una tiene una estructura secundaria muy helicoidal. Sus estructuras terciarias globulares hacen que las superficies externas tengan abundantes aminoácidos polares (hidrófilos) que facilitan la solubilidad, y que el interior esté revestido de grupos no polares, que forman una «bolsa» hidrófoba en la que se inserta el hemo. La naturaleza de las cadenas globínicas determina diferentes tipos de hemoglobinas, siendo la llamada hemoglobina A (Hb A) la predominante en el individuo adulto normal.⁹

La HbA constituye aproximadamente el 98 por ciento de la totalidad del contenido hemoglobínico eritrocitario y está formada por dos cadenas α y dos cadenas β ($\alpha_2\beta_2$) que al unirse entre sí adoptan una configuración espacial globular, necesaria para el desarrollo de la función respiratoria. El 2 por ciento restante está compuesto por la hemoglobina A2 (HbA2) formada por 2 cadenas α y dos cadenas δ ($\alpha_2\delta_2$) y hemoglobina fetal (HbF) formada por 2 cadenas α y dos cadenas γ ($\alpha_2\gamma_2$). Durante el desarrollo embrionario y fetal existen cuatro hemoglobinas principales: Hb Gower-1; Hb Gower-2; Hb Portland y Hb F. Después del 2º mes de gestación, las dos hemoglobinas Gower desaparecen en condiciones normales.

La Hb Portland puede prolongar su presencia hasta el nacimiento aunque en cantidades minúsculas. No así la Hb F, que representa alrededor del 80 por ciento del contenido hemoglobínico de los hematíes del recién nacido, correspondiendo el resto a Hb A. El declive en la síntesis de Hb F es rápido en condiciones normales, de tal forma que a los seis meses de vida sólo se detecta un 5 por ciento de esta hemoglobina en el niño. Sin embargo, existen fluctuaciones importantes según los grupos étnicos. En lo que se refiere a la Hb A, su síntesis comienza en edades tempranas de la vida fetal (segundo mes) y su progresión es rápida una vez que se

ha producido el parto. La Hb A2, comienza a sintetizarse en el tercer trimestre del embarazo y está presente en cantidades apenas perceptibles en el momento del nacimiento. Se puede concluir que hacia la 40° semana de vida extrauterina, el niño presenta ya los porcentajes hemoglobínicos propios del adulto.⁹

IV.1.2. Función de la hemoglobina.

Para mantener el transporte de oxígeno, la hemoglobina se tiene que unir de forma eficaz al O₂, a la presión parcial de oxígeno (PO₂) del alveolo, retenerlo y liberarlo a los tejidos a la PO₂ de los lechos capilares tisulares. La adquisición y liberación de oxígeno en un espectro relativamente estrecho de presiones de oxígeno depende de una propiedad inherente de la disposición tetramérica de las subunidades de hemo y de globina en el seno de la molécula de hemoglobina, con se conoce como cooperatividad o interacción hemo-hemo. A presiones de oxígeno bajas, el tetrámero de hemoglobina está completamente desoxigenado. El oxígeno empieza a unirse lentamente a medida que aumenta la presión de O₂. Sin embargo, en cuanto algo de oxígeno se ha unido al tetrámero, tiene lugar un rápido aumento de la pendiente de la curva.¹⁰

Así, las moléculas de hemoglobina que han unido parte de oxígeno aumentan su afinidad por el mismo, acelerando mucho su capacidad de combinarse con más oxígeno. Esta curva de equilibrio del oxígeno en forma de S, a lo largo de la cual se pueden producir grandes cargas y descargas de oxígeno en un espectro estrecho de presiones de oxígeno, tiene más utilidad fisiológica que la curva hiperbólica de alta afinidad de los monómeros individuales. Varios factores modulan la afinidad por el oxígeno.

El efecto Bohr procede de las acciones estabilizadoras de los protones sobre la desoxihemoglobina, que se une a los protones con más facilidad que la oxihemoglobina porque es un ácido más débil. Por tanto, la hemoglobina tiene una menor afinidad por el oxígeno a un pH bajo, facilitando su suministro a los tejidos. La principal molécula pequeña que modifica la afinidad por el oxígeno en los seres humanos es el 2-3 bifosfoglicerato (2,3 BPG, anteriormente denominado 2,3 DPG),

que reduce la afinidad por el oxígeno cuando se une a la hemoglobina. La Hb A tiene una afinidad razonablemente alta por el 2,3 BPG.

La HbF no une al 2,3 BPG, de forma que su afinidad por el oxígeno in vivo tiende a ser más elevada. La hemoglobina se puede ligar también reversiblemente al óxido nítrico, con lo que contribuye al tono vascular. Para entender las hemoglobinopatías, basta comprender que el transporte adecuado de oxígeno depende de la estructura tetramérica de las proteínas, de la disposición adecuada de los aminoácidos con carga, y de la interacción con sustancias de bajo peso molecular como los protones y el 2,3 BPG.¹⁰

IV.1.3. Genética y biosíntesis de la hemoglobina humana.

Las hemoglobinas humanas están codificadas en dos agrupamientos de genes estrechamente ligados: los genes de globina similar a α están en el cromosoma 16, y los genes similares a β en el cromosoma 11. Cada gen está flanqueado por importantes secuencias reguladoras. Inmediatamente hacia arriba están los elementos promotores típicos necesarios para el ensamblaje del complejo iniciador de la transcripción. Los elementos de la región de control del locus (LCR, locus control región) localizados lejos hacia arriba parecen controlar el nivel global de expresión de cada agrupamiento. El mecanismo molecular de las hemoglobinopatías congénitas puede obedecer a tres tipos de mutaciones:¹¹

1. Sustitución, pérdida o adición de bases nitrogenadas.
2. Deleción, total o parcial, de genes de globina.
3. Entrecruzamiento no homólogo de material genético durante la meiosis.

La sustitución de una o varias bases nitrogenadas puede afectar a regiones codificadoras (exones) o no codificadoras (intrones) del gen de la globina. En el primer caso existe síntesis normal de una hemoglobina anómala (hemoglobinopatía estructural) y en el segundo, síntesis alterada de una hemoglobina normal (talasemia). Cuando la hemoglobinopatía estructural se acompaña de una disminución de la síntesis se denomina hemoglobinopatía talasémica. La sustitución de una única base nitrogenada por otra se conoce como mutación puntiforme y constituye el mecanismo molecular más frecuente de las hemoglobinopatías

estructurales y de un elevado número de talasemias. Así de las aproximadamente 500 hemoglobinopatías estructurales descritas unas 430 obedecen a una mutación puntiforme.¹¹

IV.1.4. Clasificación de las hemoglobinopatías.

IV.1.4.1. Estructurales.

- Disminución solubilidad ej (HbS; HbC; HbO-Arab; HbD-Punjab; HbI)
- Disminución estabilidad con precipitación intraeritrocitaria de Hb (Hb inestable).
Ejemplo: Hb-Köln; HbZurich; Hb-Fannin-Lubbock
- Alteración función afinidad Hb por O₂. (Hb funcionales) o por transformación.¹²
Ejemplo: Aumentada (Hb-Chesapeake)
Disminuida (Hb-Kansas)
Metahemoglobinas
(HbM-Boston, HbM-Iwate; HbM-Saskatoon)

IV.1.4.2. Talasemias. Biosíntesis deficiente de las cadenas de globina:

- Talasemias α .
- Talasemias β .
- Resto de talasemias.

IV.1.4.3. hemoglobina talasémicas.

Hb estructuralmente anormal asociada con la herencia de un fenotipo talasémico:

- S-Talasemia
- D-Talasemia
- C-Talasemia

IV.1.5. Epidemiología de las hemoglobinopatías.

Las hemoglobinopatías son especialmente frecuentes en las zonas geográficas en las que el paludismo es endémico. Se supone que esta acumulación de las hemoglobinopatías refleja una ventaja selectiva de supervivencia para los eritrocitos anómalos, que probablemente ofrecen un entorno menos hospitalario a las fases

intraeritocitarias del ciclo vital del parásito. Los niños muy pequeños con alfa-talasemia son más susceptibles a la infección por *Plasmodium vivax*, un parásito no letal. La talasemia podría favorecer una «vacunación» natural contra la infección por *P. falciparum*, de mortalidad mayor. Las talasemias son los trastornos genéticos más comunes en el mundo, y afectan a casi 200 millones de personas. Aproximadamente el 15 por ciento de los negros americanos son portadores silentes de una α talasemia; el rasgo α talasémico (menor) se da en el 3 por ciento de los negros norteamericanos y en el 1 al 15 por ciento de las personas de ascendencia mediterránea.¹³

La incidencia de β talasemia es del 10 al 15 por ciento en las personas de origen mediterráneo y del sudeste asiático, y del 0.8 por ciento en los negros norteamericanos. El número de casos graves de talasemia en los Estados Unidos es de unos 1.000. La anemia drepanocítica es la hemoglobinopatía estructural más frecuente y su forma heterocigota se da en el 8 por ciento de los negros norteamericanos y en forma homocigota en 1 de cada 400. Entre el 2 y el 3 por ciento de los negros norteamericanos son portadores de un alelo de hemoglobina C.¹³

IV.1.6. Metodología.

Para el análisis sistemático de la hemoglobina se emplean técnicas electroforéticas. La electroforesis a pH de 8,6 sobre membranas de acetato de celulosa es una prueba simple, barata y fiable para la detección sistemática inicial. Las hemoglobinas S, G y D tienen la misma movilidad a pH 8,6. A menudo se utiliza la electroforesis en gel de agar a pH 6,1 con amortiguador de citrato porque detectan variantes diferentes (la migración de S es diferente de la de G y D). La comparación de los resultados obtenidos con cada procedimiento suele permitir un diagnóstico inequívoco pero algunas variantes importantes son silentes desde el punto de vista electroforético.¹⁴

Estas hemoglobinas mutantes se suelen caracterizar por técnicas más especializadas como el enfoque isoeléctrico, la cromatografía líquida de alta presión o ambas. Con frecuencia se requiere la cuantificación del perfil de hemoglobina. La

Hb A2 a menudo esta elevada en el rasgo de β -talasemia y deprimida la ferropenia. También se necesita la cuantificación de cada hemoglobina para caracterizar el rasgo de drepanocítico, los síndromes de talasemia o la enfermedad por hemoglobina SC, y para el seguimiento del progreso de la exanguinotransfusión para reducir el porcentaje de Hb S circulante.

En la mayoría de los laboratorios, solo se realiza la cuantificación si se solicita de forma específica. Como algunas variantes pueden migrar con la Hb A o la Hb S (hemoglobina falciforme), la valoración electroforética debe considerarse siempre incompleta a menos que se realicen también pruebas funcionales de falciformación de la hemoglobina, solubilidad o afinidad por el oxígeno, según este indicado por la presentación clínica. La mejor prueba de falciformación implica medir el grado en que la hemoglobina se vuelve insoluble, o en forma de gel, cuando se desoxigena (es decir, prueba de solubilidad de falciformación).¹⁴

Las hemoglobinas inestables se detectan por su precipitación en isopropanol o después de calentar a 50° C. las variantes de alta afinidad y de baja afinidad por el O₂ se detectan cuantificando la presión parcial de O₂ a la que la muestra de hemoglobina se satura al 50 por ciento con oxígeno (prueba P50). En la mayoría de los laboratorios clínicos se suelen poder obtener de urgencia pruebas directas de los porcentajes de carboxihemoglobina y metahemoglobina, empleando técnicas espectrofotométricas.

A través de varios laboratorios de investigación de todo el mundo se puede obtener la caracterización completa, que comprende la secuencia de aminoácidos o la clonación y secuenciación de los genes. Con el advenimiento de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), la hibridación de oligonucleótidos específicos de alelo, y la secuenciación automatizada del ADN, se ha hecho posible identificar las mutaciones del gen de la globina en pocos días.

La mejor forma de establecer el diagnóstico es identificando unos antecedentes característicos, mediante exploración física, morfología del frotis de sangre periférica y anomalías del hemograma completo (por ejemplo la profunda micocitosis con mínima anemia en el rasgo talasémico). La evaluación analítica identifica a la hemoglobinopatía concreta que se sospecha por la clínica.¹⁴

IV.1.7. Diagnóstico de laboratorio.

Las técnicas empleadas en el estudio de las hemoglobinas son muy diversas y van desde la simple observación de la morfología eritrocitaria al análisis genético mediante técnicas de biología molecular. En la práctica clínica, las más útiles son las que permiten detectar la presencia de hemoglobinopatía, dejando para laboratorios especializados, todos aquellos procedimientos encaminados a identificar la mutación, especialmente en el caso de hemoglobinopatías estructurales y talasemias. Estas técnicas pueden resumirse en las siguientes:

1. Electroforesis de hemoglobinas con diferentes soportes y valores de pH.
2. Cuantificación de las fracciones HbA₂ y HbF.
3. Pruebas de solubilidad hemoglobínica y falciformación.
4. Estudio de la estabilidad molecular de la hemoglobina.
5. Estudio de la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno.
6. Escrutinio de mutaciones mediante PCR.¹⁵

En las hemoglobinopatías estructurales el método diagnóstico de elección es la electroforesis de hemoglobinas a diferentes valores de pH. Entre ellas la más empleada en la práctica clínica es la electroforesis de zona a pH alcalino. La interpretación de las imágenes electroforéticas es muy simple pero puede venir dificultada si un individuo es a la vez portador de otra hemoglobinopatía estructural o de talasemia.

En principio, la codominancia explica el que un individuo heterocigoto exprese junto a la hemoglobina normal la fracción mutada. No obstante y debido a que el ser humano posee dos genes β y cuatro α , si la mutación afecta al gen β se observa un 50 por ciento, aproximadamente, de fracción normal y patológica mientras que si se halla afectado un solo gen α existirá un 80 por ciento de HbA normal y únicamente un 25 por ciento de hemoglobina patológica. Esto sólo deja de cumplirse en las hemoglobinas inestables donde la concentración de la fracción patológica es inferior a la esperada debido a la propia inestabilidad molecular. En la anemia falciforme, los individuos homocigotos (HbSS), presentan una fracción de hemoglobina mayoritaria que migra algo por detrás de la HbF y ausencia total de HbA mientras que en los

heterocigotos (HbAS) se aprecian dos fracciones hemoglobínicas de intensidad similar y un moderado aumento de HbF.¹⁵

En las hemoglobinopatías estructurales la HbA₂ es siempre normal pero puede hallarse aumentada si coexiste un gen talasémico. Cuando coexisten dos hemoglobinopatías (por ejemplo, la asociación HbSC) la electroforesis permite diferenciar claramente las dos fracciones de HbS y HbC, pero cuando se asocia un gen talasémico la interpretación de la electroforesis puede ser algo más difícil. Un ejemplo de ello es la asociación de HbS y β talasemia. En este caso, cuando se trata de una HbS β + talasemia existe un claro predominio de la HbS (70% a 90%) sobre la HbA normal (10% a 30%), patrón bien diferente de la drepanocitosis heterocigota (HbAS) caracterizada por un moderado predominio de la fracción HbA normal (50%-60%) sobre la HbS (30%-40%).

En caso de HbS β 0 talasemia y HbS α talasemia el patrón electroforético es idéntico al de la drepanocitosis homocigota (HbSS) pero se diferencian de ésta por el aumento de la HbA₂ y la disminución del VCM. En la drepanocitosis, el análisis electroforético de hemoglobinas puede complementarse con la prueba de la solubilidad y la de la falciformación o inducción in vitro de drepanocitosis mediante un agente reductor (metabisulfito o ditionito sódico al 2%).¹⁵

IV.1.8. Hemoglobinopatías estructurales.

Reciben este nombre las alteraciones de la molécula de Hb debidas a la sustitución de un aminoácido en una de las cadenas de globina. La base genética de las hemoglobinopatías es una mutación en el DNA. Desde la descripción efectuada por HERRICK de la Hb anómala que descubrió en un estudiante de Jamaica, alteración que se conoce con el nombre de drepanocitosis, el número de hemoglobinopatías no ha hecho más que aumentar. Inicialmente se identificaron con una letra (Hb S, Hb C, Hb D, etc.) pero el alfabeto se agotó enseguida, por lo que cada nueva hemoglobinopatía se identificó por el nombre de la ciudad en que fue descubierta.¹⁶

En la actualidad se conocen más de 400 hemoglobinopatías, aunque no todas producen problemas clínicos. Las hemoglobinopatías por afectación de la cadena

beta son algo más frecuentes que las de la alfa. Dependiendo de la situación más o menos periférica del aminoácido sustituido en relación con la conformación de la molécula de Hb, ésta puede sufrir o no cambios que afecten su movilidad electroforética, su afinidad por el oxígeno, su estabilidad química o la capacidad para mantener el hierro en estado reducido. Así, las hemoglobinopatías pueden clasificarse en:

1. Hemoglobinas con alteración de su movilidad electroforética (Hb S, Hb C, Hb J, Hb D, Hb E).
2. Hemoglobinas con alteración de la estabilidad (Hb Köln entre otras).
3. Hemoglobinas con aumento de la afinidad por el oxígeno.
4. Hemoglobinas que no consiguen mantener el hierro en estado reducido.¹⁶

Las alteraciones clínicas que producen las hemoglobinopatías pueden diferir enormemente. Así, las que alteran la movilidad electroforética de la Hb pueden ser asintomáticas o producir graves alteraciones, como es el caso de la hemoglobinopatía S homocigota. Cuando el cambio de aminoácido afecta la estabilidad de la molécula de Hb aparecen cuadros de anemia hemolítica crónica, exacerbada por la ingestión de algunos medicamentos o infecciones. Una Hb con un aumento de su afinidad por el oxígeno producirá cianosis en varios miembros de una misma familia.

Las metahemoglobinas hereditarias provocan cianosis familiar. Las hemoglobinas estructurales son el resultado de mutaciones al nivel de alguno de los genes que codifican la síntesis de una determinada cadena globínica. Se consideran hemoglobinopatías solo aquellas mutaciones que afectan regiones esenciales de la molécula y que, por tanto, poseen expresividad clínica.

En general las mutaciones de aminoácidos situadas en la superficie de la molécula solo producen modificaciones de la carga eléctrica, mientras que los aminoácidos internos ocasionan, casi siempre, una importante alteración estructural y funcional de la hemoglobina y su repercusión clínica suele ser mayor: anemia hemolítica (hemoglobinas inestables), poliglobulia (hemoglobinas con alteración de su afinidad por el oxígeno) o cianosis (hemoglobinas M).¹⁶

IV.1.8.1. Clasificación clínica.

- Variantes por mutación superficial.
- Síndromes drepanocíticos.
 - a) Rasgo drepanocítico (AS).
 - b) Anemia drepanocítica (SS.)
 - c) Dobles estados heterocigotos (SC)(SD), (S- β -talasemia).
- Variantes de Hb inestable (anemia hemolítica congénita con cuerpos de Heinz).
- Variantes de Hb con elevada afinidad por el oxígeno (eritrocitosis familiar).
- Hemoglobinas M (cianosis familiar).

Los síndromes drepanocíticos sólo dan clínica en el estado homocigoto o doble estado heterocigoto. Por el contrario, las variantes inestables, las de alta afinidad por el oxígeno y las hemoglobinas M solo se encuentran en estado heterocigoto.¹⁷

IV.1.8.2. Hemoglobinopatía S (drepanocitosis o anemia de células falciformes).

Constituye la hemoglobinopatía más frecuente en el mundo. En su forma heterocigota afecta al 8 por ciento de la población negra de los Estados Unidos y al 25 por ciento de la población negra africana, aunque también puede encontrarse con mucha menor frecuencia en el sur de España, Italia y Grecia, en puntos del Magreb y la península Arábiga y en algunas zonas del subcontinente indio. La base química de la drepanocitosis es la sustitución del ácido glutámico de la posición 6 de la cadena beta de globina por valina. Este simple cambio es capaz de inducir una profunda alteración de la cadena de globina, que polimeriza a baja tensión de oxígeno, formándose largas fibras de Hb que distorsionan totalmente la estructura del hematíe, el cual adopta forma de hoz. Estos hematíes falciformes aumentan la viscosidad sanguínea y bloquean la circulación capilar en diferentes áreas del organismo, produciendo microinfartos.

El estado heterocigoto para la drepanocitosis parece conferir cierta protección frente a la malaria, motivo por el cual el gen puede haber persistido a lo largo del tiempo. El diagnóstico de hemoglobinopatía S en estado homocigoto o heterocigoto se basa en la identificación de la Hb S en la electroforesis o isoelectroenfoque de Hb. Existen, sin embargo, otras técnicas más sencillas que permiten sospechar la

existencia de una Hb S, como son la inducción de la falciformación (observación en fresco de una gota de sangre entre cubre y portaobjetos) o el estudio de la solubilidad de la Hb en un tampón fosfato (la Hb S es insoluble; prueba de Itano). Las manifestaciones clínicas varían según el paciente sea heterocigoto u homocigoto para la Hb S.¹⁷

IV.1.8.3. Enfermedad homocigota (anemia de células falciformes).

El curso clínico de la enfermedad se caracteriza por una anemia crónica con episodios intercalados de crisis hemolíticas. En ausencia de estas crisis, la sintomatología anémica es relativamente escasa en relación con las cifras de Hb, ya que la Hb S tiene menor afinidad por el oxígeno, y la curva de disociación de la Hb se desplaza hacia la derecha. La gravedad del cuadro clínico depende en parte de la concentración de Hb fetal (Hb F), ya que cuanto mayor sea ésta menor será la posibilidad de que el hematíe experimente alteraciones irreversibles de su forma y función. La mayoría de los pacientes sufren trastornos constitucionales (retraso de crecimiento), y las manifestaciones clínicas son consecuencia de las crisis vasoclusivas producidas por la obstrucción del sistema vascular por agregados de hematíes.¹⁸

Estas crisis suelen estar desencadenadas por infecciones bacterianas o víricas, deshidratación, desoxigenación o frío y se acompañan de dolor abdominal inespecífico o que simula una apendicitis o un cólico biliar, dolor articular, pleurítico u óseo. Los fenómenos oclusivos de la circulación cerebral u ósea son los más graves, ya que pueden producir convulsiones, déficit neurológicos graves e incluso coma; los que ocurren en los huesos favorecen la aparición de áreas de infarto, sobre todo en las vértebras y necrosis aséptica de la cabeza de fémur. Es relativamente frecuente la osteomielitis por *Salmonella*.

Las manifestaciones viscerales pueden afectar prácticamente todos los órganos y sistemas. Son frecuentes la insuficiencia cardíaca (aunque el infarto de miocardio no es común), la formación de cálculos biliares y de infartos hepáticos que pueden abscesificarse, los infartos de la médula y las papilas renales (hematuria, hipostenuria). También pueden producirse infartos de la microcirculación del ojo. Las

alteraciones circulatorias cutáneas favorecen la aparición de úlceras crónicas, sobre todo en los tobillos. Debe tenerse en cuenta la posibilidad de que un paciente con drepanocitosis sufra, además, un déficit de G-6-PD. Una de las complicaciones más graves de la drepanocitosis la constituyen las crisis aplásicas, que pueden deberse a una infección por parvovirus B19 o a un déficit de folatos.

El tratamiento se dirige a la prevención de las crisis, evitando las infecciones, la deshidratación, la estasis circulatoria y el frío. Deben administrarse suplementos de ácido fólico. La oxigenoterapia no mejora el cuadro clínico. En cambio, los fármacos que aumentan la síntesis de Hb F, como la hidroxiurea, parecen tener un papel en el tratamiento de fondo de la drepanocitosis.¹⁸

Rasgo drepanocítico.

El rasgo drepanocítico (AS) es una anomalía que raras veces produce sintomatología o alteraciones del hemograma, a menos que las condiciones ambientales sean extremas (hipoxia, deshidratación). La alteración clínica más frecuente es la renal, por lo que muchos portadores de Hb AS tienen hipostenuria o hematuria indolora. Se han descrito algunos casos de pacientes con rasgo drepanocítico que han sufrido un episodio de rabdomiólisis tras el ejercicio intenso. En el rasgo drepanocítico la Hb S representa el 45-50 por ciento de la cifra total de Hb. Puede ponerse de manifiesto con las pruebas de solubilidad, de inducción de la falciformación y con la electroforesis de Hb. El rasgo drepanocítico no requiere tratamiento.¹⁸

Doble heterocigoto Hb S Hb C (SC).

La hemoglobinopatía SC produce un cuadro clínico menos grave que el de la hemoglobinopatía SS. El crecimiento y el desarrollo sexual son normales, la anemia es leve y las crisis vasoclusivas escasas. Suele palpase esplenomegalia de pequeño tamaño. Sin embargo, la afectación retiniana es más grave que en la hemoglobinopatía SS. Las lesiones más características son la retinopatía proliferativa y las hemorragias en el vítreo. También son más frecuentes los accidentes trombóticos.

Hb S-beta talasemia.

La combinación Hb S-betatalasemia produce un cuadro clínico de inferior o igual gravedad al de la drepanocitosis. Esta anomalía es particularmente frecuente en Sicilia.¹⁸

IV.1.8.4. Hemoglobinopatía C.

La Hb C se caracteriza por la sustitución del ácido glutámico de la posición 6 de la cadena beta por lisina. Es una hemoglobinopatía propia del África occidental, pero puede encontrarse con cierta frecuencia en España. El estado homocigoto (CC) se caracteriza por una ligera anemia hemolítica crónica con esplenomegalia. El estado heterocigoto (AC) no produce trastorno alguno. Aunque la Hb C tiende a cristalizar en condiciones de hipoxia, no produce crisis vasoclusivas como las de la Hb S. La morfología eritrocitaria se caracteriza por la aparición de dianocitos. La presencia de Hb C interfiere en la determinación por cromatografía en columna de la Hb A (cuyo aumento es característico de la betatalasemia heterocigota).¹⁹

IV.1.8.5. Otras hemoglobinopatías

La Hb D no produce trastorno alguno en estado heterocigoto. El estado homocigoto, muy infrecuente, produce una discreta anemia hemolítica. La movilidad electroforética de la Hb D es la misma que la de la Hb S. La Hb E es muy frecuente en el sudeste asiático. El estado homocigoto no produce alteraciones clínicas, pero el hemograma es semejante al de las talasemias. El estado heterocigoto provoca sólo microcitosis discreta.

IV.1.8.6. Hemoglobinas inestables.

Cuando ocurre un cambio de aminoácidos cerca de la cavidad del hemo en la zona de unión globina-hemo, pueden producirse alteraciones que conducen a la desnaturalización y precipitación de las cadenas de globina. Los hematíes se destruyen básicamente en el bazo. El cuadro clínico es el de una anemia hemolítica crónica congénita. La tinción con colorantes supravitales, da a los hematíes un aspecto característico, por lo que estas anemias se denominaban antiguamente

anemias hemolíticas con cuerpos de Heinz positivos. Se conocen actualmente más de 100 Hb inestables.²⁰

El cuadro clínico puede ser muy variable, desde anemias hemolíticas neonatales hasta la ausencia de manifestaciones hematológicas, pasando por cuadros de anemia hemolítica crónica candidatos a la esplenectomía. El principal desencadenante de las crisis hemolíticas sobreañadidas a la hemólisis crónica son los episodios febriles y, con menor frecuencia, la ingesta de medicamentos (principalmente sulfamidas). El diagnóstico de hemoglobinopatía debe sospecharse ante una hemólisis crónica de carácter familiar, desencadenada o agravada por las infecciones, estados febriles o medicamentos (cuadro similar al de algunos déficit enzimáticos).

La electroforesis de Hb puede poner de manifiesto una banda de movilidad anómala; la tinción supravital demostrará la presencia de cuerpos de Heinz; la inestabilidad de la molécula de Hb puede evidenciarse con la precipitación por calor o con isopropanol. El tratamiento depende de la gravedad del cuadro clínico. A veces es necesaria la esplenectomía, pero la mayoría de los pacientes tienen una anemia leve que requiere sólo suplementos de ácido fólico. Deben evitarse los medicamentos con capacidad oxidante.²⁰

IV.1.8.7. Hemoglobinopatías con aumento de la afinidad por el oxígeno.

Algunas mutaciones en la molécula de Hb pueden originar cambios que se traducen en una mayor afinidad por el oxígeno, que no se liberará de forma óptima en condiciones de hipoxia tisular. Como consecuencia, se produce un aumento de la síntesis de eritropoyetina y eritrocitosis secundaria. Rara vez el aumento de número de hematíes ocasiona trastornos y la única manifestación analítica de estas hemoglobinopatías es un aumento del hematocrito, que puede observarse en varios miembros de la misma familia.²¹

En algunos casos la carga eléctrica de la molécula de Hb se altera y aparece una banda anómala en electroforesis. El estudio de la curva de disociación de la Hb del oxígeno revelará la anomalía. Los portadores de estas hemoglobinopatías no

requieren tratamiento, aunque es aconsejable mantener el hematocrito por debajo de 0,55 L/L con flebotomías.

IV.1.8.8. Metahemoglobinas hereditarias.

El hierro de la molécula de Hb se encuentra en estado ferroso (Fe 2+) y, en condiciones normales, menos del 1 por ciento se halla oxidado. Este hierro férrico es reducido de nuevo a ferroso mediante el sistema diaforasa-citocromo b 5. Algunas mutaciones genéticas son capaces de inducir cambios en la molécula de Hb. Hasta el momento se han descrito cinco moléculas de estas Hb, denominadas hemoglobinas M. La única alteración clínica que producen es cianosis en varios miembros de la misma familia. No requiere tratamiento.²¹

IV.1.8.9. Talasemias.

La Hb humana es una mezcla de tres subtipos: Hb A, que representa más del 90 por ciento de toda la Hb, Hb A, hasta el 3,5 por ciento, y Hb F, hasta el 1 por ciento en la edad adulta. La composición proteica de estos tres tipos de Hb varía. Así, la Hb A tiene dos cadenas alfa y dos beta, la Hb A posee dos cadenas alfa y dos delta, y la Hb F, dos cadenas alfa y dos gamma. Se denomina talasemias a las alteraciones de la molécula de Hb debidas a la falta de síntesis, total o parcial, de las cadenas de globina. Las talasemias (palabra que deriva del griego thalassa, mar) son frecuentes en el área mediterránea, en la población africana, el subcontinente indio y el sudeste asiático, distribución geográfica que se sobrepone algo a la de la drepanocitosis y del déficit de G-6-PD, por lo que es lógico pensar que estas alteraciones aparecieran como una forma de protección ante la malaria.²²

Cada tipo de talasemia recibe el nombre de la cadena que deja de sintetizarse: falta de síntesis de cadenas alfa o alfatalasemia, de cadenas beta o betatalasemia o falta de síntesis de más de una cadena, como la deltabetatalasemia. Su diagnóstico analítico puede ser ya evidente con el examen de un simple hemograma o bien requerir las técnicas de biología molecular. Los cuadros clínicos que producen las talasemias pueden oscilar entre la falta de signos y síntomas y la muerte intrauterina por hidropesía fetal.

IV.1.8.10. Alfa talasemias.

Las alfa talasemias son las alteraciones de la Hb debidas a la falta de síntesis, total o parcial, de cadenas alfa. Cada cromosoma 16 tiene dos pares de genes que rigen la síntesis de cadenas alfa, por lo que la dotación genética normal es aa/aa. El principal mecanismo por el que se producen las alfa talasemias es la delección o pérdida total de un gen. Las formas no delecionales son menos frecuentes y obedecen a mutaciones, alteraciones en la transcripción del RNA o producción de RNA anómalo. El fenotipo eritrocitario y la clínica dependerán de la gravedad de la alteración genética: la delección de un solo gen alfa (genotipo -a/aa) no se acompaña de alteraciones clínicas, mientras que la delección de los cuatro genes alfa provoca la muerte in útero. La delección más frecuente en España es la que afecta 3,7 kb de DNA, aunque también se pueden encontrar delecciones que afectan segmentos mucho más extensos de DNA.²³

Fisiopatología y cuadro clínico.

El exceso de cadenas beta produce, en el adulto, una molécula de Hb formada por tetrámeros de dichas cadenas, la Hb H, que es inestable e induce lisis de los hematíes. En el feto, que no sintetiza aún cadenas b, se producen tetrámeros de cadenas gamma, que tiene elevada afinidad por el oxígeno. Si la delección ha afectado un solo gen (alfa talasemia silente, 1-a-talasemia, genotipo -a/aa) no se produce alteración clínica alguna. La única manifestación del trastorno genético será un hemograma con una cifra de hematíes en la zona alta de la normalidad y un VCM normal o algo disminuido. La amplitud de distribución eritrocitaria (ADE) es normal. El rasgo talasémico, o 2-atalasemia, puede tener dos genotipos distintos (cis, o -/aa o trans, -a/-a), dependiendo de los genotipos de los progenitores.

Las manifestaciones clínicas son mínimas o nulas y en el hemograma aparece una anemia moderada con microcitosis y poliglobulia. La hiperferritinemia es infrecuente, por lo que la concentración elevada de ferritina debe hacer sospechar la presencia concomitante de una hepatopatía o de hemocromatosis. La prevalencia de estas dos formas de alfa talasemia en España se cifra en 0,02-0,5 por ciento. El

diagnóstico diferencial debe hacerse con la anemia ferropénica (en la que rara vez la cifra de hematíes es tan alta; la ADE suele ser superior a la normalidad) y con otros tipos de talasemia heterocigota (básicamente beta talasemia, en la que aumenta la HbA2, y la delta betatalasemia, en la que aumenta la Hb F). La delección de tres genes alfa (3-atalasemia, genotipo - /-a) produce la enfermedad por Hb H. Es frecuente en China e Indonesia y se han descrito también algunos casos en Italia y Sudamérica y en España. Cursan con un cuadro clínico de anemia hemolítica de intensidad moderada exacerbada por infecciones o por la ingesta de algunos medicamentos oxidantes, y moderada esplenomegalia.²³

La delección de los cuatro genes alfa (4-a -talasemia, hidropesía fetal por alfa talasemia) es incompatible con la vida. Produce en el feto un grave cuadro de hidropesía secundaria a la intensa anemia, con gran hepatosplenomegalia, que causa la muerte fetal al final del embarazo o pocas horas después del parto. No se ha descrito en España ni en Sudamérica.²³

Diagnóstico.

Ya se han indicado las características de los hemogramas de los portadores silentes y del rasgo alfa talasémico. El diagnóstico debe sospecharse ante un hemograma con microcitosis y cifra elevada de hematíes, que no se debe a ferropenia ni a otro tipo de talasemia heterocigota, y que puede encontrarse en varios miembros de la familia. La electroforesis de Hb es normal. La tinción supravital de los hematíes con azul de cresil brillante puede poner de manifiesto algunos hematíes con inclusiones hemoglobínicas de Hb H. El estudio de la síntesis de cadenas de globina pondrá de manifiesto el desequilibrio alfa/beta, con índices inferiores a 1. Sin embargo, la confirmación diagnóstica sólo puede efectuarse mediante el estudio del DNA, que revelará la delección genética en muchos casos.²⁴

A pesar de que tanto el portador silente como el rasgo talasémico son asintomáticos y no tienen trascendencia clínica, su diagnóstico es importante por dos motivos: para caracterizar microcitosis de etiología oscura (que normalmente se confunden y tratan como ferropenias) y para poder proporcionar un consejo genético. La enfermedad por Hb H sí da manifestaciones electroforéticas (banda

electroforética rápida de Hb H) y la tinción con azul de cresil brillante pone de manifiesto las inclusiones características de esta Hb en casi todos los hematíes.

Una variante talasémica relativamente frecuente en el sudeste asiático es la hemoglobina Constant Spring, que resulta de una elongación de la cadena alfa. El cuadro clínico que produce depende de la integridad de los otros genes alfa.

IV.1.8.11. Beta talasemias.

Las beta talasemias son el resultado de la falta de síntesis de las cadenas beta de globina. Los genes beta se encuentran en el cromosoma 11, junto con los genes delta y gamma (complejo genético no-alfa). Al contrario de lo que sucede en la alfa talasemia, la mayoría de los casos de beta talasemia se deben a mutaciones genéticas que afectan posteriormente al funcionalismo del RNA, formándose moléculas de RNA no funcionante, que se procesa de forma anómala o que se transcribe mal, aunque en algunos casos la alteración es una delección del gen. Se han descrito unas 100 mutaciones que tienen cierta tendencia al agrupamiento geográfico. Así, en el Mediterráneo la alteración más frecuente es la que afecta al codón 39.²⁵

La gran diversidad genética de las beta talasemias explica en parte su diversidad clínica y su expresión analítica. Algunas mutaciones tienen como consecuencia la ausencia total de síntesis de cadenas beta (b o), mientras que otras se traducen por una reducción de dicha síntesis. Desde el punto de vista de la fisiopatología, las beta talasemias difieren también de las alfa talasemias. El exceso de cadenas alfa, insolubles, precipita en el interior de los eritroblastos y se conjuga con diversas proteínas del citosol y de la membrana, lesionándolas. Por otra parte, la liberación del hierro intracelular origina la formación de radicales libres que dañan las proteínas y los lípidos de la membrana.

La vitamina D de la membrana disminuye, lo cual contribuye a una mayor desestructuración de proteínas y lípidos. La presencia de cadenas gamma «tampona» hasta cierto punto el exceso de cadenas alfa, ya que permitirá la formación de Hb F. Como consecuencia de estos procesos, se produce la muerte intramedular de un gran número de precursores de la serie roja (eritropoyesis

ineficaz) y la hemólisis periférica de los hematíes. Además, la hemoglobinización es defectuosa. Estos tres factores contribuyen a la aparición de la anemia característica de esta enfermedad. La importante eritropoyesis ineficaz y la hipoxia causan una gran expansión de la médula ósea, que se traduce en un aumento del díploe, que confiere al cráneo el aspecto típico en cepillo, y en la aparición de focos de eritropoyesis extramedular (hepatoesplénica y paravertebral). Estas alteraciones, características de la beta talasemia homocigota, se encuentran de forma mucho más atenuada en la beta talasemia heterocigota. A continuación se describirán las formas menor, mayor e intermedia de la enfermedad.²⁵

IV.1.8.12. Beta talasemia menor (Rasgo talasémico).

La beta talasemia es una alteración muy frecuente en España, como en todos los países ribereños del Mediterráneo. Es el resultado del estado heterocigoto para una mutación del gen beta. El hemograma se caracteriza por una cifra de hematíes elevada, microcitosis, una concentración de Hb normal o algo disminuida, (ADE) normal o algo elevada, hemoglobina corpuscular media (HCM) baja y aumento de la Hb A 2 (normal 3,5%). La Hb F puede también aumentar, hasta un 5 por ciento.²⁶

La presencia de anemia ligera, con Hb rara vez inferior a los 100 g/L, el aumento de la cifra de hematíes con VCM muy bajo, que puede llegar a ser inferior a los 60 fL, y la extensión de sangre periférica con dianocitos y punteado basófilo, deben sugerir el diagnóstico. Dependiendo del tipo de mutación genética, la cifra de reticulocitos puede ser más o menos elevada, indicando cierto grado de hemólisis, en cuyo caso se producirá también un descenso de la haptoglobina. Algunos simples cálculos matemáticos, realizados a partir de las cifras del hemograma, pueden predecir con gran precisión si una anemia microcítica es de origen ferropénico o talasémico. Uno de los más utilizados es el índice de ENGLAND-FRASER. La ferritina y la saturación de transferrina están, por lo general, elevadas y la protoporfirina eritrocitaria libre suele ser normal. Sin embargo, valores de ferritina muy elevados deben hacer sospechar una hepatopatía o una hemocromatosis heterocigota concomitantes. Por otra parte, la ferropenia puede enmascarar el diagnóstico de beta talasemia. En

estos casos, la corrección de la ferropenia permitirá revelar la verdadera naturaleza de la microcitosis.

Cuadro clínico.

La beta talasemia heterocigota es asintomática, aunque en la infancia, durante el embarazo o en el curso de infecciones o estados inflamatorios, el descenso de la Hb puede ser más acusado. En niños heterocigotos para la beta talasemia se han descrito hipofolatemias. Parece evidente que la beta talasemia heterocigota puede proteger de la enfermedad trombótica y la cardiopatía isquémica. Dada la prevalencia de la alteración heterocigota en España, lo más importante ante un paciente afecto de beta talasemia heterocigota es el estudio familiar y el consejo genético para evitar la beta talasemia mayor. La probabilidad de engendrar un hijo homocigoto es del 25 por ciento si ambos progenitores son heterocigotos.²⁶

IV.1.8.13. Beta talasemia mayor (anemia de Cooley).

La beta talasemia homocigota es probablemente la forma más grave de anemia hemolítica congénita. Dependiendo de las mutaciones genéticas se producirá una cantidad nula o muy escasa de cadenas beta, y un mayor o menor número de cadenas alfa libres, que precipitarán en el interior de los eritroblastos, desencadenando la cadena de sucesos descritos anteriormente. La presencia de cadenas gamma ayuda a neutralizar, en parte, el exceso de cadenas alfa.²⁷

Cuadro clínico.

Los niños afectados de beta talasemia mayor desarrollan la enfermedad a partir de los 4-5 meses de vida, cuando se produce el cambio normal de la síntesis de cadenas gamma por beta. Aparece entonces anemia intensa, con concentraciones de hemoglobina inferiores a los 80 g/L, microcítica y con eritroblastos en sangre periférica. El estudio electroforético pone de manifiesto que la mayor parte de la Hb es Hb F, con una pequeña cantidad de Hb A y un porcentaje variable de Hb A₂, dependiendo del tipo de mutaciones.

El estudio de la síntesis de cadenas de globina demostrará un marcado desequilibrio alfa/beta y las técnicas de análisis del DNA permitirán poner de manifiesto la alteración genética de cada alelo. El niño afecto de beta talasemia mayor no se desarrolla adecuadamente, y de manera paulatina aparecen las complicaciones derivadas de la eritropoyesis ineficaz y la hemólisis: aumento del díploe y de la esponjosa, que confieren una facies mongoloide característica y la imagen radiológica de cráneo en cepillo, eritropoyesis extramedular, con hepatoesplenomegalia que aumentará aún más el componente hemolítico de la enfermedad, y sobrecarga férrica, consecuencia en parte de la eritropoyesis ineficaz y en parte de las repetidas transfusiones necesarias para mantener unos hematocritos adecuados. La acumulación de hierro acaba afectando el organismo de forma generalizada, depositándose primero en el SMF y, posteriormente, en los parénquimas hepático, pancreático, cardíaco y de diferentes órganos endocrinos. Las infecciones bacterianas son también frecuentes, sobre todo durante la infancia. La muerte suele sobrevenir antes de los 30 años, fundamentalmente por insuficiencia cardíaca o arritmias.²⁷

Diagnóstico.

1. El perfil hematológico nos muestra una anemia, por lo general, intensa, microcítica e hipocroma.
2. Examen morfológico de la sangre: intensa anisopoiquilocitosis, con hipocromía acusada y abundante punteado basófilo. Es frecuente observar elementos inmaduros de la serie roja.
3. Los reticulocitos ligeramente aumentados, aunque nunca tanto como correspondería al grado de anemia y eritroblastosis medular. Ello es un reflejo de la intensa eritropoyesis ineficaz que invariablemente acompaña a esta enfermedad.
4. El examen de médula ósea: hiperplasia eritroblástica de predominio ortocromático.
5. La electroforesis de Hb evidencia un aumento de la Hb fetal que oscila entre el 60 y el 98 por ciento.

6. Estudio familiar: comprobando la existencia de beta talasemia menor en los padres.²⁷

Tratamiento.

El tratamiento básico del paciente afecto de beta talasemia mayor consiste en la transfusión periódica de sangre para mantener las cifras de Hb por encima de 120 g/L. La contrapartida es la aparición de hemosiderosis, que se intenta combatir con la administración subcutánea y prolongada de deferoxamina. Aunque de momento no existe un seguimiento suficientemente prolongado, algunos estudios preliminares indican que un régimen transfusional correcto complementado con el tratamiento quelante continuado puede permitir una prolongación significativa de la vida de estos pacientes. No se dispone por ahora de una alternativa a la deferoxamina.

En algunos pacientes puede aconsejarse la esplenectomía para reducir el hiperesplenismo y el aumento del volumen plasmático. Dado el componente de hemólisis crónica de esta anemia, deben administrarse suplementos de ácido fólico. Quizá la ingeniería genética pueda en un futuro llegar a implantar genes normales en los precursores eritroblásticos, pero, por el momento, el único tratamiento que puede resultar curativo es el trasplante de médula ósea, que tiene una tasa de éxitos del 80 por ciento. Los pacientes con menos alteraciones secundarias a la hemosiderosis son los que mejor toleran el procedimiento.²⁸

IV.1.8.14. Beta talasemia intermedia.

El término beta talasemia intermedia se utiliza para describir un síndrome talasémico de moderada intensidad, que condiciona la aparición de anemia, con Hb entre los 70 y los 100 g/L, y de alteraciones óseas y visceromegalias características de la talasemia mayor, pero de menor intensidad. Algunos autores restringen el término talasemia intermedia a los pacientes con anemia pero con una calidad de vida aceptable sin transfusiones. Desde el punto de vista genético la talasemia intermedia puede deberse a la herencia homocigota de formas relativamente benignas de beta + talasemia, a la herencia heterocigota de alguna mutación b o particularmente grave, a la coincidencia de una beta talasemia mayor con una alfa

talasemia, con lo cual se corrige el desequilibrio entre cadenas alfa y cadenas beta, al estado homocigoto para la delta beta talasemia o a una alteración beta homocigota pero contrarrestada por una síntesis relativamente alta de Hb F.²⁹

IV.1.8.15. Delta beta talasemia.

Este tipo de talasemia se caracteriza por un defecto en la síntesis tanto de cadenas beta como delta. Genéticamente se deben a amplias deleciones del cromosoma 11. En los homocigotos, la única Hb que se formará es la Hb F, mientras que en heterocigotos el estudio electroforético pondrá de manifiesto un aumento de la Hb F (hasta un 16-18%), pero las demás fracciones hemoglobínicas serán normales. Las manifestaciones clínicas del homocigoto suelen ser las de una talasemia intermedia, mientras que el estado heterocigoto no produce ninguna alteración clínica. La delta beta talasemia heterocigota es relativamente frecuente en la zona mediterránea de España, aunque menos que la beta talasemia. El hemograma de una delta beta talasemia heterocigota es superponible al de una beta talasemia heterocigota (aumento de los hematíes, Hb normal o algo disminuida, microcitosis), pero la ADE es mucho más alta que la de la beta talasemia.²⁹

V. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES.

Variable	Definición	Indicador	Escala
Nacionalidad	Nación, territorio en el que vive un grupo de personas pertenecientes a una misma comunidad.	Según el país.	Nominal
Procedencia	Lugar de que procede alguien.	Santo Domingo. Norte. Sur. Este.	Nominal
Antecedente patológico familiar.	Son historiales o informaciones de enfermedades tanto personales como familiares.	Si. No.	Nominal
Antecedente patológico Personal	Informaciones adquiridas sobre el padecimiento de hemoglobinopatía estructural.	Si. No.	Nominal
Patrón electroforético	Es la identificación de proteínas anómalas.	Patrón normal. Homocigoto SS. Heterocigoto AS. Heterocigoto SC. Heterocigoto AC. Otros.	Nominal

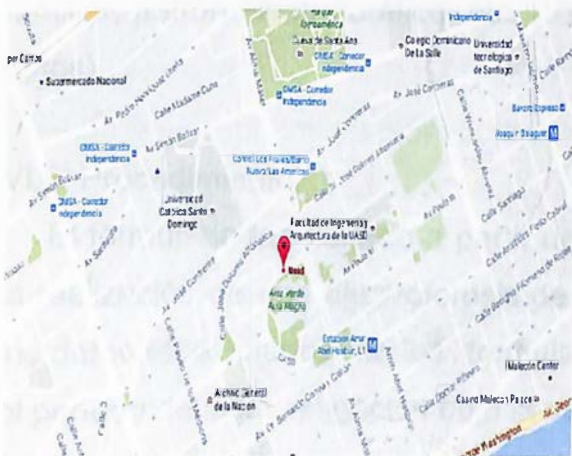
VI. DISEÑO METODOLÓGICO

VI.1. Tipo de estudio.

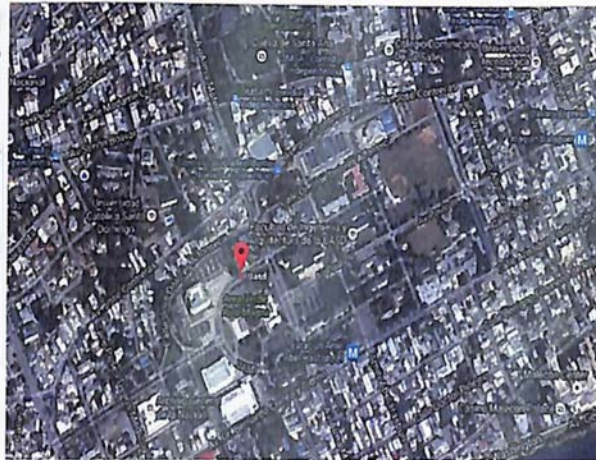
Se realizó un estudio descriptivo, prospectivo, para determinar la detección de hemoglobinopatías estructurales en estudiantes que cursan Hematología Médica en la Universidad Autónoma de Santo Domingo, semestre 2017-1. (Ver anexo IV.2.1. Cronograma).

VI.2. Demarcación geográfica.

El estudio se realizó en la Universidad Autónoma de Santo Domingo, ubicada en el Alma Mater, Santo Domingo, República Dominicana. Delimitado al Norte, por la Av. José Contreras; al Sur, por la Av. Dr. Bernardo Correa y Cidrón; al Este, por la Av. Santo Tomas de Aquino y al Oeste, por la Calle José Dolores Alfonseca. (Ver mapa cartográfico y vista aérea).



Mapa cartográfico



Vista aérea

VI.3. Universo.

Estuvo constituido por los estudiantes que cursan Hematología Médica en la Universidad Autónoma de Santo Domingo, semestre 2017-1.

VI.4. Muestra.

Estuvo constituido por los estudiantes de 5 secciones de hematología médica, que cursan Hematología Médica en la Universidad Autónoma de Santo Domingo, semestre 2017-1.

VI.5. Criterios de inclusión.

1. Estudiantes que estén cursando hematología médica.
2. Estudiantes que estén cursando el semestre 2017-1.

VI.6. Criterios de exclusión.

1. Estudiantes que retiraron la asignatura.
2. No dispuestos a participar.

VI.7. Instrumento de recolección de los datos.

Para la recolección de los datos se utilizó un formulario elaborado por la sustentante, la cual contiene 7 preguntas, 4 cerradas y 3 abiertas, donde se describe datos sociodemográficos: edad, sexo, nacionalidad; y datos de estudiantes con hemoglobinopatías estructurales tales como: antecedentes patológico personal y familiar, patrón electroforético, etc. (Ver anexo IV.2.2. Instrumento de recolección de datos).

VI.8. Procedimiento.

El formulario fue llenado a partir de la entrevista realizada a los estudiantes mas la realización de una electroforesis de hemoglobina capilar en un laboratorio clínico, los datos recolectados en los formularios serán llenados por la sustentante durante el período de la investigación bajo la supervisión de un asesor.

VI.9. Tabulación.

La información fue tabulada y computarizada e ilustrada en cuadros y gráficos para mejor interpretación y análisis de la misma utilizando medidas estadísticas apropiadas, tales como porcentajes.

VI.10. Análisis.

Se analizó por medio de frecuencias simples.

VI.11. Aspectos éticos.

El presente estudio fue ejecutado con apego a las normativas éticas internacionales, incluyendo los aspectos relevantes de la Declaración de Helsinki³⁰ y las pautas del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS).³¹ El protocolo de estudio y los instrumentos diseñados para el mismo serán sometidos a la revisión del Comité de Ética de la Universidad, a través de la Escuela de Medicina y de la coordinación de la Unidad de Investigación de la Universidad, así como a la Unidad de Enseñanza de la Universidad Autónoma de Santo Domingo, cuya aprobación será el requisito para el inicio del proceso de recopilación y verificación de datos.

Los mismos fueron manejados con suma cautela, e introducidos en las bases de datos creadas con esta información y protegidas por clave asignada y manejada únicamente por la investigadora. Todos los informantes identificados durante esta etapa serán abordados de manera personal con el fin de obtener su permiso para ser contactadas en las etapas subsecuentes del estudio.

Todos los datos recopilados en este estudio fueron manejados con el estricto apego a la confidencialidad. A la vez, la identidad de los/as contenida en los estudiantes fue protegida en todo momento, manejándose los datos que potencialmente puedan identificar a cada persona de manera desvinculada del resto de la información proporcionada contenida en el instrumento.

Finalmente, toda información incluida en el texto del presente anteproyecto, tomada en otros autores, fue justificada por su llamada correspondiente.

VII. RESULTADOS.

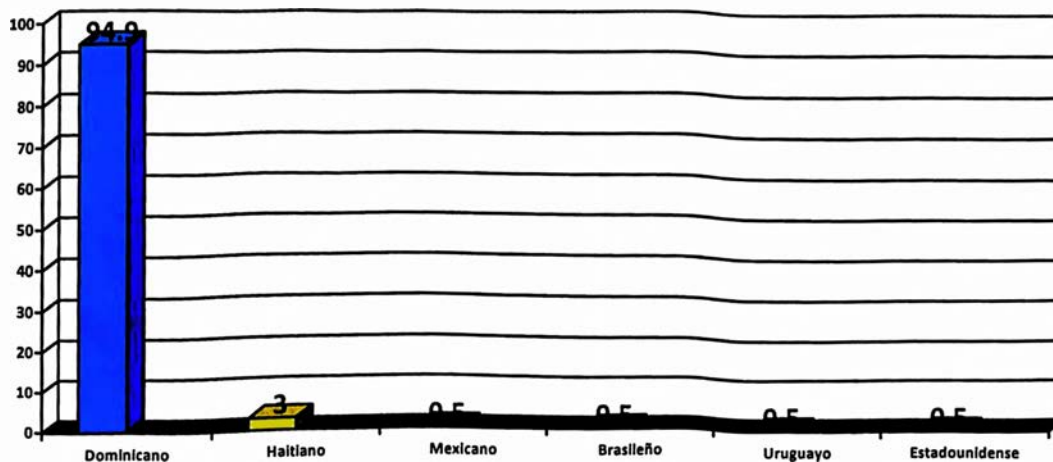
Siguiendo los objetivos específicos tras detectar hemoglobinopatías estructuras en estudiantes que cursan hematología médica en la Universidad Autónoma de Santo Domingo, semestre 2017-1, se determinó el objetivo No. 1. Nacionalidad de los estudiantes, como lo expresa el cuadro No. 1 y gráfico 1.

Nacionalidad	Frecuencia	%
Dominicano	188	94.9
Haitiano	6	3.0
Mexicano	1	0.5
Brasileño	1	0.5
Uruguayo	1	0.5
Estadounidense	1	0.5
Total	198	100.0

Fuente: Entrevista aplicada a los estudiantes.

El 94.9 por ciento su nacionalidad es dominicano, el 3.0 por ciento haitiano, el 0.5 por ciento mexicano, el 0.5 por ciento brasileño, el 0.5 por ciento uruguayo y el 0.5 por ciento estadounidense.

Gráfico No. 1. Según Nacionalidad



Fuente. Cuadro No.1

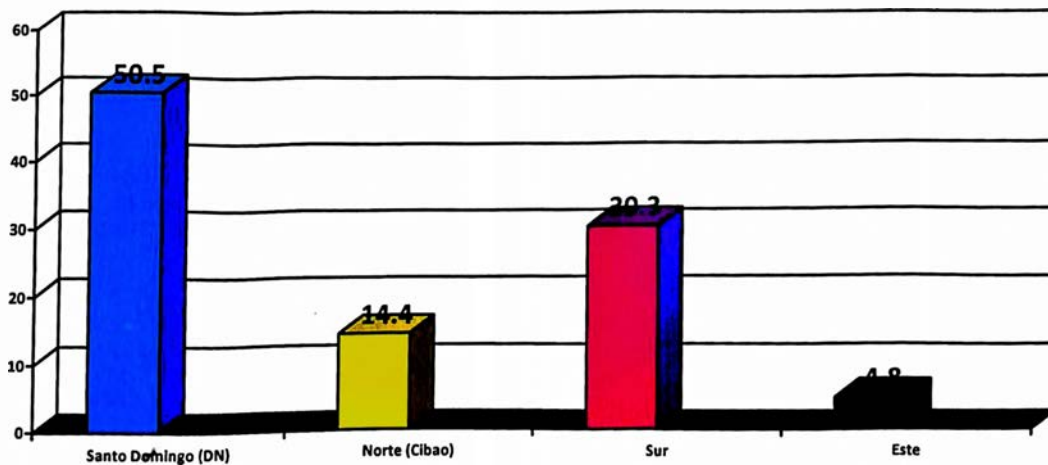
Objetivo No. 2, Cuadro 2. Según A que región del país pertenece los dominicanos.

A qué región del país pertenece	Frecuencia	%
Santo Domingo (DN)	95	50.5
Norte (Cibao)	27	14.4
Sur	57	30.3
Este	9	4.8
Total	188	100.0

Fuente: Entrevista aplicada a los estudiantes

A qué región del país pertenece, el 48.0 dice que pertenece a la región de Santo Domingo, el 28.8 por ciento al sur, el 13.6 por ciento al norte del cibao, el 5.1 por ciento es extranjero y el 4,5 por ciento al este.

Grafico No. 2. Según A que región del país pertenecen los dominicanos.



Fuente Cuadro No.2

Objetivo No. 3, Cuadro 3. Según antecedentes familiares de hemoglobinopatía estructural.

Antecedentes familiares	Frecuencia	%
Si	11	5.6
No	187	94.4
Total	198	100.0

Fuente: Entrevista aplicada a los estudiantes

Sabe usted si en su familia paterna o materna existe historia de hemoglobinopatía estructural, el 94.4 por ciento dice que no sabe y el 5.6 por ciento si.

Gráfico No. 3. Según antecedentes familiares de hemoglobinopatía estructural.



Fuente. Cuadro No.3.

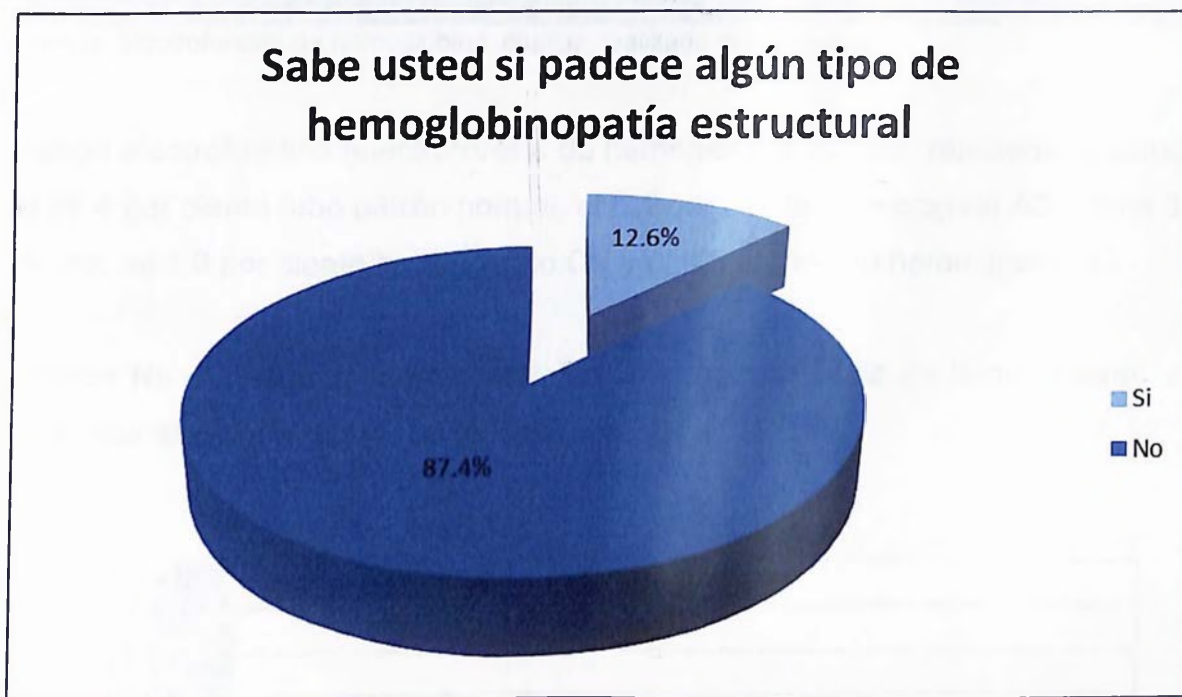
Objetivo No. 4, Cuadro 4. Según antecedentes personal patológico

Según antecedentes personal patológico	Frecuencia	%
Si	25	12.6
No	173	87.4
Total	198	100.0

Fuente: Entrevista aplicada a los estudiantes

Sabe usted si padece algún tipo de hemoglobinopatía estructural, el 87.4 por ciento dice que no y el 12.6 por ciento dice que sí.

Grafico No. 4. Según antecedentes personal patológico



Fuente. Cuadro No.4

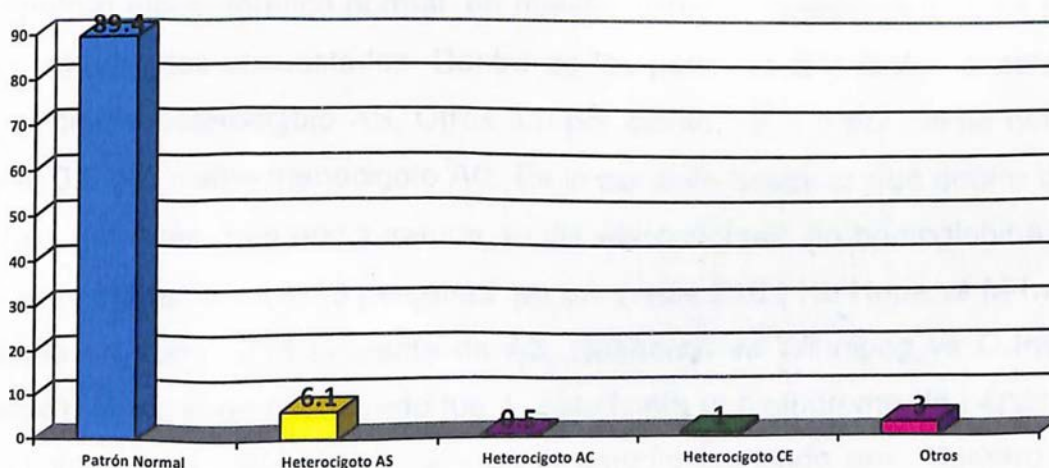
Objetivo No. 5, Cuadro 4. Según Patrón electroforético (electroforesis de hemoglobina capilar realizada al estudiante).

Patrón electroforético (electroforesis de hemoglobina capilar realizada al estudiante).	Frecuencia	%
Patrón normal	177	89.4
Heterocigoto AS	12	6.1
Heterocigoto AC	1	0.5
Heterocigoto CE	2	1.0
Otros	6	3.0
Total	198	100.0

Fuente: electroforesis de hemoglobina capilar realizada al estudiante

Patrón electroforético (electroforesis de hemoglobina capilar realizada al estudiante, el 89.4 por ciento tubo patrón normal, el 6.1 por ciento heterocigoto AS, Otros 3.0 por ciento, el 1.0 por ciento heterocigoto CE y el 0.5 por ciento hemocigoto AC.

Gráfico No. 5. Según Patrón electroforético (electroforesis de hemoglobina capilar realizada al estudiante).



Fuente. Cuadro No. 7

VIII. DISCUSIÓN

Una vez obtenidos los resultados, procedemos a realizar las comparaciones de estudios de detección de hemoglobinopatías estructurales en estudiantes que cursan hematología médica.

El 94.9 por ciento de estudiantes evaluados fueron de nacionalidad dominicana, en comparación a un estudio presentado por la Dra. Ileana Peña y el Dr. Luís Miguel Escaño en Santo Domingo, República Dominicana en el Hospital Universitario Nuestra Señora de la Altagracia año 2010–2011. Donde las pacientes según su procedencia fueron dominicanas para un 76.0 por ciento. Mostrando una mayor frecuencia entre los nacidos en Distrito Nacional con un 47.6 por ciento y la región Sur del país con una frecuencia de 28.5 por ciento.

En relación a los antecedentes familiares solo un el 5.6 por ciento tenían un antecedente positivo de hemoglobinopatías estructural, y de los afectados solo en el 28.5 por ciento se detecto una anomalía estructural en contraposición con un 71.4 por ciento que decían que no tenían conocimiento de historia familiar, resultando positivos para hemoglobinopatías estructural.

En cuanto al antecedente personal patológico el 87.4 por ciento dice que no tienen conocimiento de padecer hemoglobinopatías y el 12.6 por ciento dice que sí. Obtuvimos un 66.6% de personas afectadas con hemoglobinopatías estructural que no conocían su condición. Mientras que solo el 33.3% de los afectados tenían el conocimiento.

El patrón electroforetico normal en nuestro estudio representa un 89.4 por ciento de los estudiantes encuestados. Dentro de los patrones anormales encontramos el 6.1 por ciento heterocigoto AS, Otros 3.0 por ciento, el 1.0 por ciento heterocigoto CE y el 0.5 por ciento hemocigoto AC. Es importante destacar que dentro del 3% de los otros patrones que encontramos en las electroforesis de hemoglobina capilares realizadas alteraciones en 3 personas en las zonas Z10 (Hb Hope vs M-Iwate) y 2 personas en zona Z15 (variante de A2: Hasharon vs Winnipeg vs Q-India vs Q-Thailand), otro patrón encontrado fue 1 estudiante con síndrome de persistencia de hemoglobina fetal. Siendo similar con el estudio realizado por Romero Sánchez Consuelo, et al, en el Hospital Militar Central en el año 2015,.hemoglobina AS-

heterocigotos (8,1%), SS homocigotos (3,7%), SC heterocigotos (2,2%), heterocigotos de CA (0,5%) y AE heterocigotos (0,3%). variantes cuantitativas encontradas fueron talasemia Hb A-Beta (13,91%) y Hb H (0,06%), Beta-talasemia heterocigotos C (0,88%), heterocigotos de talasemia S-Beta (6,07%) y el compuesto talasemia heterocigota SC / Beta (0,25%), con una persistencia de fetal talasemia Composite hemoglobina 0. también se encontró en 31 por ciento.

IX.3. CONCLUSIONES

- El cuanto a la nacionalidad el 94.9 por ciento de los estudiantes fueron dominicanos.
- En relación a la procedencia el 50.5 eran del Distrito Nacional.
- El 94.4 por ciento dice no conocer antecedentes familiares de hemoglobinopatías estructural.
- Un 87.4 por ciento de los estudiantes dicen no tener antecedentes patológico de hemoglobinopatía estructural.
- Patrón electroforético (electroforesis de hemoglobina capilar realizada al estudiante, el 89.4 por ciento tubo patrón normal y el 6.1 por ciento heterocigoto AS.

X. RECOMENDACIONES

1. Siendo hemoglobinopatía estructurales afecciones frecuentes que generan un gran problema salud y teniendo en cuenta su carácter hereditario, a sabiendas de nuestros antecedentes históricos (antecesores de africanos), y los recursos económicos que invierten en estas patologías recomendamos que las pruebas de detección sean realizadas en la infancia temprana.
2. En las familias en que se describa un miembro con hemoglobinopatía estructurales recomendamos evaluación de cada uno de los familiares.
3. La electroforesis de hemoglobina capilar debe estar indicada en la evaluación de los pacientes con sospecha de homoglobinopatía por su alta especificidad.

XI. REFERENCIAS.

- 1.Vives Corrons JL. Anemias por defectos congénitos de la hemoglobina. Hemoglobinopatías estructurales y talasemias. *Medicine*. 2001;8(51):2684-93.
- 2.J. M. Calvo-Villas, et al. Prevalencia de hemoglobinopatías en mujeres gestantes en el área sanitaria de Lanzarote. *An. Med. Interna (Madrid)* 23 (5): may. 2006.
- 3.Varela I., et al. Detección de hemoglobinopatías en recién nacidos. *Salus*, 17 (2):, agosto, 2013, pp. 7-11.
- 4.Romero Sánchez C., et al. Variantes de hemoglobina en una población con impresión diagnóstica positiva para hemoglobinopatías. *Rev. méd. Chile* 143 (10): Santiago oct. 2015.
- 5.Beltre S. Incidencia de anemia de células falciformes en niños, centro materno infantil San Lorenzo de los Mina. *Revista Medica Dominicana*. 2005 Septiembre-Diciembre; 66(3): p. 289-293.
6. Garcia K, De La Rosa P, De Jesus O, Marte M, Mesa L, Then A. Frecuencia De Anemia Falciforme En Niños Que Asistieron A Un Hospital Materno Infantil San Lorezo De Los Mina. *Rev Med Dom*. Enero-Abril, 2011: Vol. 72 (1): 161-162
- 7.Weatherall DJ. The inherited diseases of hemoglobin are an emerging global health burden. *Blood* 2010; 115(22):4331-4336.
- 8.Organización Mundial de la Salud: Drepanocitosis y otras hemoglobinopatías. Nota descriptiva No.308, enero 2011.
- 9.Modell B, Darlison M. Global epidemiology of hemoglobin disorders and derived service indicators. *Bull World Health Organ* 2008; 86:480-487.
- 10.Villarreal ME, Bermúdez A. Tamizaje para hemoglobinopatías en la Isla de San Andrés. En: Colombia Informe Quincenal-Epidemiológico Nacional ISSN: 0122-9907 en: Instituto Nacional de Salud 2001. fasc.15 p. 244-6.
- 11.Cuellar-Ambrosi F, Mondragón MC, Figueroa M, Prehu C, Galacteros F, Ruiz-Linares A. Sicklecellanaemia and Beta-globin gene clusterhaplotypes in Colombia. *Hemoglobin* 2000; 24: 221-5.

12. Bernal M, Collazos A, Bonilla RD, Tascón EP. Determination of the prevalence of hemoglobin S, C, D, and G in neonates from Buenaventura. *Colomb Med* 2010; 41: 141-7.
13. Alvear C, Barboza M, Alayón AN, Viola M, Araque LM. Pilot study of hemoglobinopathies in newborns of the Rafael Calvo maternity clinic of Cartagena, Colombia. *Colomb Med* 2012; (43): 197-8.
14. Satizábal JM. Prevalencia de Hemoglobinopatías en el casco urbano de la ciudad de Buenaventura, Memorias Reunión Anual TSH Neonatal, Instituto Nacional De Salud 2010; 16-8.
15. Rosero MJ, Bermúdez AJ. Análisis de hemoglobinopatías en regiones afrocolombianas usando muestras de sangre seca de cordón umbilical. *Acta Med Colomb* 2012; (37): 118-24.
16. Restrepo F, Loaiza N, Arrubla M, Cossio S, Ordoñez J. Estudio de la prevalencia de anemia falciforme y otras hemoglobinopatías en población de recién nacidos del área Metropolitana de Medellín [En línea]. Memorias taller anual TSH Neonatal; 2010, Nov 16-18, 237-9 [consultado el 25 de noviembre de 2014]. Freifelder D. Técnicas de bioquímica y biología molecular. Barcelona. Ed. Reverté 2003; 237-54.
17. Osatinsky R. ¿Qué es la electroforesis capilar? *Bioquímica y Patología Clínica* 2007; 71 (2): 60-6.
18. Ji-Eun K, Bo-Ram K, Kwang-Sook W, Jeong-Man K, Joo-In P, Jin-Yeong H. Comparison of Capillary Electrophoresis with Cellulose Acetate Electrophoresis for the Screening of Hemoglobinopathies. *Korean J Lab Med* 2011; 31 (4): 238-43.
19. Barrera P. Desarrollan técnica para diagnosticar "mala" sangre. Universidad Nacional de Colombia. UN periódico. 2009 Dic 12; Sección Ciencia & Tecnología. Impreso N° 129.
20. Tefferi A. Anemia in adults: a contemporary approach to diagnosis. *Mayo Clin Proc* 2003; 1274-80.

21. Paredes M, Galindo A, Bernal M, Ávila S, Andrade D, Vergara C. Analysis of the CODIS autosomal STR loci in four main Colombian regions. *Forensic Sci Int* 2003; 137 (1): 67-73.
22. International Organization for Migration (IOM). términos clave de migración Route des Morillons [En línea]. Suiza [consultado el 25 de septiembre de 2014].
23. Correa A, Palacio J, Sandro Jiménez S, Díaz MR. Desplazamiento interno forzado-Restablecimiento urbano e identidad social. 1ª ed. Colombia. 2009; 5-25.
24. Instituto de Referencia Andino. Novedades en el diagnóstico electroforético de las hemoglobinopatías. *Boletín informativo* 2011; 5 (2).
25. Keren DF, Hedstrom D, Gulbranson R, Ou C-N, Bak R. Comparison of Sebia Capillarys capillary electrophoresis with the Primus high-pressure liquid chromatography in the evaluation of hemoglobinopathies. *Am J Clin Pathol* 2008; 130: 824-31.
26. Clarke G, Higgins TN. Laboratory investigation of hemoglobinopathies and thalassemia: review and update. *Clin Chem* 2000; 46: 1284-90.
27. Winichagoon P, Svasti S, Munkongdee T, Chaiya W, Boonmongkol P, Chantrakul N, et al. Rapid diagnosis of thalassemias and other hemoglobinopathies by capillary electrophoresis system. *Translational Research* 2008; 152 (4): 180-3.
28. Bardakjian J, Benkerrou M, Bernaudin F, Briard ML, Ducrocq R, Lambilliotte A, et al. Neonatal screening of sickle cell anemia in metropolitan France. *Arch Pediatr.* 2000;7:1261-3.
29. Streetly A. A national screening policy for sickle cell disease and thalassaemia major for the United Kingdom. Questions are left after two evidence based reports. *BMJ.* 2000;320:1353-4.
30. Dulín Iñíguez E, Cantalejo López MA, Cela de Julián ME, Galarón García P. Detección precoz neonatal de anemia falciforme y otras hemoglobinopatías en la comunidad autónoma de Madrid. Estudio piloto. *An Pediatr.* 2003;58:146-55.

31. Ropero P, Villegas A, González FA. Hemoglobina Korle-Bu [beta73(E17)Asp >Asn]. Primeros casos descritos en España. Med Clin (Barc). 2004; 123:260-1.
32. Manzini JL. Declaración de Helsinki: principios éticos para la investigación médica sobre sujetos humanos. Acta Bioethica 2000; VI (2): 321.
33. International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects. Prepared by the Council for International Organizations for Medical Sciences (CIOMS) in collaboration with the World Health Organization (WHO). Genova, 2002.

XII. ANEXOS.

XII.1. Cronograma.

Actividades	Tiempo:2017
Selección del tema	Enero
Búsqueda de referencias	Enero
Elaboración del anteproyecto	Febrero
Sometimiento y aprobación	Marzo-abril
Recolección de la información	Marzo-abril
Tabulación y análisis de la información	Marzo-abril
Redacción del informe	Febrero –mayo
Revisión del informe	Junio
Encuadernación	Junio
Presentación	Junio

XII. Instrumento de recolección de datos.

DETECCION DE HEMOGLOBINOPATIAS ESTRUCTURALES EN ESTUDIANTES QUE CURSAN HEMATOLOGIA MEDICA EN LA UNIVERSIDAD AUTONOMA DE SANTO DOMINGO, SEMESTRE 2017-1.

I. Datos Generales del estudiante.

Nombre (Iniciales): _____

2. Nacionalidad: _____

3. Si es dominicano, a que región del país pertenece:

Santo domingo (DN) Norte (Cibao) Sur Este

II. Antecedente patológico personal y familiar de hemoglobinopatía.

1) ¿Sabe usted si en su familia paterna o materna existe historia de hemoglobinopatía estructural?

Sí No

2) ¿Sabe usted si padece algún tipo de hemoglobinopatía estructural?

Sí No

III. Patrón electroforético (electroforesis capilar) encontrado en el estudiante.

Patrón normal

Homocigoto SS

Heterocigoto AS

Heterocigoto SC

Heterocigoto AC

Heterocigoto AD

Heterocigoto CE

Heterocigoto AE

Otro patrón detectado: _____

XII.3. Costos y recursos.

XII.3.1. Humanos			
<ul style="list-style-type: none"> • Un investigador o sustentante • Dos asesores • Archivistas y digitadores 			
XII.3.2. Equipos y materiales	Cantidad	Precio	Total
Papel bond 20 (8 1/2 x 11)	3 resmas	170.00	510.00
Papel Mistique	1 resma	480.00	480.00
Borras	1 unidad	20.00	20.00
Bolígrafos	1 docena	15.00	15.00
Sacapuntas	1 unidad	5.00	5.00
Computador Hardware: Pentium III 700 Mhz; 128 MB RAM; 20 GB H.D.; CD-ROM 52x Impresora HP 932c Scanner: Microteck 3700 Software: Microsoft Windows XP Microsoft Office XP MSN internet service Omnipage Pro 10 Dragon Naturally Speaking Easy CD Creator 2.0 Presentación: Sony SVGA VPL-SC2 Digital data proyector	1 unidad	1,600.00	1,600.00
Cartuchos HP 45 A y 78 D	2 unidades	600.00	1,200.00
Calculadoras	1 unidad	75.00	75.00
XII.3.3. Información			
Adquisición de libros			
Revistas			
Otros documentos			
Referencias bibliográficas (ver listado de referencias)			
XII.3.4. Económicos			
Papelería (copias)	500 copias	0.35	175.00
Encuadernación	12 informes	80.00	960.00
Inscripción	1 inscripción	10,000.00	10,000.00
Alimentación			2,000.00
Transporte			2,000.00
Imprevistos			1,000.00
Total			\$20,040.00

XII.4. Evaluación

Sustentante:

Minerva Cornelio Cruzeta

Dra. Minerva Altagracia Cornelio Cruzeta

Asesora

[Signature]

Dra. Claridania Rodríguez Berroa

Jurado:

[Signature]

[Signature]

[Signature]

Autoridades:

[Signature]

Dr. Cesar Augusto Matos Moronta
Coordinador de la Residencia

[Signature]

Dr. Pedro Sing Ureña
Jefe Departamento de Hematología



Dr. John González
Jefe de Enseñanza e investigaciones científicas

Autoridades:

[Signature]

Dr. José Asilis Zaiter
Decano Facultad de Ciencias de la Salud



Fecha de presentación: 7 de agosto 2017

Calificación: 98