

**HEMOGLOBINOPATÍAS Y TALASEMIAS.  
DIAGNÓSTICO POR EL LABORATORIO**

Título original: Hemoglobinopatías y Talasemias. Diagnóstico por el Laboratorio  
Autores: Cristina Sillero Román, María Belén Ruiz Gómez y M<sup>a</sup> José Sánchez Pino  
Especialidad: T.S.S. de Laboratorio de Diagnóstico Clínico

Edita e imprime: **FESITESS ANDALUCÍA**  
C/ Armengual de la Mota 37  
Oficina 1  
29007 Málaga  
Teléfono/fax 952 61 54 61  
[www.fesitessandalucia.es](http://www.fesitessandalucia.es)

Diseño y maquetación: Alfonso Cid Illescas

Edición: Julio 2012

# CONTENIDO

<b>UNIDAD DIDÁCTICA I</b>	
<b>PRESENTACIÓN Y METODOLOGÍA DEL CURSO</b>	<b>5</b>
1.1 Sistema de Cursos a Distancia	7
1.2 Orientaciones para el estudio	8
1.3 Estructura del Curso	10
<b>UNIDAD DIDÁCTICA II</b>	
<b>GENERALIDADES DE LA HEMOGLOBINA</b>	<b>13</b>
2.1 Introducción	15
2.2 Propiedades de las hemoglobinopatías humanas	15
<b>UNIDAD DIDÁCTICA III</b>	
<b>CLASIFICACIÓN DE LAS HEMOGLOBINOPATÍAS. DETECCIÓN Y CARACTERIZACIÓN DE LAS HEMOGLOBINOPATÍAS. METODOLOGÍAS EMPLEADAS EN EL LABORATORIO.</b>	<b>21</b>
3.1 Introducción	23
3.2 Clasificación de las hemoglobinopatías	23
3.3 Epidemiología de las hemoglobinopatías	24
3.4 Metodología	24
3.5 Diagnóstico de laboratorio	26
<b>UNIDAD DIDÁCTICA IV</b>	
<b>HEMOGLOBINOPATÍAS ESTRUCTURALES. DREPANOCITOSIS O ANEMIA DE CELULAS FALCIFORMES.</b>	<b>27</b>
4.1 Hemoglobinopatías estructurales	29
4.2 Hemoglobinopatía S (drepanocitosis o anemia de células falciformes).	30
4.3 Enfermedad homocigota (anemia de células falciformes).	31
4.4 Hemoglobinopatía C	34
4.5 Hemoglobinopatía J	35
4.6 Otras hemoglobinopatías	35
<b>UNIDAD DIDÁCTICA V</b>	
<b>TALASEMIAS Y SÍNDROMES TALASÉMICOS. VARIANTES DE LA HEMOGLOBINA TALASÉMICA</b>	<b>37</b>
5.1 Introducción. Talasemias	39
5.2 Alfatalasemias	39
5.3 Betatalasemias	42
5.4 Deltabetatalasemia	47

<b>UNIDAD DIDÁCTICA VI</b>	
<b>ANEMIAS HEMOLÍTICAS</b>	<b>49</b>
6.1 Anemias hemolíticas adquiridas	51
6.2 Anemias hemolíticas hereditarias	62
<b>UNIDAD DIDÁCTICA VII</b>	
<b>CRIBADO NEONATAL DE HEMOGLOBINOPATÍAS EN ESPAÑA. UNA REFLEXIÓN SOBRE SU IMPORTANCIA. ESTUDIOS REALIZADOS</b>	<b>71</b>
7.1 Introducción	73
7.2 Material y Método	73
7.3 Resultados	73
7.4 Discusión	77
<b>UNIDAD DIDÁCTICA VIII</b>	
<b>EJEMPLOS DE CRIBADO DE HEMOGLOBINOPATÍAS</b>	<b>79</b>
8.1 Introducción	81
8.2 Cribado neonatal selectivo de anemia de células falciformes	83
8.3 Cribado neonatal de hemoglobinopatías y déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa en Cataluña. Estudio piloto en población anónima no relacionada.	85
<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>93</b>
BIBLIOGRAFIA UNIDAD TEMATICA II	95
BIBLIOGRAFÍA UNIDAD III	95
BIBLIOGRAFÍA UNIDAD TEMÁTICA V	95
BIBLIOGRAFÍA UNIDAD TEMÁTICA VI	96
BIBLIOGRAFÍA UNIDAD TEMÁTICA VII	97
BIBLIOGRAFÍA UNIDAD TEMÁTICA VIII	99
<b>CUESTIONARIO</b>	<b>103</b>
Cuestionario	105

**UNIDAD DIDÁCTICA I**  
**PRESENTACIÓN Y METODOLOGÍA DEL CURSO**



## **Presentación, normas y procedimientos de trabajo.**

### **Introducción**

Antes de comenzar el Curso, es interesante conocer su estructura y el método que se ha de seguir. Este es el sentido de la presente introducción.

### **Presentación**

#### **1. Sistema de Cursos a Distancia**

En este apartado aprenderá una serie de aspectos generales sobre las técnicas de formación que se van a seguir para el estudio.

#### **2. Orientaciones para el estudio.**

Si usted no conoce la técnica empleada en los Cursos a Distancia, le recomendamos que lea atentamente los epígrafes siguientes, los cuales le ayudarán a realizar el Curso en las mejores condiciones. En caso contrario, sólo tiene que seguir los pasos que se indican en el siguiente índice:

Se dan una serie de recomendaciones generales para el estudio y las fases del proceso de aprendizaje propuesto por el equipo docente.

#### **3. Estructura del Curso**

Mostramos cómo es el Curso, las Unidades Temáticas de las que se compone, el sistema de evaluación y cómo enfrentarse al tipo test.

## **1.1 Sistema de Cursos a Distancia**

### ***1.1.1 Régimen de Enseñanza***

La metodología de Enseñanza a Distancia, por su estructura y concepción, ofrece un ámbito de aprendizaje donde pueden acceder, de forma flexible en cuanto a ritmo individual de dedicación, estudio y aprendizaje, a los conocimientos que profesional y personalmente le interesen. Tiene la ventaja de estar diseñada para adaptarse a las disponibilidades de tiempo y/o situación geográfica de cada alumno. Además, es participativa y centrada en el desarrollo individual y orientado a la solución de problemas clínicos.

La Formación a Distancia facilita el acceso a la enseñanza a todos los Técnicos Especialistas/Superiores Sanitarios.

### ***1.1.2 Características del Curso y del alumnado al que va dirigido***

Todo Curso que pretenda ser eficaz, efectivo y eficiente en alcanzar sus objetivos, debe adaptarse a los conocimientos previos de las personas que lo estudiarán (lo que saben y lo que aún no han aprendido). Por tanto, la dificultad de los temas presentados se ajustará a sus intereses y capacidades.

Un buen Curso producirá resultados deficientes si lo estudian personas muy diferentes de las inicialmente previstas.

Los Cursos se diseñan ajustándose a las características del alumno al que se dirige.

### **1.1.3 Orientación de los Tutores**

Para cada Curso habrá, al menos, un tutor al que los alumnos podrán dirigir todas sus consultas y plantear las dificultades.

Las tutorías están pensadas partiendo de la base de que el aprendizaje que se realiza en esta formación es totalmente individual y personalizado.

El tutor responderá en un plazo mínimo las dudas planteadas a través de correo electrónico exclusivamente.

Diferenciamos para nuestros Cursos dos tipos de tutores:

- Académicos. Serán aquellos que resuelvan las dudas del contenido del Curso, planteamientos sobre cuestiones test y casos clínicos. El tutor resuelve las dudas que se plantean por correo electrónico.
- Orientadores y de apoyo metodológico. Su labor se centrará fundamentalmente en cuestiones de carácter psicopedagógicas, ayudando al alumno en horarios, métodos de trabajo o cuestiones más particulares que puedan alterar el desarrollo normal del Curso. El tutor resuelve las dudas que se plantean por correo electrónico.

## **1.2 Orientaciones para el estudio**

Los resultados que un estudiante obtiene no están exclusivamente en función de las aptitudes que posee y del interés que pone en práctica, sino también de las técnicas de estudio que utiliza. Aunque resulta difícil establecer unas normas que sean aplicables de forma general, es más conveniente que cada alumno se marque su propio método de trabajo, les recomendamos las siguientes que pueden ser de mayor aprovechamiento.

Por tanto, aún dando por supuestas la vocación y preparación de los alumnos y respetando su propia iniciativa y forma de plantear el estudio, parece conveniente exponer algunos patrones con los que se podrá guiar más fácilmente el desarrollo académico, aunque va a depender de la situación particular de cada alumno y de los conocimientos de la materia del Curso:

- Decidir una estrategia de trabajo, un calendario de estudio y mantenerlo con regularidad. Es recomendable tener al menos dos sesiones de trabajo por semana.
- Elegir el horario más favorable para cada alumno. Una sesión debe durar mínimo una hora y máximo tres. Menos de una hora es poco, debido al tiempo que se necesita de preparación, mientras que más de tres horas, incluidos los descansos, puede resultar demasiado y descendería el rendimiento.
- Utilizar un sitio tranquilo a horas silenciosas, con iluminación adecuada, espacio suficiente para extender apuntes, etc.
- Estudiar con atención, sin distraerse. Nada de radio, televisión o música de fondo. También es muy práctico subrayar los puntos más interesantes a modo de resumen o esquema.



**a) Fase receptiva.**

- Observar en primer lugar el esquema general del Curso.
- Hacer una composición de lo que se cree más interesante o importante.
- Leer atentamente todos los conceptos desarrollados. No pasar de uno a otro sin haberlo entendido. Recordar que en los Cursos nunca se incluyen cuestiones no útiles.
- Anotar las palabras o párrafos considerados más relevantes empleando un lápiz o rotulador transparente. No abusar de las anotaciones para que sean claras y significativas.
- Esquematizar en la medida de lo posible sin mirar el texto el contenido de la Unidad.
- Completar el esquema con el texto.
- Estudiar ajustándose al horario, pero sin imbuirse prisas o impacientarse. Deben aclararse las ideas y fijarse los conceptos.
- Resumir los puntos considerados primordiales de cada tema.
- Marcar los conceptos sobre los que se tengan dudas tras leerlos detenidamente. No insistir de momento más sobre ellos.

**b) Fase reflexiva.**

- Reflexionar sobre los conocimientos adquiridos y sobre las dudas que hayan podido surgir, una vez finalizado el estudio del texto. Pensar que siempre se puede acudir al tutor y a la bibliografía recomendada y la utilizada en la elaboración del tema que puede ser de gran ayuda.
- Seguir paso a paso el desarrollo de los temas.
- Anotar los puntos que no se comprenden.
- Repasar los conceptos contenidos en el texto según va siguiendo la solución de los casos resueltos.

**c) Fase creativa.**

En esta fase se aplican los conocimientos adquiridos a la resolución de pruebas de autoevaluación y a los casos concretos de su vivencia profesional.

- Repasar despacio el enunciado y fijarse en lo que se pide antes de empezar a solucionarla.
- Consultar la exposición de conceptos del texto que hagan referencia a cada cuestión de la prueba.
- Solucionar la prueba de cada Unidad Temática utilizando el propio cuestionario del manual.

## **1.3 Estructura del Curso**

### **1.3.1 Contenidos del Curso**

- Guía del alumno.
- Temario del curso en PDF, con un cuestionario tipo test.
- FORMULARIO, para devolver las respuestas al cuestionario.
- ENCUESTA de satisfacción del Curso.

### **1.3.2 Los Cursos**

Los cursos se presentan en un archivo PDF cuidadosamente diseñado en Unidades Didácticas.

### **1.3.3 Las Unidades Didácticas**

Son unidades básicas de estos Cursos a distancia. Contienen diferentes tipos de material educativo distinto:

- Texto propiamente dicho, dividido en temas.
- Bibliografía utilizada y recomendada.
- Cuestionario tipo test.

Los temas comienzan con un índice con las materias contenidas en ellos. Continúa con el texto propiamente dicho, donde se desarrollan las cuestiones del programa. En la redacción del mismo se evita todo aquello que no sea de utilidad práctica.

El apartado de preguntas test serán con los que se trabajen, y con los que posteriormente se rellenará el FORMULARIO de respuestas a remitir. Los ejercicios de tipo test se adjuntan al final del temario.

Cuando están presentes los ejercicios de autoevaluación, la realización de éstos resulta muy útil para el alumno, ya que:

- Tienen una función recapituladora, insistiendo en los conceptos y términos básicos del tema.
- Hacen participar al alumno de una manera más activa en el aprendizaje del tema.
- Sirven para que el alumno valore el estado de su aprendizaje, al comprobar posteriormente el resultado de las respuestas.
- Son garantía de que ha estudiado el tema, cuando el alumno los ha superado positivamente. En caso contrario se recomienda que lo estudie de nuevo.

Dentro de las unidades hay distintos epígrafes, que son conjuntos homogéneos de conceptos que guardan relación entre sí. El tamaño y número de epígrafes dependerá de cada caso.

### **1.3.4 Sistema de Evaluación**

Cada Curso contiene una serie de pruebas de evaluación a distancia que se encuentran al final del temario. Deben ser realizadas por el alumno al finalizar el estudio del Curso, y enviada al tutor de la asignatura, con un plazo máximo de entrega para que pueda quedar incluido en la edición del Curso en la que se matriculó y siempre disponiendo de 15 días adicionales para su envío. Los tutores la corregirán y devolverán al alumno.

Si no se supera el cuestionario con un mínimo del 80% correcto, se tendrá la posibilidad de recuperación.

La elaboración y posterior corrección de los test ha sido diseñada por el personal docente seleccionado para el Curso con la intención de acercar el contenido de las preguntas al temario asimilado.

Es IMPRESCINDIBLE haber rellenado el FORMULARIO y envío de las respuestas para recibir el certificado o Diploma de aptitud del Curso.

### **1.3.5 Fechas**

El plazo de entrega de las evaluaciones será de un mes y medio a partir de la recepción del material del curso, una vez pasado este plazo conllevará una serie de gestiones administrativas que el alumno tendrá que abonar.

La entrega de los certificados del Curso estará en relación con la fecha de entrega de las evaluaciones y NUNCA antes de la fecha de finalización del Curso.

### **1.3.6 Aprendiendo a enfrentarse a preguntas tipo test**

La primera utilidad que se deriva de la resolución de preguntas tipo test es aprender cómo enfrentarnos a las mismas y evitar esa sensación que algunos alumnos tienen de “se me dan los exámenes tipo test”.

Cuando se trata de preguntas con respuesta tipo verdadero / falso, la resolución de las mismas está más dirigida y el planteamiento es más específico.

Las preguntas tipo test con varias posibles respuestas hacen referencia a conocimientos muy concretos y exigen un método de estudio diferente al que muchas personas han empleado hasta ahora.

Básicamente todas las preguntas test tienen una característica común: exigen identificar una opción que se diferencia de las otras por uno o más datos de los recogidos en el enunciado. Las dos palabras en cursiva son expresión de dos hechos fundamentales con respecto a las preguntas tipo test:

- Como se trata de identificar algo que va a encontrar escrito, no va a ser necesario memorizar conocimientos hasta el punto de reproducir con exactitud lo que uno estudia. Por lo tanto, no debe agobiarse cuando no consiga recordad de memoria una serie de datos que aprendió hace tiempo; seguro que muchos de ellos los recordará al leerlos formando parte del enunciado o las opciones de una pregunta de test.

- El hecho de que haya que distinguir una opción de otras se traduce en muchas ocasiones en que hay que estudiar diferencias o similitudes. Habitualmente se les pide recordar un dato que se diferencia de otros por ser el más frecuente, el más característico, etc. Por lo tanto, este tipo de datos o situaciones son los que hay que estudiar.

Debe tenerse siempre en cuenta que las preguntas test hay que leerlas de forma completa y fijándose en determinadas palabras que puedan resultar clave para la resolución de la pregunta.

La utilidad de las preguntas test es varia:

- Acostumbrarse a percibir errores de conceptos.
- Adaptarse a los exámenes de selección de personal.

Ser capaces de aprender sobre la marcha nuevos conceptos que pueden ser planteados en estas preguntas, conceptos que se retienen con facilidad.

### ***1.3.7 Envío***

Una vez estudiado el material docente, se contestará la encuesta de satisfacción, la cual nos ayudará para evaluar el Curso, corregir y mejorar posibles errores. Cuando haya cumplimentado la evaluación, envíe las respuestas a la dirección indicada.

**UNIDAD DIDÁCTICA II**  
**GENERALIDADES DE LA HEMOGLOBINA**



## **2.1 Introducción**

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 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 o 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 metabolitamente 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 CO<sub>2</sub>.

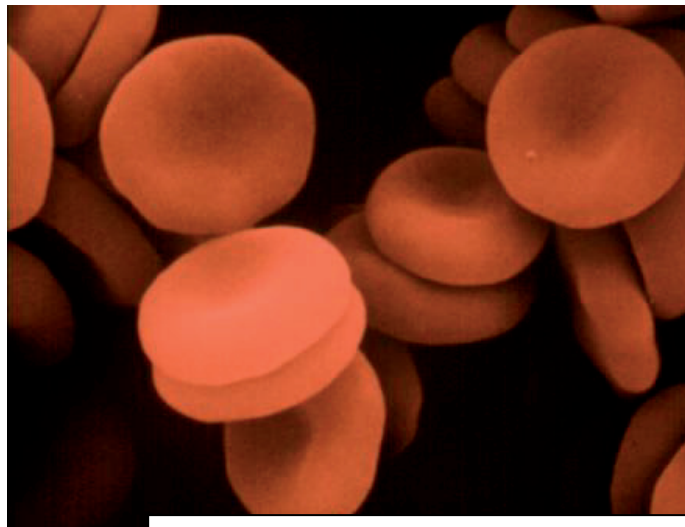


Figura 1. Estructura tridimensional del hematíe.

Estas tres unidades celulares son la hemoglobina, la membrana eritrocitaria y los elementos solubles intracelulares (enzimas, coenzimas y sustratos 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).

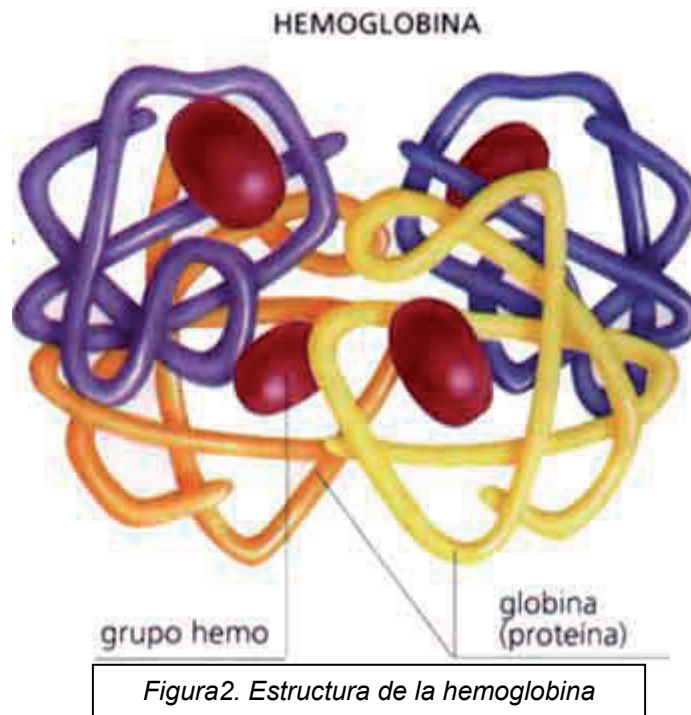
En este tema vamos a tratar, someramente, de la patología de la hemoglobina, y más concretamente de la patología de la globina, como causa productora de hemólisis y/o anemia hemolítica.

## **2.2 Propiedades de las hemoglobinopatías humanas**

### **2.2.1 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 la

liberación de oxígeno. El grupo hemo, sintetizado por los eritroblastos, 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. 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.

La HbA constituye aproximadamente el 98% de la totalidad del contenido hemoglobínico eritrocitario y esta formada por dos cadenas  $\alpha$  y dos cadenas  $\beta$  ( $\alpha_2\beta_2$ ) que al unirse entre sí adoptan una configuración espacial globular, necesaria para el desarrollo de la función respiratoria. El 2% restante está compuesto por la hemoglobina A2 (HbA2)



formada por 2 cadenas  $\alpha$  y dos cadenas  $\delta$  ( $\alpha_2\delta_2$ ) y hemoglobina fetal (HbF) formada por 2 cadenas  $\alpha$  y dos cadenas  $\gamma$  ( $\alpha_2\gamma_2$ ).

Durante el desarrollo embrionario y fetal existen cuatro hemoglobinas principales: Hb Gower-1; Hb Gower-2; Hb Portland y Hb F.

Después del 2° 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% 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% 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 A<sub>2</sub>, 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.

### **2.2.2 Función de la hemoglobina**

Para mantener el transporte de oxígeno, la hemoglobina se tiene que unir de forma eficaz al O<sub>2</sub>, a la presión parcial de oxígeno (PO<sub>2</sub>) del alveolo, retenerlo y liberarlo a los tejidos a la PO<sub>2</sub> 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 (figura 3). El oxígeno empieza a unirse lentamente a medida que aumenta la presión de O<sub>2</sub>. Sin embargo, en cuanto algo de oxígeno se ha unido al tetrámero, tiene lugar un rápido aumento de la pendiente de la curva. 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.

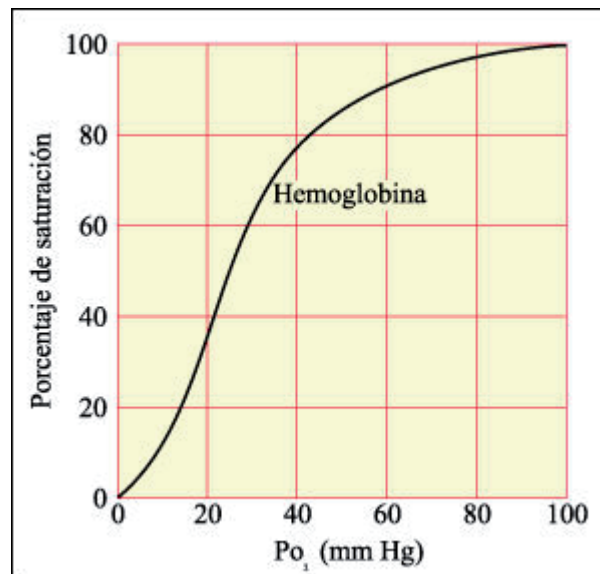


Figura 3. Curva de saturación de la hemoglobina.

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 (figura 4).

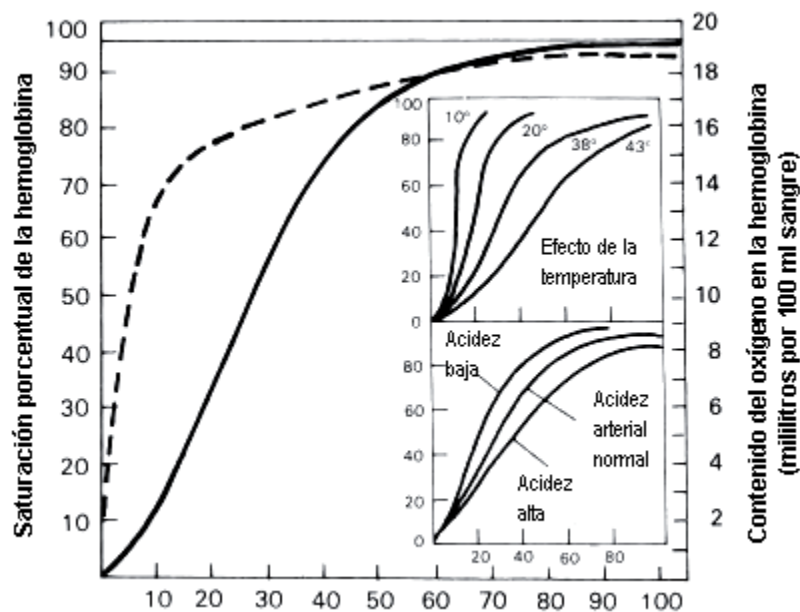


Figura 4. Factores que modulan la afinidad de la Hb por el oxígeno.

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.

### **2.2.3 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  $\alpha$  están en el cromosoma 16, y los genes similares a  $\beta$  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:

1. Sustitución, pérdida o adición de bases nitrogenadas.
2. Delección, 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.



**UNIDAD DIDÁCTICA III**  
**CLASIFICACIÓN DE LAS HEMOGLOBINOPATÍAS.**  
**DETECCIÓN Y CARACTERIZACIÓN DE LAS**  
**HEMOGLOBINOPATÍAS. METODOLOGÍAS EMPLEADAS**  
**EN EL LABORATORIO.**



## **3.1 Introducción**

En sentido amplio, el término hemoglobinopatía designa la existencia de un trastorno de la molécula de hemoglobina (Hb). Sin embargo, suele reservarse para las anomalías de la Hb producidas por el simple cambio de un aminoácido en una de las cadenas de globina; el término talasemias se reserva para las hemoglobinopatías debidas a la falta de síntesis, total o parcial, de una cadena completa de globina.

Existen 5 clases principales de hemoglobinopatías. Las hemoglobinopatías estructurales se producen cuando las mutaciones modifican la secuencia de aminoácidos de una cadena de globina, alterando las propiedades fisiológicas de las variantes de hemoglobina y provocando las manifestaciones clínicas características. Las variantes de hemoglobina de importancia en este capítulo polimerizan de forma anormal, como sucede en la anemia drepanocítica, o muestran una solubilidad o una afinidad por el oxígeno alteradas. Los síndromes talasémicos surgen a partir de mutaciones que alteran la producción o la traducción del ARNm de la globina, lo que lleva a una biosíntesis deficiente de la cadena de globina. Las alteraciones clínicas son atribuibles al suministro inadecuado de hemoglobina y al desequilibrio en la producción de las distintas cadenas, lo que conduce a la destrucción prematura de eritroblastos y eritrocitos. Las variantes de hemoglobina talasémicas combinan las características de la talasemia y de las hemoglobinopatías estructurales. La persistencia hereditaria de la hemoglobina fetal se caracteriza por la síntesis de cantidades elevadas de hemoglobina fetal en la edad adulta. Las hemoglobinopatías adquiridas comprenden las modificaciones de la molécula de hemoglobina por toxinas (por ej. Metahemoglobinemia adquirida) y la síntesis anómala de hemoglobina.

## **3.2 Clasificación de las hemoglobinopatías**

### ***3.2.1 Estructurales***

- Polimerización anómala de la hemoglobina: HbS, falciformación de la hemoglobina.
- Afinidad por el oxígeno alterada.
- Hemoglobinas que se oxidan fácilmente.

#### ***3.2.1.1 Talasemias***

Biosíntesis deficiente de las cadenas de globina:

- Talasemias  $\alpha$ .
- Talasemias  $\beta$ .
- Resto de talasemias.

#### ***3.2.1.2 Variantes de la hemoglobina talasémicas***

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

- HbE
- Hb Constant Spring
- Hb Lepore

### **3.2.1.3 Persistencia hereditaria de la hemoglobina fetal**

#### **3.2.1.4 Hemoglobinopatías adquiridas**

- Metahemoglobina debida a exposición a tóxicos.
- Sulfohemoglobina debida a exposición a tóxicos.
- HbH en eritroleucemia.
- HbF elevada en estados de estrés eritroide.

## **3.3 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 intraeritrocitarias 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% de los negros americanos son portadores silentes de una  $\alpha$  talasemia; el rasgo  $\alpha$  talasémico (menor) se da en el 3% de los negros norteamericanos y en el 1 al 15% de las personas de ascendencia mediterránea. La incidencia de  $\beta$  talasemia es del 10 al 15 % en las personas de origen mediterráneo y del sudeste asiático, y del 0.8% 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% de los negros norteamericanos y en forma homocigota en 1 de cada 400. Entre el 2 y el 3 % de los negros norteamericanos son portadores de un alelo de hemoglobina C.

## **3.4 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. Estas hemoglobinas mutantes se suelen caracterizar por técnicas más especializadas como el enfoque isoeléctrico, la cromatografía líquida de alta presión o ambas.



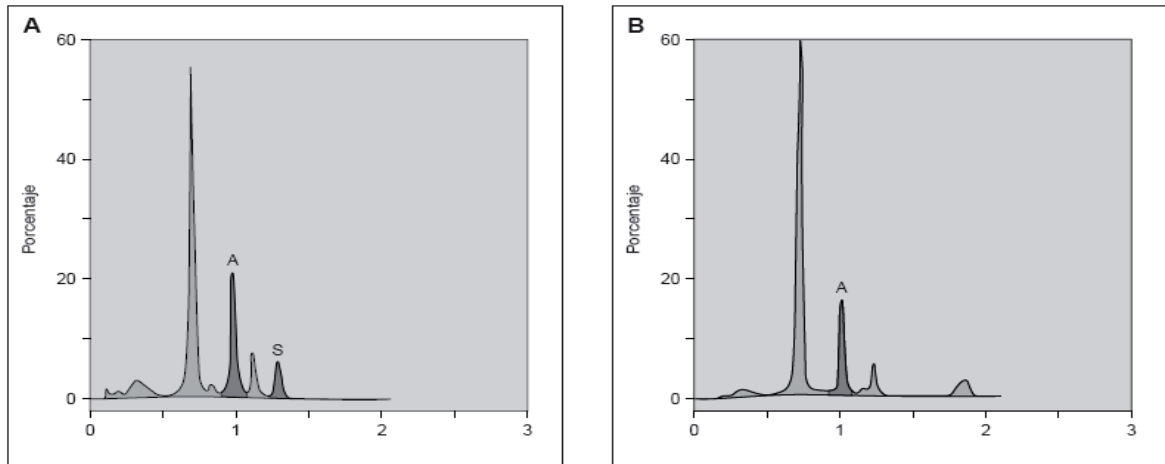


Figura 1. Cromatogramas obtenidos mediante cromatografía líquida de alta presión para distintos controles: A) (Hb FAES) y B) (Hb FACD)

Con frecuencia se requiere la cuantificación del perfil de hemoglobina. La Hb A2 a menudo está elevada en el rasgo de  $\beta$ -talasemia y deprimida en 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 esté 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). 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 O<sub>2</sub> se detectan cuantificando la presión parcial de O<sub>2</sub> a la que la muestra de hemoglobina se satura al 50% 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.

### 3.5 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 HbA<sub>2</sub> 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.

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  $\beta$  y cuatro  $\alpha$ , si la mutación afecta al gen  $\beta$  se observa un 50%, aproximadamente, de fracción normal y patológica mientras que si se halla afectado un solo gen  $\alpha$  existirá un 80% de HbA normal y únicamente un 25% 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. En las hemoglobinopatías estructurales la HbA<sub>2</sub> 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  $\beta$  talasemia. En este caso, cuando se trata de una HbS  $\beta^+$  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  $\beta^0$  talasemia y HbS  $\alpha$  talasemia el patrón electroforético es idéntico al de la drepanocitosis homocigota (HbSS) pero se diferencian de ésta por el aumento de la HbA<sub>2</sub> 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%).

**UNIDAD DIDÁCTICA IV**  
**HEMOGLOBINOPATÍAS ESTRUCTURALES.**  
**DREPANOCITOSIS O ANEMIA DE CELULAS**  
**FALCIFORMES.**



## **4.1 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.

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.

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).

#### 4.1.1 Clasificación Clínica:

– Variantes por mutación superficial.

Síndromes drepanocíticos

a) Rasgo drepanocítico (AS).

b) Anemia drepanocítica (SS.)

c) Dobles estados heterocigotos (SC)(SD), (S- $\beta$ -talasemia).

– Variantes de Hb inestable (anemia hemolítica congénita con cuerpos de Heinz).

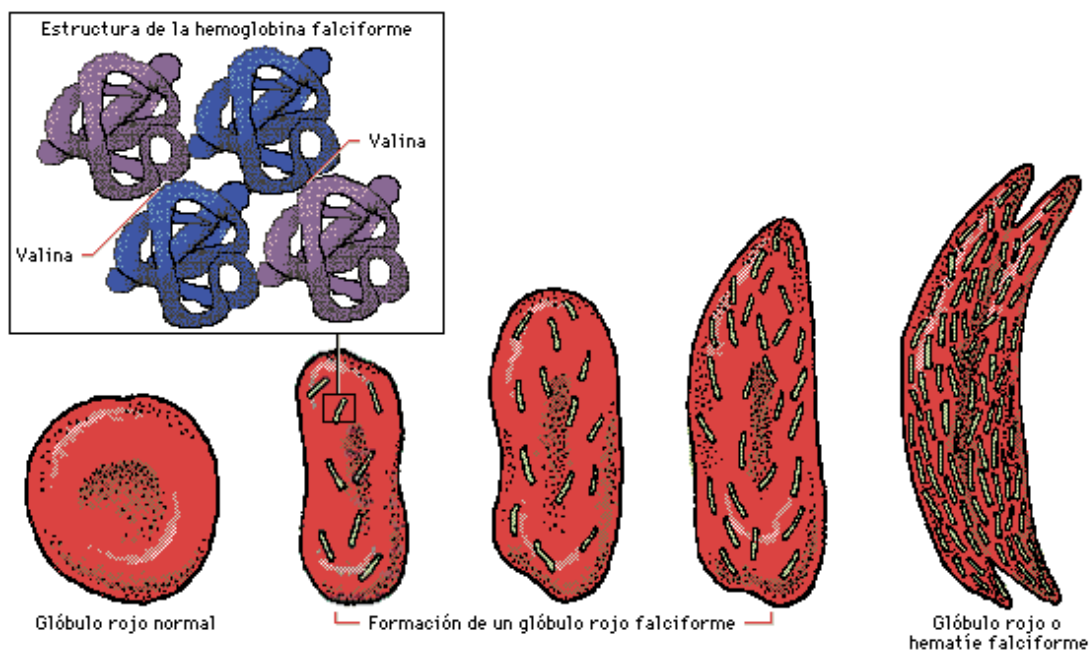
– Variantes de Hb con elevada afinidad por el oxígeno (eritrocitosis familiar).

– Hemoglobinas M (cianosis familiar).

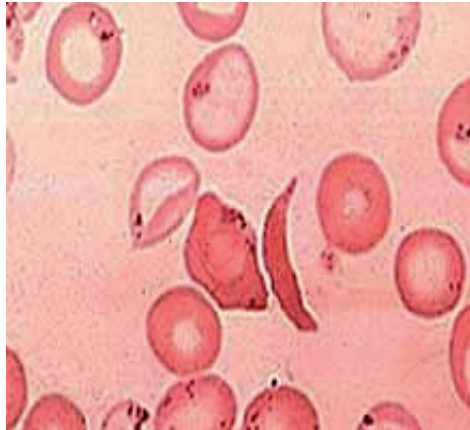
Los síndromes drepanocíticos sólo dan clínica en el estado homocigoto o doble estado heterocigoto. Por el contrario, las variantes inestables, las de alta afinidad por el oxígeno y las hemoglobinas M solo se encuentran en estado heterocigoto.

#### 4.2 Hemoglobinopatía S (drepanocitosis o anemia de células falciformes).

Constituye la hemoglobinopatía más frecuente en el mundo. En su forma heterocigota afecta al 8% de la población negra de los Estados Unidos y al 25% 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.



*Figura 1. Imagen de frotis sanguíneo correspondiente a anemia falciforme. Obsérvense hematíes en forma de hoz.*

### **4.3 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 vasclusivas producidas por la obstrucción del sistema vascular por agregados de hematíes. 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.



*Figura 2. Imagen de infarto óseo.*

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.



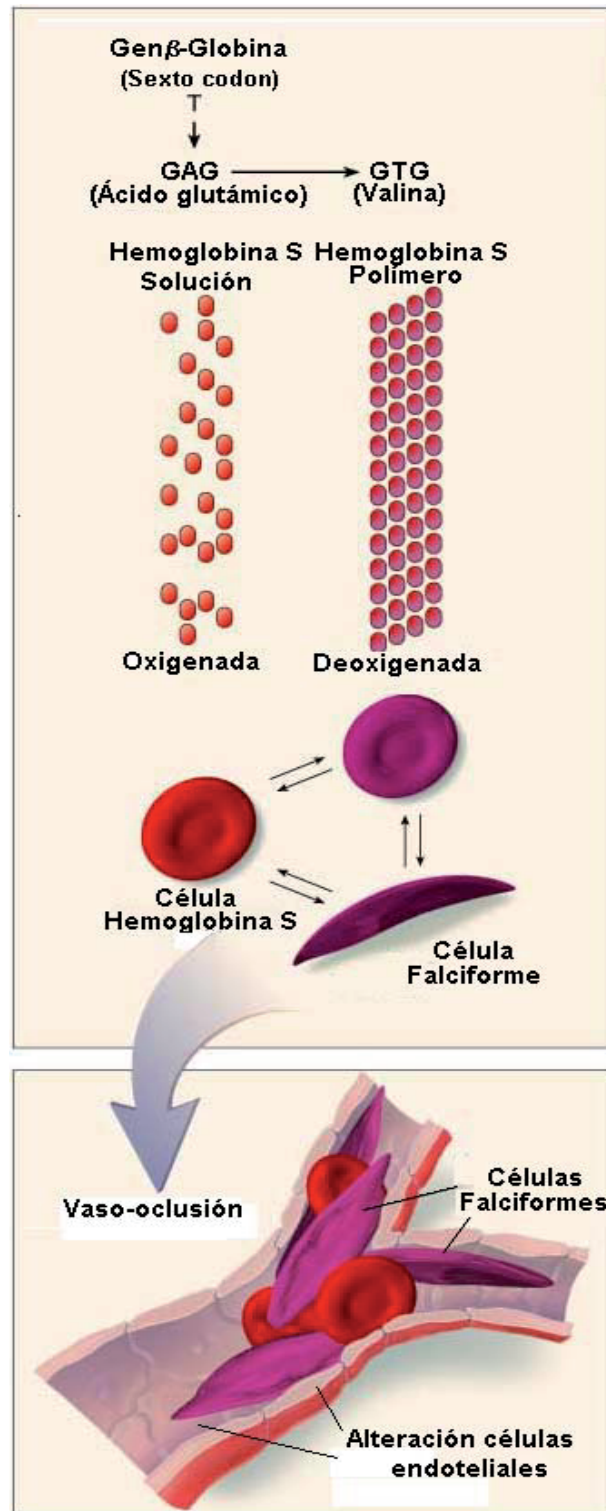


Figura 3. Esquema representativo de la producción de los fenómenos vasoclusivos en la anemia de células falciformes.

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.

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 rhabdomiólisis tras el ejercicio intenso. En el rasgo drepanocítico la Hb S representa el 45-50% 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.

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 palparse esplenomegalia de pequeño tamaño. Sin embargo, la afectación retiniana es más grave que en la hemo-globinopatía SS. Las lesiones más características son la retinopatía proliferativa y las hemorragias en el vítreo. También son más frecuentes los accidentes trombóticos.



Figura 4. Imagen anatomopatológica de infarto cerebeloso ocurrido en paciente con hemoglobinopatía SC.

Hb S-betat alasemia. 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.

#### 4.4 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).

## 4.5 Hemoglobinopatía J

Se caracteriza por la sustitución de la glicina en posición 16 de la cadena beta por ácido aspártico. Es una Hb de migración rápida. No produce ningún trastorno en estado heterocigoto. Endémica en Europa, la Hb J es relativamente frecuente en Cerdeña y puede encontrarse en España.

## 4.6 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.

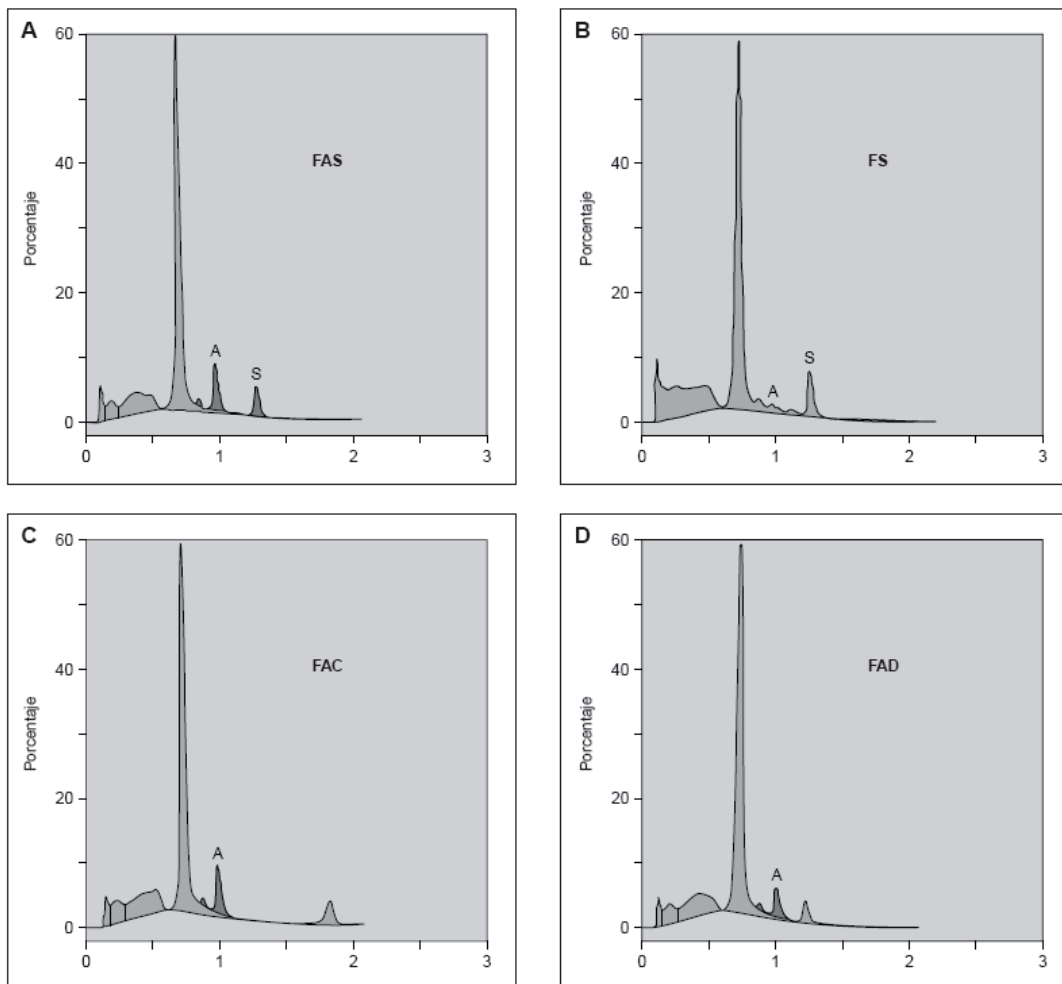


Figura 5. Análisis de variantes de hemoglobina obtenidas mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) con los siguientes fenotipos: A) FAS (rasgo falciforme) B) FS (homocigoto Hb falciforme) C) FAC (heterocigoto HbC) D) FAD (heterocigoto HAD)

#### **4.6.1 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. 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.

#### **4.6.2 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. 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.

#### **4.6.3 Metahemoglobinas hereditarias**

El hierro de la molécula de Hb se encuentra en estado ferroso (Fe 2+) y, en condiciones normales, menos del 1% 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.

**UNIDAD DIDÁCTICA V**  
**TALASEMIAS Y SÍNDROMES TALASÉMICOS.**  
**VARIANTES DE LA HEMOGLOBINA TALASÉMICA**



## 5.1 Introducción. Talasemias

La Hb humana es una mezcla de tres subtipos: Hb A, que representa más del 90% de toda la Hb, Hb A<sub>2</sub>, hasta el 3,5%, y Hb F, hasta el 1% 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<sub>2</sub> 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.



*Figura 1. Distribución geográfica de las talasemias*

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.

## 5.2 Alfatalasemias

Concepto. Las alfatalasemias 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 alfatalasemias 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.

### **5.2.1 Nomenclatura**

La nomenclatura de las alfatalasemias es algo confusa, debido a que se describió antes la alteración que en la actualidad se designa rasgo alfa talasémico (que se denominó  $\alpha$ -tal-1) que la del portador silente (que se denominó  $\alpha$ -tal-2). Parece más lógica la terminología propuesta por LEHMANN Y CARRELL, quienes anteponen al término alfa talasemia un número del 1 al 4 dependiendo de si la delección afecta 1, 2, 3, o los 4 genes alfa. Para evitar estos equívocos de nomenclatura, se utilizará en cada caso la descripción del genotipo.

### **5.2.2 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  $\beta$ , se producen tetrámeros de cadenas gamma, que tiene elevada afinidad por el oxígeno. Si la delección ha afectado un solo gen (alfatalasemia silente, 1- $\alpha$ -talasemia, genotipo  $-\alpha/\alpha\alpha$ ) 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- $\alpha$ -talasemia, puede tener dos genotipos distintos (cis, o  $-\alpha/\alpha\alpha$  o trans,  $-\alpha/-\alpha$ ), 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 alfatalasemia en España se cifra en 0,02-0,5%. 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 betatalasemia, en la que aumenta la HbA<sub>2</sub>, y la deltabetatalasemia, en la que aumenta la Hb F). La delección de tres genes alfa (3- $\alpha$ -talasemia, genotipo  $-\alpha/-\alpha$ ) 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. La delección de los cuatro genes alfa (4- $\alpha$ -talasemia, hidropesía fetal por alfatalasemia) 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.



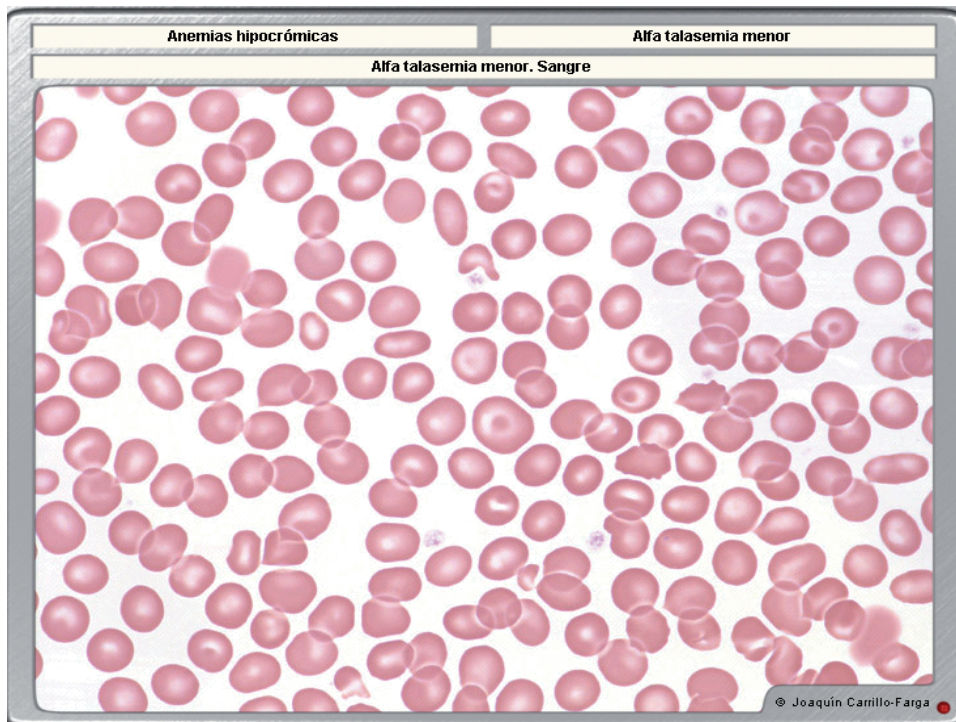


Figura 2. Frotis de sangre periférica correspondiente alfa-talasemia menor

### 5.2.3 Diagnóstico.

Ya se han indicado las características de los hemogramas de los portadores silentes y del rasgo alfatalasémico. 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 deleción genética en muchos casos. 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.

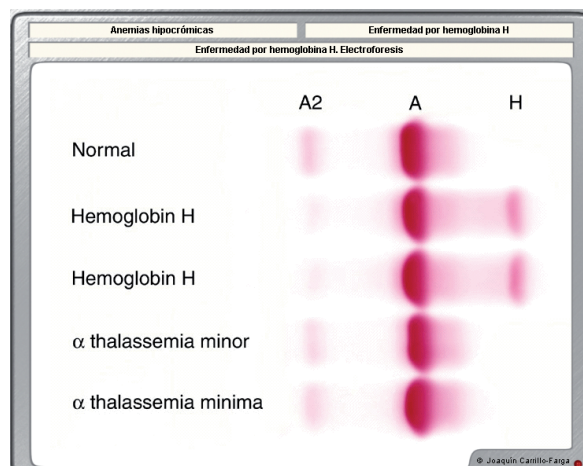


Figura 3. Electroforesis que evidencia enfermedad por hemoglobina H

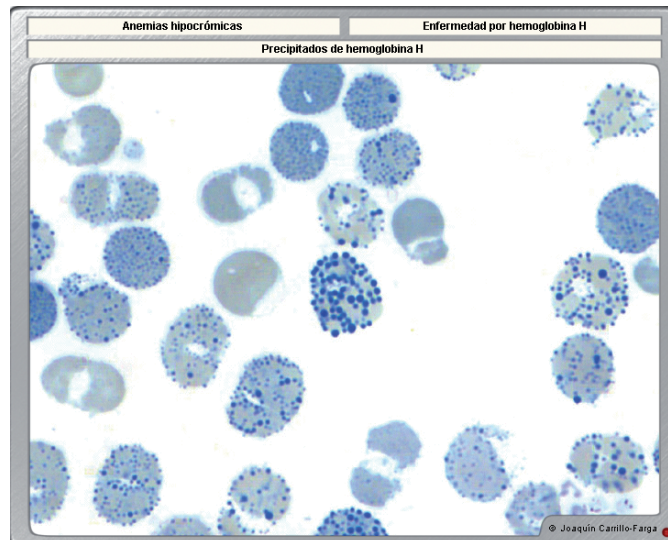


Figura 4. Tinción con Azul de Cresil que evidencia la presencia de precipitados de hemoglobina H

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.

### 5.3 Betatalasemias

Las betatalasemias 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 alfatalasemia, la mayoría de los casos de betatalasemia 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. La gran diversidad genética de las betatalasemias 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 betatalasemias difieren también de las alfatalasemias. 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 díplome, 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 betatalasemia homocigota, se encuentran de forma mucho más atenuada en la betatalasemia heterocigota.

A continuación se describirán las formas menor, mayor e intermedia de la enfermedad.

### 5.3.1 Betatalasemia menor (Rasgo talasémico)

Concepto y diagnóstico. La betatalasemia 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<sub>2</sub> (normal 3,5%). La Hb F puede también aumentar, hasta un 5%.

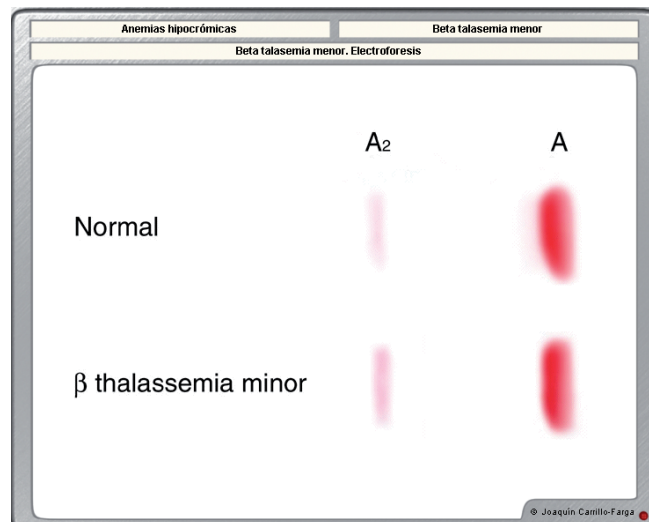


Figura 5. Electroforesis característica de betatalasemia menor donde se aprecia una banda más marcada en la correspondiente a la Hb A<sub>2</sub>

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

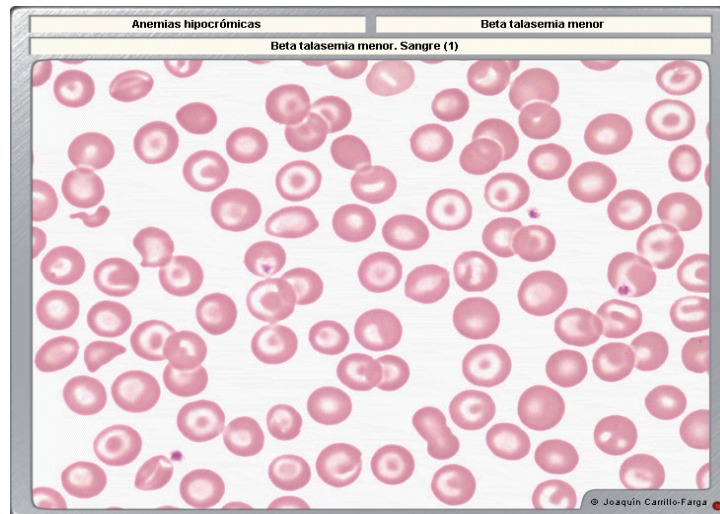


Figura 6. Frotis de sangre periférica con dianocitos compatible con betatalasemia

Cuadro clínico. La betatalasemia 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 betatalasemia se han descrito hipofolatemias. Parece evidente que la betatalasemia 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 betatalasemia heterocigota es el estudio familiar y el consejo genético para evitar la betatalasemia mayor. La probabilidad de engendrar un hijo homocigoto es del 25% si ambos progenitores son heterocigotos.

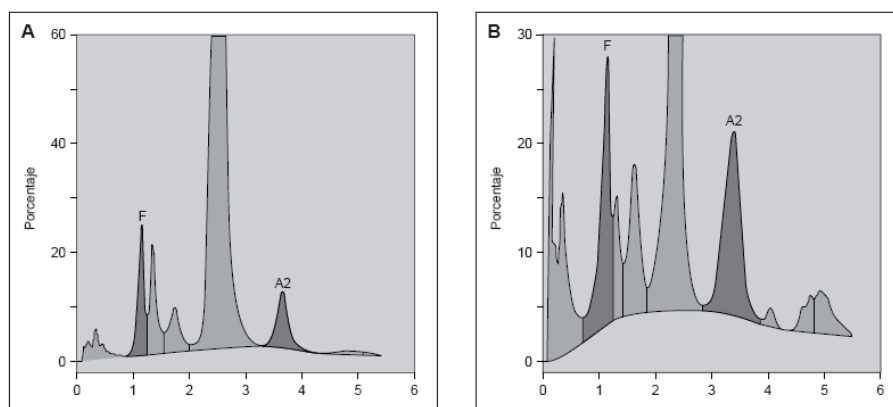


Figura 7. Cromatograma específico de Hb fetal y Hb A2 donde el A corresponde al calibrador y el B a un caso de Talasemia menor.

### 5.3.2 Betatalasemia mayor (anemia de Cooley)

#### 5.3.2.1 Concepto

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.

### 5.3.2.2 Cuadro clínico

Los niños afectados de betatalasemia 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 A<sub>2</sub>, dependiendo del tipo de mutaciones.

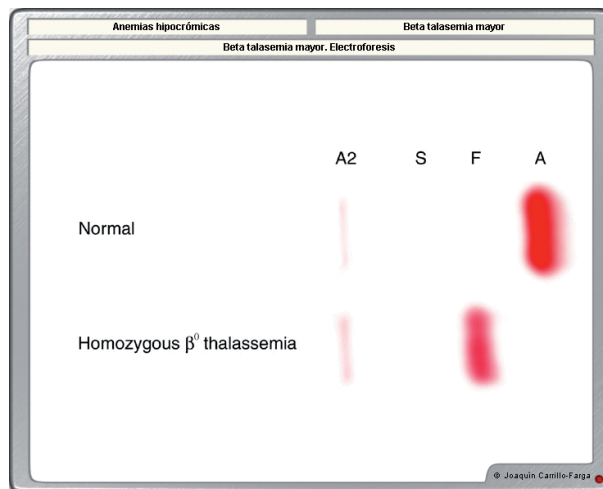


Figura 8. Electroforesis indicativa de beta talasemia mayor. Nótese la notable presencia de HbF y la ausencia de Hb A.

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 betatalasemia 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.



Figura 8. Imagen de cráneo en cepillo.

### 5.3.2.3 Diagnóstico

- El perfil hematológico nos muestra una anemia, por lo general, intensa, microcítica e hipocroma.
- Examen morfológico de la sangre: intensa anisopoiquilocitosis, con hipocromía acusada y abundante punteado basófilo. Es frecuente observar elementos inmaduros de la serie roja.
- 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.
- El examen de médula ósea: hiperplasia eritroblástica de predominio ortocromático.
- La electroforesis de Hb evidencia un aumento de la Hb fetal que oscila entre el 60 y el 98%
- Estudio familiar: comprobando la existencia de betatalasemia menor en los padres.

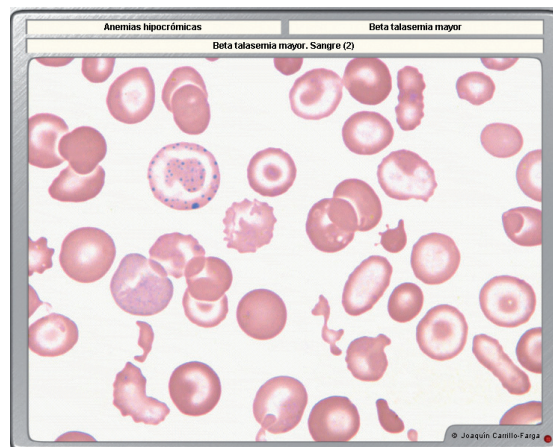


Figura 9. Examen morfológico de la sangre en paciente afecto de Beta talasemia mayor: intensa anisopoiquilocitosis (variedad en forma y tamaño), con hipocromía acusada y abundante punteado basófilo. También se puede observar la presencia de reticulocitos.

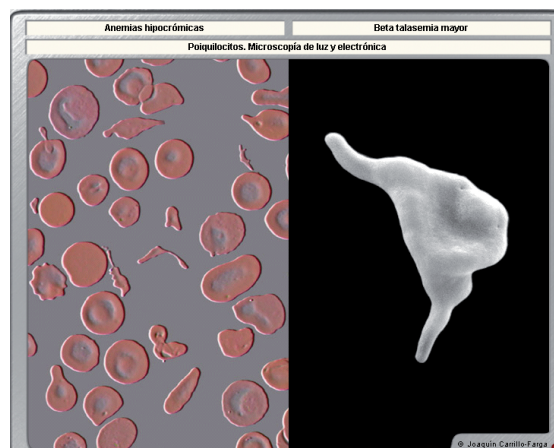


Figura 10. Imagen de Poiquilocitos por microscopía de luz y electrónica.

#### **5.3.2.4 Tratamiento**

El tratamiento básico del paciente afecto de betatalasemia 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%. Los pacientes con menos alteraciones secundarias a la hemosiderosis son los que mejor toleran el procedimiento.

#### **5.3.3 Betatalasemia intermedia**

El término betatalasemia 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 betatalasemia mayor con una alfa talasemia, con lo cual se corrige el desequilibrio entre cadenas alfa y cadenas beta, al estado homocigoto para la deltabetatalasemia o a una alteración betahomocigota pero contrarrestada por una síntesis relativamente alta de Hb F.

### **5.4 Deltabetatalasemia**

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 deltabetatalasemia heterocigota es relativamente frecuente en la zona mediterránea de España, aunque menos que la betatalasemia. El hemograma de una deltabetatalasemia heterocigota es superponible al de una betatalasemia heterocigota (aumento de los hematíes, Hb normal o algo disminuida, microcitosis), pero la ADE es mucho más alta que la de la betatalasemia



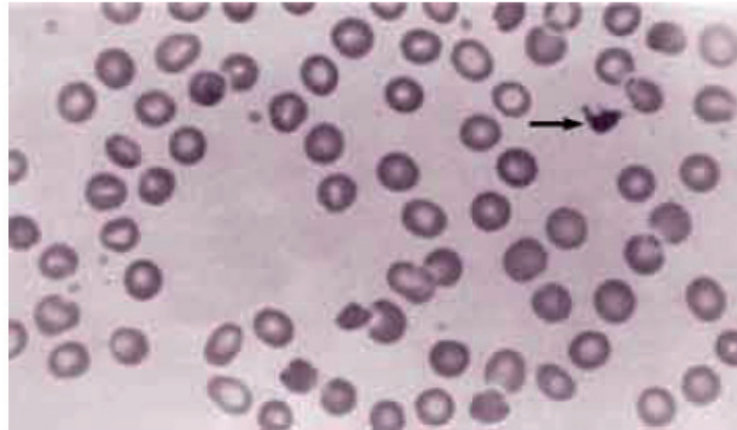


**UNIDAD DIDÁCTICA VI**  
**ANEMIAS HEMOLÍTICAS**



## **6.1 Anemias hemolíticas adquiridas**

En las anemias hemolíticas adquiridas los hematíes se destruyen prematuramente debido a factores que alteran el medio en el que se hallan inmersos.



*Figura 1. Esquistocitos o hematíes fragmentados, característicos en las anemias hemolíticas*

### **6.1.1 Hiperesplenismo**

La estructura vascular del bazo actúa como filtro que retienen los hematíes alterados o viejos. Cuando el bazo aumenta de tamaño atrapa y destruye, además, los hematíes normales. Ello ocurre en diversos procesos, como las hepatopatías crónicas, los síndromes mieloproliferativos, los linfomas y algunas enfermedades por almacenamiento. La hemólisis desaparece al tratar el proceso de base. La esplenectomía puede estar indicada en algún caso, si bien hay que valorar el daño que puede causar la ausencia del bazo, sobre todo en pacientes jóvenes.

### **6.1.2 Anemias hemolíticas inmunes**

Se denomina anemias hemolíticas inmunes a los estados de hemólisis aumentada que se acompañan de la presencia en la superficie eritrocitaria de inmunoglobulinas dirigidas contra los determinantes antigénicos de los hematíes.

Pueden ser de tres tipos: producidas por un aloanticuerpo, por un autoanticuerpo o por fármacos.

### **6.1.3 Anemias hemolíticas por aloanticuerpos**

#### **6.1.3.1 Reacciones hemolíticas postransfusionales**

Las reacciones hemolíticas postransfusionales se producen cuando se transfunden hematíes que contienen antígenos para los cuales el receptor tiene anticuerpos. Éstos pueden ser naturales (sistema ABO) o inmunes (sistema Rh y Kell, entre otros). El cuadro clínico es muy variable y depende del grado de respuesta del receptor, la capacidad antigénica del antígeno, la avidéz del anticuerpo y la temperatura óptima de acción de éste. Puede manifestarse por una simple reacción de escalofríos e hipertermia, hasta un cuadro clínico grave con dolor lumbar, hipotensión, shock e insuficiencia renal. El

diagnóstico se efectúa al comprobar un aumento de la LDH sérica, un descenso de la haptoglobina, hemoglobinemia y hemoglobinuria. Estas reacciones pueden ser fácilmente evitadas administrando hematíes compatibles y no cometiendo errores de identificación, tanto de muestras como de pacientes.

#### **6.1.4 Enfermedad hemolítica del recién nacido**

La enfermedad hemolítica del recién nacido (EHRN) se produce cuando existe una incompatibilidad entre los antígenos eritrocitarios de la madre y los del feto. Aunque el ejemplo clásico es la isoimmunización por el antígeno D del sistema Rh (por ser el más inmunogénico), cualquier antígeno de grupo sanguíneo ausente en la madre y presente en el feto puede inducir la formación de aloanticuerpos que causen la hemólisis neonatal.

##### **6.1.4.1 Etiología.**

La mujer puede entrar en contacto por primera vez con el antígeno por una transfusión o por un embarazo. Cuando se produce el segundo contacto con el antígeno, habitualmente en el segundo embarazo, los anticuerpos de clase IgG desarrollados en la madre atraviesan la placenta y se fijan a los hematíes del feto portadores del antígeno correspondiente, produciendo su hemólisis.

##### **6.1.4.2 Cuadro clínico**

La intensa anemia que ocurre en el feto provoca insuficiencia cardíaca con anasarca e hipoproteinemia (hidropesía fetal) y, en algunos casos, muerte fetal intrauterina. La bilirrubina que procede de la destrucción de la hemoglobina se libera al líquido amniótico, pudiendo ser eliminada por el hígado de la madre. Si la afección no es tan grave y el feto llega a nacer, la bilirrubina ya no puede ser metabolizada por la madre, por lo que la intensa anemia se acompaña de ictericia (eritroblastosis fetal). Cuando la bilirrubina indirecta sobrepasa ciertos valores se fija a los núcleos cerebrales y causa un proceso neurológico grave denominado kernicterus.

##### **6.1.4.3 Diagnóstico.**

El diagnóstico se puede efectuar antes del nacimiento mediante la detección de anticuerpos en el suero de la gestante. En el momento de nacer, la prueba de la antiglobulina directa (prueba de Coombs directa) sobre los hematíes del recién nacido e indirecta (prueba de Coombs indirecta) en el suero de la madre permite establecer el diagnóstico diferencial con otras ictericias neonatales. En el caso de la EHRN por mecanismo inmune ambas pruebas son positivas.

Prevención y tratamiento. Es posible prevenir la EHRN producida por el antígeno Rh(D), en primer lugar, evitando administrar sangre Rh(D)-positiva a las niñas y mujeres en edad fértil Rh(D)-negativas. En segundo lugar, debe prevenirse la aloimmunización fetomaternal después del parto de un feto Rh(D)-positivo mediante la administración a la madre de inmunoglobulina específica anti-D (250-300 mg por vía intramuscular), ya sea después del parto o bien mediante una dosis antes del parto y otra posparto. Si ya se ha producido la isoimmunización, son fundamentales el diagnóstico temprano y la vigilancia del recién nacido para evitar la anemia y la hiperbilirrubinemia excesivas, mediante fototerapia y exanguinotransfusión. Experiencias recientes demuestran que el tratamiento con inmunoglobulinas inespecíficas a dosis altas puede disminuir la respuesta inmune en la madre.

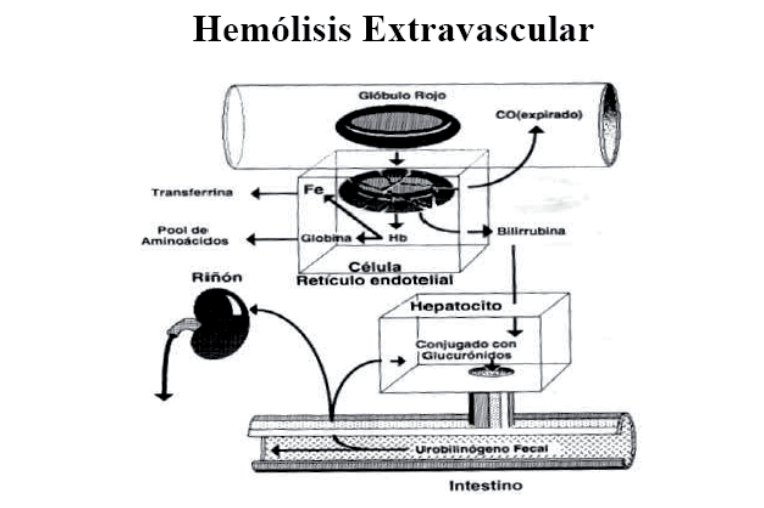
### 6.1.5 Anemias hemolíticas autoinmunes

En la anemia hemolítica autoinmune (AHA) la hemólisis aumentada se produce por la presencia en la superficie eritrocitaria de anticuerpos dirigidos contra los constituyentes antigénicos de los hematíes. Se conoce poco sobre los mecanismos de producción de estos autoanticuerpos. Probablemente, en el organismo siempre hay clones de linfocitos B capaces de producir autoanticuerpos, pero su actividad está frenada por la acción reguladora de los linfocitos T. Cuando se pierde este mecanismo autorregulador se producen auto-anticuerpos en cantidades suficientes para desencadenar la destrucción de los hematíes. Algunas enfermedades (infecciones víricas, neoplasias, enfermedades sistémicas) estimulan la producción de autoanticuerpos antieritrocitarios y originan las AHA secundarias. En otros casos no se halla una enfermedad subyacente y se denominan AHA idiopáticas. El mayor conocimiento de estas anemias y la mayor precisión en los diagnósticos han motivado que el número de AHA idiopáticas sea cada vez menor.

#### 6.1.5.1 Anemia hemolítica autoinmune por anticuerpos calientes

##### *Etiología.*

Se caracteriza porque los autoanticuerpos actúan a la temperatura del organismo (37 °C), son de clase IgG y la hemólisis es predominantemente extravascular (fig. 1). Es el tipo de AHA más frecuente. Puede ser idiopática o secundaria. La frecuencia de una y otra varía mucho según las series publicadas. Las enfermedades asociadas con mayor frecuencia son el lupus eritematoso diseminado y otras enfermedades autoinmunes, la leucemia linfática crónica, linfomas y, excepcionalmente, el quiste de ovario entre otras menos comunes. Se presentan a cualquier edad (aunque son más frecuentes en los adultos) y predominan en el sexo femenino, sin que exista relación con el número de embarazos o de hijos.



##### *Cuadro clínico.*

Es muy variado. El paciente se halla asintomático en algunas ocasiones. En otras, el comienzo puede ser insidioso, dado que la anemia se instaura lentamente. A veces se observa un ligero tinte icterico. En los casos más graves la hemólisis es intensa, la anemia se instaura con rapidez y el enfermo presenta palidez de piel y mucosas, disnea, ansiedad e ictericia. Puede palpase esplenomegalia.

### *Diagnóstico.*

Se comprueban los signos generales de toda hemólisis. El examen morfológico de los hematíes revela anisocitosis, poiquilocitosis, policromasia y esferocitos. La haptoglobina está muy disminuida o es indetectable y en los hematíes del paciente se detecta una prueba de Coombs directa positiva con el suero antiglobulina humana poliespecífico. Si se emplean sueros antiglobulina humana monoespecíficos, los resultados son casi siempre positivos con el suero anti-IgG y, a veces, con el antisuero frente a la fracción C3 del complemento. Utilizando técnicas especiales (calor, disolventes orgánicos) es posible la separación (elución) del anticuerpo de los determinantes antigénicos del hematíe. En el suero del paciente se detecta también mediante la prueba de la antiglobulina indirecta un anticuerpo que, por regla general, reacciona con todos los hematíes del panel eritrocitario. Es importante realizar la elución del anticuerpo y determinar su especificidad tanto en el eluido como en el suero, ya que ello permite la diferenciación entre un aloanticuerpo y un autoanticuerpo. Cuando la prueba de la antiglobulina directa e indirecta y el estudio del eluido y del suero dan resultados negativos se pueden utilizar técnicas más sensibles, como la de la antiglobulina ligada a una enzima o a una sustancia radiactiva, que detectan cantidades muy pequeñas de inmunoglobulinas fijadas al hematíe. También es útil conocer si la inmunoglobulina es de clase IgA o IgM, aun cuando estos tipos de AHAI son muy poco frecuentes. Algunos casos de AHAI se acompañan de trombocitopenia, que puede ser de origen inmune, en cuyo caso constituye el síndrome de Evans.

### *Pronóstico y tratamiento.*

El pronóstico de las AHAI por anticuerpos calientes secundarias se relaciona con la respuesta al tratamiento de la enfermedad de base. En las formas idiopáticas el pronóstico es muy variado. Aunque los pacientes tengan una buena respuesta al tratamiento se deben controlar de forma periódica, ya que es una enfermedad que evoluciona en brotes. El tratamiento habitual en los pacientes con signos clínicos de hemólisis consiste en prednisona por vía oral, en dosis de 1-2 mg/kg/día. Suelen observarse mejorías notables en la primera semana. La falta de respuesta a la tercera semana sugiere que el tratamiento es ineficaz. Cuando se alcanzan cifras normales de hemoglobina se descende paulatinamente la prednisona hasta hallar la dosis de mantenimiento, efectuando controles periódicos de hematocrito y reticulocitos. La prueba de la antiglobulina directa e indirecta se efectúa como control a los 15 días del primer examen, repitiéndose después de manera periódica. Si se considera que ha habido una mala respuesta a los glucocorticoides o la dosis de mantenimiento de prednisona es superior a 15-20 mg/día deben plantearse otros tratamientos. La esplenectomía está indicada si los estudios con Cr demuestran que hay un índice elevado de captación esplénica. Se ha de tener en cuenta que en los pacientes en los que la sensibilización eritrocitaria es más importante por el componente C3b del complemento que por la misma IgG, el secuestro es más intenso en el hígado que en el bazo. También se pueden emplear fármacos inmunodepresores, como la azatioprina o la ciclofosfamida. Los resultados son muy variables. Incluso se han intentado otras terapéuticas, como plasmaféresis, administración de plaquetas cargadas con vinblastina o inmunoadsorción de la IgG del plasma, pero los resultados son mucho más dudosos. En lo posible se deben evitar las transfusiones, aunque una incompatibilidad serológica no puede retrasar una transfusión si está clínicamente bien indicada. El mayor peligro de las transfusiones

consiste en que el paciente esté sensibilizado a otros aloanticuerpos. Algunos autores también recomiendan efectuar transfusiones fraccionadas a los pacientes para evitar la sobrecarga de volumen.

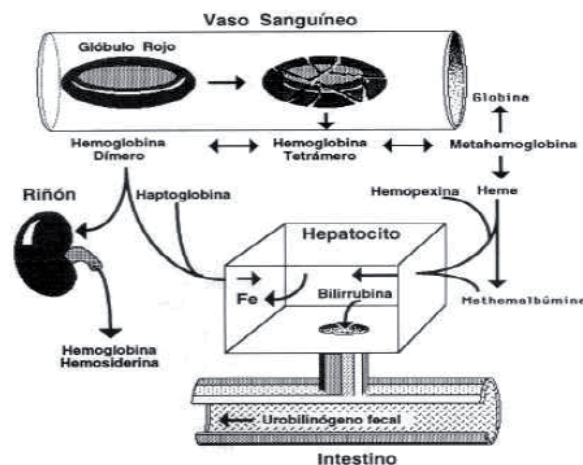
### 6.1.5.2 Anemia hemolítica autoinmune por anticuerpos fríos

Los anticuerpos fríos o crioaglutininas son los que reaccionan mejor con su antígeno correspondiente a bajas temperaturas. Se hallan normalmente en el suero pero carecen de significación clínica. Cuando su amplitud térmica aumenta pueden causar hemólisis. Este incremento se acompaña de un título muy elevado del anticuerpo en el suero. Suelen ser de clase IgM, aunque se han descrito algunos de clase IgA y, muy rara vez, IgG. La especificidad del autoanticuerpo suele ir dirigida contra los antígenos del sistema li.

#### Etiología.

No se conoce bien el origen de los autoanticuerpos fríos. Su aumento en el título y en la amplitud térmica puede estar relacionado con una respuesta inmunológica policlonal a los virus. Su actividad depende de su capacidad para fijar la fracción C3 del complemento sobre la superficie eritrocitaria, lo que originará una hemólisis intravascular. La acción de un inactivador del C3 limita la hemólisis intravascular, pero los hematíes que llevan en su membrana fragmentos del complemento se eliminan de la circulación, principalmente por los macrófagos del hígado. La AHAI por anticuerpos fríos se asocia a menudo a infecciones por *Mycoplasma pneumoniae*, a la mononucleosis infecciosa y a otras infecciones víricas. Algunas veces se asocia a una leucemia linfática crónica u otras neoplasias linfoides. Las formas idiopáticas ocurren con mayor frecuencia en personas de edad avanzada sin que exista predominio de sexo.

## Hemólisis Intravascular



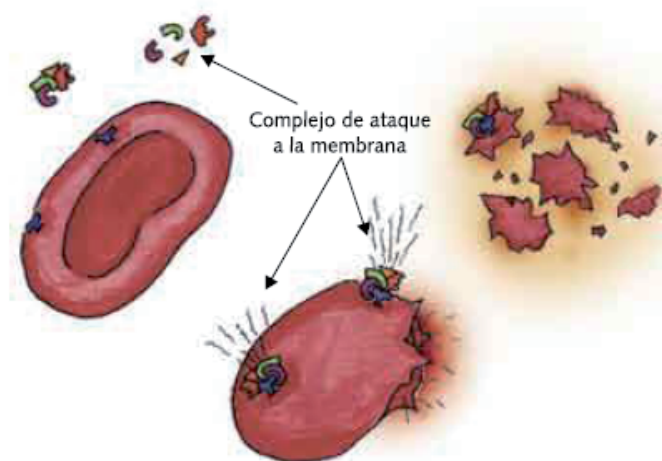
#### Cuadro clínico.

Con frecuencia las únicas manifestaciones son las de una anemia crónica. Así ocurre en los casos idiopáticos o asociados a procesos linfoproliferativos. Pueden presentarse signos de acrocianosis dolorosa en las orejas, la punta de la nariz y los dedos, que deben diferenciarse de las crisis de Raynaud. No suele haber gangrena. Los casos secundarios a infecciones, sobre todo víricas, pueden cursar en forma de hemólisis aguda, que sobreviene a los 5-10 días de finalizar la infección y suele curar espontáneamente.

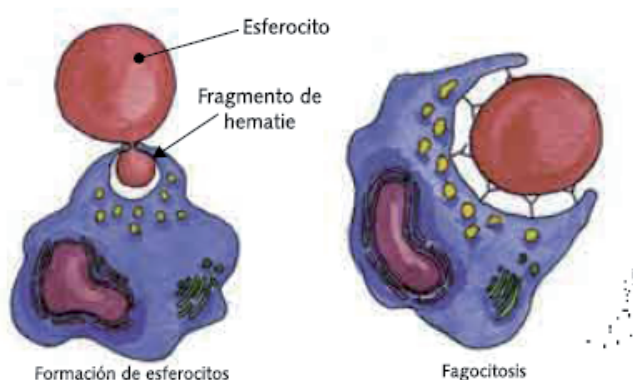
*Datos de laboratorio.*

Se comprueban los datos propios de toda anemia hemolítica (reticulocitosis, hiperbilirrubinemia, entre otros). En la extensión de sangre periférica suelen observarse esferocitos. La prueba de la antiglobulina directa puede ser positiva con el suero antiglobulina poliespecífico, negativa con el suero antiglobulina monoespecífico anti-IgG y positiva con el suero monoespecífico anti-C3-C4. La característica de este tipo de anemia hemolítica es el aumento en el suero del título de los anticuerpos que actúan a bajas temperaturas y tienen capacidad aglutinante a temperaturas superiores a 30°C. La mayoría de los autoanticuerpos tienen una especificidad anti-Ii. La especificidad anti-I ocurre en los casos secundarios a una neumonía por *Mycoplasma* y la anti-i se observa en los cuadros posteriores a la mononucleosis infecciosa. Con menor frecuencia los anticuerpos fríos tienen otras características, como sucede con los anti-Pr, que aglutinan *in vitro* tanto a los hematíes I como a los i, pero pierden su actividad al ser tratados con enzimas proteolíticas.

**Anemia inmuno-hemolítica por complemento**



**Anemia inmuno-hemolítica en macrófago esplénico**



*Figura 2. Mecanismos de anemia hemolítica.*

*Pronóstico.*

La evolución de la enfermedad por aglutininas raras depende de si es idiopática o secundaria. Los casos de emólisis aguda (secundaria), aunque graves, son autolimitados la mayor parte de las veces curan espontáneamente.



Los casos de hemólisis crónica (idiopática) cursan con remisiones exacerbaciones en general benignas.

*Tratamiento.*

En lo posible se deben evitar las transfusiones, que en algunos casos pueden agravar el proceso hemolítico. Se debe mantener al paciente en un ambiente cálido, evitando exposiciones bruscas al frío. Los glucocorticoides no están indicados, aun cuando algunos pacientes pueden responder esta terapéutica. La esplenectomía carece de efectividad en algunos casos rebeldes y persistentes pueden ser tiles el clorambucilo o la ciclofosfamida.

### **6.1.6 Hemoglobinuria paroxística a FRIGORE**

Es la más infrecuente de las AHAI. Se asocia a la sífilis terciaria a algunas infecciones víricas, como la mononucleosis infecciosa, la parotiditis, la infección por citomegalovirus el sarampión.

Cuadro clínico. Se presenta sobre todo en varones jóvenes con el antecedente de una infección vírica; después de una exposición al frío, se inicia de forma brusca un cuadro de es-calofríos, fiebre, dolor lumbar, cefalea y malestar general. Se acompaña de la emisión de orinas oscuras (hemoglobinuria).

Datos de laboratorio. En el suero de los pacientes se detecta la denominada hemolisina bifásica o de Donath Landsteiner. Consiste en un autoanticuerpo que se fija a los hematíes cuando se incuba el suero con ellos a 4 °C y los hemoliza a 37 °C. Es imprescindible que el suero sea fresco o se aporte complemento a la reacción. Este autoanticuerpo tiene especificidad de grupo sanguíneo anti-P y es de clase IgG. La prueba de la antiglobulina directa puede ser débilmente positiva con los sueros poliespecíficos y los monoespecíficos anti-IgG y anti-C3-C4.

Pronóstico. Depende de la enfermedad causal. Los casos secundarios a infecciones víricas remiten espontáneamente. Los causados por la sífilis y los casos idiopáticos cursan con crisis de hemólisis. Entre las crisis los pacientes se hallan asintomáticos.

Tratamiento. Las formas idiopáticas no tienen tratamiento. Las secundarias mejoran tratando la enfermedad causal. En las crisis de hemólisis aguda es necesaria la protección frente al frío. Los glucocorticoides pueden limitar la hemólisis. Las transfusiones a veces están indicadas como tratamiento de soporte, dependiendo de la intensidad de la anemia.

### **6.1.7 Anemias hemolíticas inmunes inducidas por fármacos**

Se producen cuando un medicamento desencadena la aparición de anticuerpos dirigidos contra determinantes antigénicos de los hematíes.

#### **6.1.7.1 Formación de inmunocomplejos fármaco-antifármaco.**

Los fármacos que actúan por este mecanismo ( se combinan débilmente con las proteínas de la membrana eritrocitaria. El inmunocomplejo fármaco-antifármaco se fija sobre los hematíes. Éstos, a su vez, fijan el factor C3b, con lo que se activa la cascada del complemento. El cuadro clínico consiste en una anemia hemolítica intravascular grave que provoca insuficiencia renal aguda. La anamnesis revela la toma previa del fármaco en

cuestión, que actúa como dosis sensibilizante, y basta una pequeña dosis de recuerdo para que ocurra bruscamente la hemólisis. La prueba de la anti-globulina directa es débilmente positiva. Si se efectúa una prueba de la antiglobulina indirecta con suero del paciente, hematíes de grupo O normales y una solución del fármaco, la presencia de anticuerpos específicos en el suero del paciente produce una aglutinación o lisis de los hematíes, que no sucede en ausencia del fármaco. La recuperación suele ser buena si se suspende la administración del fármaco responsable.

#### ***6.1.7.2 Adsorción firme del fármaco sobre la superficie eritrocitaria.***

El fármaco se fija sobre la membrana eritrocitaria y la acción ulterior del anticuerpo sobre el fármaco fijado hace que estos hematíes sensibilizados sean destruidos por los macrófagos del bazo. La hemólisis es, por tanto, extravascular. El fármaco implicado con mayor frecuencia es la penicilina a altas dosis, administrada durante al menos una semana. La hemólisis cesa al suspender el tratamiento con dicho fármaco. La prueba de la antiglobulina directa es positiva y de clase IgG. Al enfrentar hematíes de individuos sanos sensibilizados con el fármaco y suero del paciente se obtiene un resultado positivo. Los anticuerpos hallados en el suero tienen un título muy alto y son de clase IgG. Según algunos autores, el 90% de los enfermos hospitalizados presentan anticuerpos contra hematíes sensibilizados por la penicilina, a títulos bajos y de clase IgM, pero sólo tienen importancia clínica cuando presentan las características antes citadas.

#### ***6.1.7.3 Formación de autoanticuerpos***

El fármaco que con mayor frecuencia produce anemia por este mecanismo es, con gran diferencia, la alfametildopa. Alrededor del 10-20% de los pacientes que reciben dicho fármaco presentan una prueba de la antiglobulina directa positiva, pero sólo el 0,5-1% desarrollan una anemia hemolítica. El cuadro clínico, así como el diagnóstico serológico, es idéntico al de las AHAI de tipo caliente. Por ello, el diagnóstico se basa en la anamnesis del paciente y en observar la evolución de la anemia después de suspender el medicamento. En ocasiones, la positividad de la prueba de la antiglobulina directa persiste hasta 2 años después de la retirada del fármaco. Una hipótesis unificadora del mecanismo de las anemias hemolíticas inducidas por fármacos sugiere que, si éstos provocan la formación de anticuerpos, es porque primero se han fijado sobre el hematíe. Incluso si la fijación es débil, es capaz de alterar las proteínas de la membrana eritrocitaria. El anticuerpo resultante puede estar dirigido contra el complejo fármaco-hematíe, contra los antígenos de membrana (autoanticuerpos) o contra ambos.

### ***6.1.8 Anomalías adquiridas de la membrana***

#### ***6.1.8.1 Hemoglobinuria paroxística nocturna***

La hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) es un trastorno hemolítico adquirido de la célula madre de la hematopoyesis, que origina una clona de células que son susceptibles a una lesión de la membrana mediada por el complemento. Ocurre con mayor frecuencia en adultos jóvenes. Las alteraciones de la HPN se deben a un aumento de la sensibilidad de hematíes, granulocitos y plaquetas a la acción lítica de la fracción C3 del complemento. Se han observado deficiencias de diversas proteínas de membrana como los déficit de acetilcolinesterasa y de distintos inhibidores del complemento como

el decay accelerating factor o DAF (CD55), el inhibidor de membrana de la lisis reactiva (CD59), el factor de restricción homólogo (inhibidor de C8) o del antígeno CD14. La base común de estas deficiencias radica en un déficit del anclaje de estas proteínas a la membrana a través de grupos glucosilfosfatidilinositol (GPI) por una mutación en el gen GPI-A que codifica su síntesis. La HPN es el resultado del déficit de grupos GPI que no permite que la membrana celular contenga inhibidores de las fracciones activadas del complemento (el déficit más importante es el de CD59).

*Cuadro clínico.*

Se presenta en ambos sexos, entre los 30 y los 40 años. El comienzo puede ser muy variado. Los pacientes presentan anemia de intensidad variable, plaquetopenia moderada y granulocitopenia. La hemoglobinuria, que da nombre a la enfermedad, falta en algunos casos o sólo aparece muy esporádicamente, aunque alrededor del 25% de pacientes presentan hemoglobinuria desde el inicio de la enfermedad. En los episodios de hemólisis brusca, el enfermo puede presentar dolor lumbar o abdominal difuso probablemente debido a la isquemia producida por trombos en los pequeños vasos. Con relativa frecuencia ocurre trombosis en los territorios hepatoesplénico o portal (síndrome de Budd-Chiari) o en las venas cerebrales. La mayor frecuencia de trombosis que acompaña a esta enfermedad quizá se deba a una modificación funcional de las plaquetas inducida por el complemento. En algunos pacientes predomina la trombocitopenia, lo que puede ocasionar una púrpura petequeal.

*Datos de laboratorio.*

La anemia tiene intensidad variable y puede acompañarse de trombocitopenia y granulocitopenia. También es posible hallar microcitosis e hipocromía, que reflejan la existencia de una ferropenia. La cifra de reticulocitos suele estar ligeramente elevada. La fosfatasa alcalina granulocitaria es baja, excepto en los casos asociados a anemia aplásica. La haptoglobina se halla descendida. La presencia de hemosiderinuria es constante y puede ocasionar un estado de ferropenia. El examen de médula ósea revela hiperplasia de la serie eritropoyética, excepto cuando se asocia a una anemia aplásica. La prueba diagnóstica de esta enfermedad es la prueba de Ham, que se realiza poniendo en contacto hematíes del paciente con el suero propio y con otro suero compatible, en un medio acidificado. Si la prueba es positiva se produce una hemólisis de los hematíes, siempre que exista una proporción de hematíes HPN-II (de 3 a 5 veces más sensibles a la acción del complemento) o HPN-III (15 a 30 veces más sensibles). La sensibilidad de los hematíes HPN-I al complemento es normal. La prueba de la sacarosa consiste en facilitar la fijación del complemento (disminuyendo la fuerza iónica del medio) mediante la adición de la sacarosa. Esta última prueba es muy sensible pero poco específica. Sin embargo, la de Ham no es suficientemente sensible para detectar a todos los pacientes con HPN. El empleo de AcMo permite detectar una menor intensidad de tinción para CD55 y CD59 en hematíes, y de CD14 y los anteriores AcMo en los leucocitos. Por último, cabe citar que en la HPN se observa un descenso de la actividad de la acetilcolinesterasa eritrocitaria.

*Pronóstico.*

Es muy variable. En algunos casos la enfermedad mejora progresivamente. Sin embargo, la mayoría de los enfermos presentan períodos de remisión con exacerbación de las crisis hemolíticas inducidas por infecciones, transfusiones e inmunizaciones. Una de

las complicaciones más graves la constituyen las trombosis venosas. La supervivencia, en general, es superior a los 20 años.

*Tratamiento.*

En algunos pacientes pueden ser útiles las transfusiones. A pesar de la ferropenia, la administración de hierro puede resultar peligrosa, dado que aumenta la hemólisis y la hemoglobinuria. Se han empleado también glucocorticoides (20-60 mg en días alternos), con resultados variables. La administración de andrógenos puede ser moderadamente eficaz. El empleo de heparina y cumarínicos no parece ser útil. En algunos casos se ha ensayado con éxito el trasplante de médula ósea alogénico.

**6.1.8.2 Anemias hemolíticas de origen hepático y síndrome de Zieve**

En algunos pacientes con estadios avanzados de lesión hepatocelular de origen alcohólico se puede observar una hemólisis de rápida instauración, con abundantes acantocitos. Cuando existe una lesión grave del parénquima hepático se halla en el suero una lipoproteína de baja densidad anormal que provoca una rotura del equilibrio entre el contenido del colesterol y fosfolípidos de la membrana eritrocitaria, lo que causa una pérdida de su capacidad de deformación. Estos hematíes rígidos se destruyen prematuramente en un bazo congestionado e hipertrófico. Los hematíes transfundidos adquieren con rapidez la misma alteración. El diagnóstico se basa en los antecedentes de hepatopatía y en la existencia de una anemia hemolítica con presencia de acantocitos. El pronóstico suele ser desfavorable debido al grado avanzado de la hepatopatía.

El síndrome de Zieve, probablemente debido a un fenómeno similar al anterior, consiste en crisis hemolíticas agudas, hiperlipemia y aumento de los triglicéridos tras una ingesta abundante de alcohol. Este cuadro se puede evitar suprimiéndolas ulteriores ingestas de alcohol.

**6.1.9 Otras causas de anemia hemolítica adquirida**

*1. Anemias hemolíticas de causa mecánica*

Los hematíes pueden fragmentarse y lisarse debido a traumatismos externos. Se describen tres mecanismos: a) lesiones por depósitos de fibrina y estrechamiento de los pequeños vasos; b) circulación de los hematíes sometidos a impactos externos, y c) traumatismos de origen cardíaco.

*2. Anemia hemolítica microangiopática*

Los hematíes se fragmentan cuando se ven obligados a circular a través de pequeños vasos cuyo endotelio está alterado y/o se hallan ocluidos por depósitos de fibrina. Los depósitos vasculares de fibrina pueden ser debidos a:

- Anomalías propias de los vasos. Son secundarias a procesos como hemangiomas cavernosos, rechazo del trasplante renal, hipertensión maligna, eclampsia o neoplasias diseminadas. El grado de hemólisis es muy variable y el tratamiento debe dirigirse contra la enfermedad de base.
- Coagulación intravascular diseminada. En este proceso puede haber cierto grado de hemólisis debida a la fragmentación de los hematíes en los pequeños vasos. Púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) y síndrome urémico-hemolítico (SUH). Son dos síndromes muy parecidos entre sí, aunque con algunas

características diferenciales. Cursan con trombocitopenia intensa y anemia hemolítica con presencia de hematíes fragmentados (esquistocitos). La PTT suele afectar a mujeres jóvenes y cursa con afección neurológica en el 90% de los casos. El SUH puede aparecer tanto en los niños como en los adultos, cursa con fracaso renal agudo y no suele producir trastornos neurológicos. La etiología de ambos procesos es incierta. El tratamiento de ambos procesos debe instaurarse lo antes posible para que sea eficaz. En el caso de la PTT las plasmaféresis repetidas han demostrado ser el tratamiento más idóneo.

### *3. Hemólisis del ejercicio*

Algunos individuos jóvenes presentan hemoglobinemia y hemoglobinuria después de algún ejercicio físico intenso, situación en la que intervienen varios factores (aumento del volumen sanguíneo circulante, incremento de la temperatura corporal y compresión de los hematíes por las masas musculares en constante ejercicio). Se ha sugerido la liberación de un factor esplénico que aumentaría la susceptibilidad de los hematíes a la hemólisis. Es característico que aparezca después de una marcha prolongada (hemólisis de la marcha). El proceso es autolimitado. No se han observado alteraciones morfológicas de los hematíes.

### *4. Hemólisis de origen cardíaco*

Los pacientes con valvulopatías, en particular aórticas, pueden presentar hemólisis debida a la elevada presión y a las turbulencias del flujo sanguíneo. Ello es más frecuente todavía en los pacientes con prótesis valvulares (especialmente aórticas), sobre todo si son artificiales. En estos enfermos es característica la intensa fragmentación de los hematíes (esquistocitos). En algunos pacientes se ha encontrado una prueba de la antiglobulina directa positiva de origen desconocido. La hemólisis crónica puede provocar hemosiderinuria y anemia ferropénica. El tratamiento consiste en corregir la anemia ferropénica y limitar los esfuerzos físicos.

### *5. Anemias hemolíticas por tóxicos directos*

Infecciones. Algunos microorganismos que parasitan directamente los hematíes pueden ser causa de hemólisis. El más frecuente es *Plasmodium* sp. La hemólisis también puede ser producida por *Babesia* sp. Ambos parásitos se localizan en el interior de los hematíes. *Bartonella bacilliformis* es una bacteria que crece mejor en la superficie de los hematíes, lo que determina su hemólisis. Otros agentes infecciosos actúan a través de sus toxinas, como *Clostridium* sp, neumococo, estafilococo y *Escherichia coli*.

Agentes físicos y químicos. Numerosas sustancias químicas pueden producir hemólisis de intensidad variable. El arsénico y el cobre probablemente actúan fijando grupos sulfhidrilos a la membrana del hematíe. La hemólisis inducida por cobre se observa en los pacientes sometidos a diálisis y explicaría las crisis hemolíticas de los pacientes con enfermedad de Wilson. La intoxicación por plomo o saturnismo puede provocar una lesión directa sobre los hematíes. El exceso de cloro puede producir cloraminas, que son potentes oxidantes que inducen una hemólisis secundaria por formación de metahemoglobina, con presencia de cuerpos de Heinz. El mismo cuadro se observa en caso de ingesta excesiva de agentes oxidantes, como las fenilhidrazinas. El calor desnaturaliza las proteínas de la membrana eritrocitaria. En los casos de

quemaduras extensas se observa hemólisis acompañada de esferocitosis intensa, hemoglobinemia y hemoglobinuria.

Venenos de serpientes o arañas. Los venenos de serpientes y de algunas especies de arañas producen una toxina lipolítica muy potente capaz de provocar hemólisis intravascular.

## 6.2 Anemias hemolíticas hereditarias

Se deben a defectos congénitos de alguno de los 3 componentes de los hematíes: la membrana, las enzimas o la hemoglobina. Gracias al desarrollo de la genética bioquímica, es frecuente que estos defectos se conozcan a escala genómica, pero para su diagnóstico seguiremos apoyándonos en gran parte en las manifestaciones clínicas y de laboratorio.

### 6.2.1 Trastornos de la membrana de los hematíes.

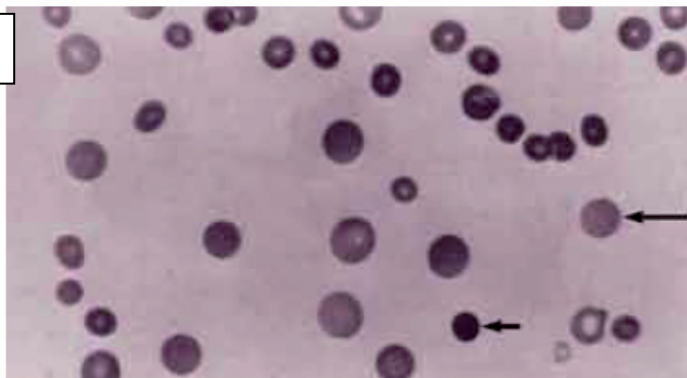
Estos pueden descubrirse fácilmente por las alteraciones morfológicas de los hematíes observables en los frotis de sangre periférica. Existen 3 tipos de alteraciones hereditarias de la membrana eritrocitaria:

- Esferocitosis hereditaria.
- Eliptocitosis hereditaria (incluida la piropoiquilocitosis hereditaria).
- Estomatocitosis hereditaria.

#### 6.2.1.1 Esferocitosis hereditaria.

Este proceso se caracteriza por la presencia de hematíes esféricos debido a un defecto molecular que afecta a una de las proteínas del citoesqueleto de la membrana eritrocitaria, y que da lugar a la pérdida de porciones de la membrana y por tanto a una disminución del cociente superficie/volumen y, consecutivamente, a esferocitosis. Este proceso suele tener una herencia autosómica dominante y una incidencia aproximada de 1:1000 a 1:4500. En un 20% de pacientes, la ausencia de alteraciones hematológicas en los familiares sugiere que la herencia es autosómica recesiva o, menos veces debida a una mutación espontánea. A veces, el proceso se manifiesta en la primera infancia, pero es frecuente que su diagnóstico no se haga hasta la vida adulta.

Figura 1. Esferocitos.



Los principales signos clínicos son anemia, esplenomegalia e ictericia. En los huesos largos se observa hiperplasia eritroide compensadora de de la médula ósea. Como la capacidad de la médula ósea para aumentar la eritropoyesis es de seis a ocho veces lo normal y esto supera habitualmente la intensidad de la hemólisis en esta enfermedad, la anemia suele ser leve o moderada y puede incluso faltar del todo en un individuo que, por lo demás está sano.

La alteración eritrocitaria característica es el esferocito. EL VCM suele ser normal o algo bajo, y la concentración media de hemoglobina corpuscular aumenta hasta 350 a 400 g/L. La intensidad de la esferocitosis puede evaluarse midiendo la fragilidad osmótica de los hematíes expuestos a soluciones hipotónicas, las cuales provocan la entrada de agua en el hematíe, como los esferocitos tienen una superficie disminuida por unidad de volumen, no tienen mucha capacidad para captar agua y por tanto se lisan en una concentración de solución salina más elevada que los hematíes normales. En el examen microscópico, los esferocitos aparecen como células pequeñas sin palidez central. De ordinario no reproducen cambios en la fragilidad osmótica salvo si los esferocitos constituyen más del 1 al 2 % de toda la población de hematíes. La esferocitosis hereditaria se caracteriza también por aumento de la fragilidad osmótica de los hematíes después de incubar la sangre completa a 37° C en condiciones estériles durante 24 horas. También es útil la prueba de la autohemólisis, en la que se mide la intensidad de la hemólisis espontánea que ocurre después de incubar los eritrocitos durante 48 horas en condiciones estériles. En la esferocitosis hereditaria se lisan alrededor del 10 al 50 % de los hematíes (frente a una lisis de menos del 4% de los hematíes normales). La autohemólisis de los esferocitos se puede evitar en gran parte añadiendo glucosa antes de la incubación.

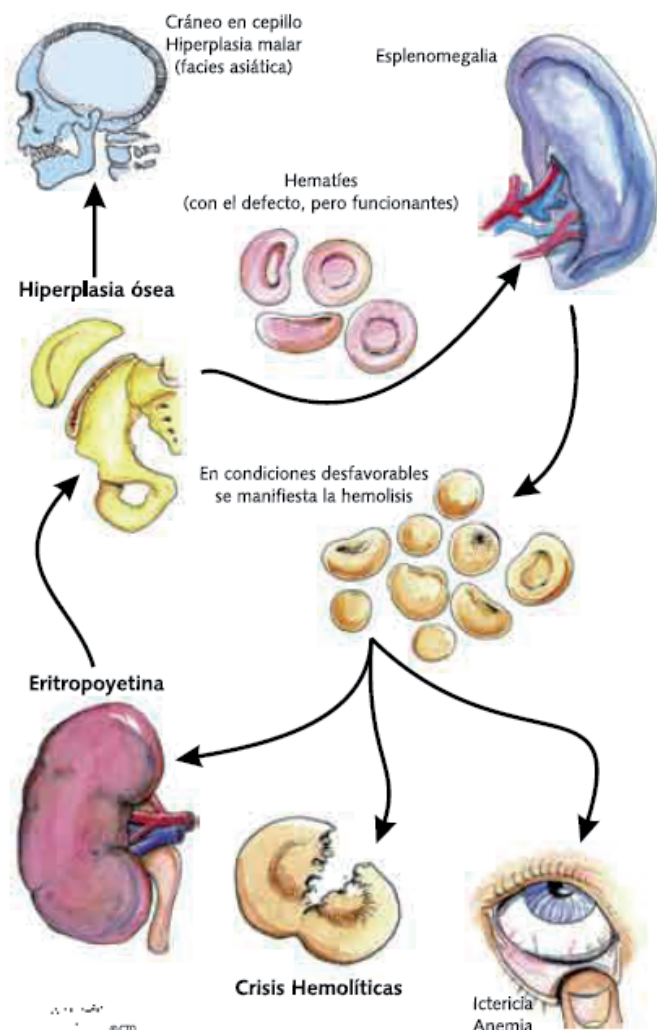


Figura 2. Patogenia de la esferocitosis.

*Patogenia:*

La alteración molecular de la esferocitosis hereditaria afecta a las proteínas del citoesqueleto estructural, principalmente a las que son responsables de anclar la doble capa de lípidos a la red del citoesqueleto básico. Casi todos los paciente tienen un déficit significativo de espectrina que, algunas veces, es secundario a un defecto molecular hereditario de esa proteína. Alrededor del 50% de los pacientes tiene también un defecto de ankirina, una proteína que forma un puente entre la proteína 3 y la espectrina. Los pacientes con herencia recesiva del déficit de ankirina tienen una anemia más intensa que aquellos otros pacientes, más frecuentes, que heredan el defecto de forma dominante. Un 25% aproximadamente de los pacientes tiene una mutación que origina un déficit de la proteína 3 y una anemia ligera cuya herencia es dominante.

*Diagnóstico.*

La esferocitosis hereditaria debe distinguirse principalmente de las anemias hemolíticas esferocíticas por anticuerpos contra los hematíes. Es útil una historia familiar de anemia, de esplenectomía, o de ambas cosas, cuando existe. El diagnóstico de esferocitosis inmunitaria suele confirmarse fácilmente con una prueba de Coombs directa positiva. También hay esferocitosis asociada a la hemólisis inducida por la esplenectomía en los pacientes con cirrosis, en las infecciones por clostridios y en ciertos envenenamientos por mordedura de serpientes. Se observan algunos esferocitos en el curso de muchos otros procesos hemolíticos, especialmente en el déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD).

*Tratamiento.*

La esplenectomía corrige constantemente la anemia, aunque persiste el defecto de los hematíes y su correspondiente morfología. El riesgo operatorio es escaso. Después de la esplenectomía, la supervivencia de los hematíes es normal o casi normal. Los pacientes con hemólisis deben tomar ácido fólico profilácticamente.

**6.2.1.2 Eliptocitosis hereditaria y piropoiquilocitosis hereditaria**

En las aves, los reptiles, el camello y la llama se encuentran normalmente hematíes de forma ovalada o elíptica; pero en los seres humanos esta morfología de los hematíes sólo se observa en cuantía considerable en la *eliptocitosis hereditaria*, un trastorno que se hereda como un rasgo autosómico dominante y que afecta a 1 de cada 4000 o 5000 habitantes, incidencia similar a la de la esferocitosis hereditaria. La forma ovalada se adquiere cuando los hematíes se deforman al atravesar la microcirculación y ya no recuperan su forma bicóncava inicial. En la mayoría de los afectados esto se debe a una alteración estructural de la espectrina eritrocitaria que da lugar a un ensamblaje deficiente del citoesqueleto. En algunas familias, los individuos afectados tienen un déficit de la proteína 4.1 de la membrana eritrocitaria, que es importante para estabilizar la unión de la espectrina con la actina del citoesqueleto (véase figura 3); los homocigotos con ausencia total de esta proteína tienen una hemólisis más intensa.



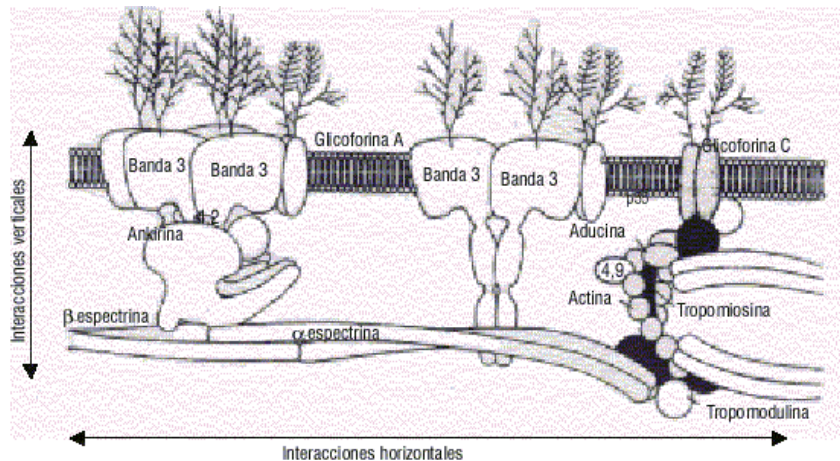


Figura 3.

La inmensa mayoría de los pacientes sólo tiene una hemólisis leve, con cifras de hemoglobina de más de 120 g/L, menos del 4% de reticulocitos, niveles bajos de haptoglobina y supervivencia de los hematíes justo por debajo de los límites normales. En un 10 a 15% de pacientes en los que las alteraciones son más acusadas, la incidencia de hemólisis es considerablemente mayor, la supervivencia media de los hematíes es tan breve como 5 días y los reticulocitos se elevan hasta el 20%.

Haya o no anemia, en un 25% de los casos como mínimo, y mas frecuentemente en mas del 75% de ellos se observan hematíes elípticos, con un cociente axial (anchura/longitud) menor de 0,78. Los pacientes con hemólisis suelen tener microovalocitos, hematíes de formas extrañas y fragmentos de hematíes; todos ellos aumentan en número después de la esplenectomía. La intensidad de la hemólisis con guarda relación con el porcentaje de eliptocitos. La fragilidad osmótica suele ser normal, pero puede estar aumentada en los pacientes con hemólisis manifiesta.

La piropoiquilocitosis hereditaria es un trastorno poco frecuente que tiene relación con la eliptocitosis hereditaria, pues existen casos de ambas anomalías en la misma familia. Se caracteriza por hematíes microcíticos y de forma extraña que se rompen a temperaturas de 44 a 45º C (mientras que los hematíes normales resisten hasta hasta 49º C). se debe a un déficit de espectrina y a una alteración del autoensamblaje de la espectrina. La hemólisis suele ser intensa, se diagnostica en la niñez y responde parcialmente a la esplenectomía.

### 6.2.1.3 Estomatocitosis hereditaria

Los estomatocitos son hematíes cóncavos por una de sus caras y convexos por la otra. Esto produce una zona central hendida, en forma de boca de pez, que aparece pálida en los frotis secos. El síndrome de anemia hemolítica hereditaria con estomatocitos se hereda con carácter autosómico dominante. Los hematíes son más permeables al sodio y al potasio de lo normal, hecho que está compensado por el mayor transporte activo de estos cationes. En algunos pacientes hay hematíes hinchados que contienen agua e iones en exceso y una disminución de la concentración de hemoglobina corpuscular media (estomatocitos sobrehidratados, "hidrocitosis"); en muchos pacientes falta la proteína 7.2 (estomatina) de la membrana eritrocitaria. En otros pacientes, los hematíes están encogidos, con menor contenido de agua y de iones, y aumento de la concentración de hemoglobina corpuscular media (estomatocitos deshidratados,

“xerocitosis”). La mayoría de los pacientes tiene esplenomegalia. La esplenectomía disminuye pero no corrige del todo el proceso hemolítico; sus indicaciones son las mismas que en la esferocitosis hereditaria.



Figura 4. Frotis sanguíneo con estomatocitos.

### 6.2.2 Defectos enzimáticos de los hematíes

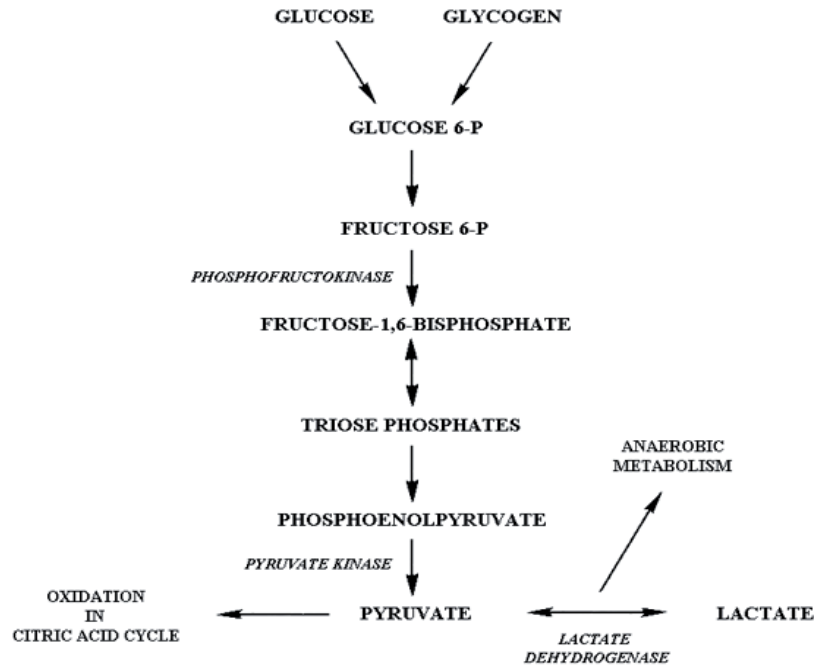
Mientras maduran, los hematíes van perdiendo su núcleo, los ribosomas y las mitocondrias y, por tanto, su capacidad para la síntesis de proteínas y la fosforilación oxidativa. El metabolismo intermediario de los hematíes maduros circulantes es bastante simple en consonancia con sus moderadas exigencias metabólicas. El hematíe tiene que obtener el ATP por la vía de Embden-Meyerhof para poder impulsar la bomba de cationes que mantiene el medio iónico intraeritrocitario. También se necesita energía en pequeña cantidad para mantener al hierro de la hemoglobina en estado ferroso ( $Fe^{++}$ ) y quizá para renovar los lípidos de la membrana eritrocitaria. Aproximadamente un 10% de la glucosa que consumen los hematíes se metaboliza a través de la vía de la hexosamonofostato. Esta vía protege a la hemoglobina y a la membrana de los oxidantes exógenos, entre ellos ciertos fármacos.

### 6.2.3 Defectos de la vía de EMBDEN-MEYERHOF

En general, todas estas enzimopatías tienen una fisiopatología y unas manifestaciones clínicas parecidas. Los pacientes presentan una anemia congénita no esferocítica de intensidad variable. Los hematíes suelen tener un déficit relativo de ATP, y como consecuencia de ello se pierde parte del potasio intracelular. Las alteraciones morfológicas de los hematíes indican que la membrana eritrocitaria está afectada por el defecto enzimático. Estos hematíes tienen tendencia a ser más rígidos y a ser secuestrados más fácilmente por el sistema mononuclear-fagocítico.

Algunos de estos déficit de las enzimas glucolíticas, como la piruvatocinasas (PK) y la hexocinasas, son exclusivos de hematíe, sin que se haya observado alteración metabólica evidente en los leucocitos ni en otras células que han sido estudiadas; en el caso de déficit de PK, esto se debe a isoenzimas que son exclusivas del hematíe. En otros trastornos, el déficit enzimático es más extenso. En el déficit de isomerasa de glucosa-fosfato y en el déficit de cinasa de fosfoglicerato participan también los leucocitos, aunque los individuos afectados aparentemente no tienen alteraciones de la función

leucocitaria. Las personas con déficit de isomerasa de triosafosfato tienen niveles bajos de esta enzima en los leucocitos, en las células musculares y en el líquido cefalorraquídeo. Además están afectados por un proceso neurológico progresivo. Algunos pacientes con déficit de fosfofructocinasa tienen una miopatía.



*Figura 5. Vía de Embden-Meyerhoff*

Alrededor del 95% de todos los defectos conocidos de las enzimas glucolíticas se deben al déficit de PK, y un 4% al déficit de isomerasa de glucosa-fosfato. El déficit de PK es consecuencia de diversas mutaciones. Algunas de estas mutaciones de sentido erróneo dan lugar a reacciones disminuidas con el sustrato (fosfoenolpiruvato) con una molécula potenciadora (fructosa 1,6-difosfato) o con el ADP. Por eso las manifestaciones clínicas y los datos de laboratorio son muy variables dentro de la población de sujetos afectados por el déficit de PK. La mayoría de ellos son heterocigotos compuestos que han heredado un defecto enzimático distinto de cada progenitor.

La mayor parte de los defectos de las enzimas glucolíticas se heredan de forma recesiva. Por tanto, los padres de los sujetos afectados son heterocigotos. Estos, en general, poseen la mitad de nivel normal de la actividad enzimática defectuosa, lo cual es más que suficiente para mantener una función metabólica normal. Por ello son individuos completamente asintomáticos. Como la frecuencia de los genes de este grupo de enzimopatías es baja, no es sorprendente que los homocigotos verdaderos sean muchas veces descendientes de una pareja formada por sujetos consanguíneos. Con mayor frecuencia los individuos afectados son heterocigotos compuestos. El déficit de cinasa de fosfoglicerato se hereda como un proceso ligado al sexo. Los varones afectados sufren una anemia hemolítica intensa, mientras que las mujeres portadoras pueden tener un trastorno hemolítico leve.

*Datos de laboratorio.*

**Los pacientes** tienen una anemia normocítica (o ligeramente macrocítica) y normocromica con reticulocitosis. Cuando hay déficit de PK, en sangre periférica se ven eritrocitos de formas abigarradas, incluso especulados. Los esferocitos son escasos o nulos. Por eso se ha utilizado el nombre de anemia hemolítica congénita no esferocítica para estos trastornos. A diferencia de la esferocitosis hereditaria, la fragilidad osmótica de la sangre recién extraída suele ser normal. La incubación descubre una población de eritrocitos con aumento de la fragilidad osmótica, trastorno que no se corrige añadiendo glucosa.

*Diagnóstico.*

Para el diagnóstico de este grupo de anemias se necesitan análisis enzimáticos específicos; hay que procurar que la concentración del sustrato sea la adecuada para poder detectar aquellas variedades que tienen poca afinidad por el sustrato o la molécula facilitadora. Se pueden encontrar alteraciones de la cinética de las enzimas, diferencias en la movilidad electroforética, en el pH óptimo o en la estabilidad al calor, que sirven para comprobar la heterogeneidad de las variedades enzimáticas.

*Tratamiento:*

La mayoría de los pacientes no precisa tratamiento. Quienes tienen hemólisis intensa deben tomar diariamente suplementos de ácido fólico. Se pueden necesitar transfusiones de sangre durante una crisis hipoplásica.

#### ***6.2.4 Defectos en la vía de la Hexosa-Monofosfato***

El hematíe normal posee una dotación suficiente para protegerse contra los agentes oxidantes. Durante la exposición a un fármaco o agente tóxico capaz de generar radicales de oxígeno, la cantidad de glucosa que se metaboliza a través de la vía de la hexosa monofosfato aumenta normalmente varias veces. De esta forma se regenera el glucation reducido y se protege de la oxidación de los grupos sulfidrilo de la hemoglobina y a la membrana de los hematíes. Los individuos con defectos heredados de la vía de la hexosa-monofosfato no pueden mantener en sus hematíes un nivel suficiente de glucation reducido. Como consecuencia de ello los grupos sulfidrilo de la hemoglobina se oxidan, y la hemoglobina precipita dentro del hematíe formando los cuerpos de Heinz.

#### ***6.2.5 Déficit de G6PD***

Se trata del más frecuente de los defectos congénitos de esta vía; afecta a más de 200 millones de personas en todo el mundo y, los mismos que la hemoglobina S, es probable que proteja parcialmente al paciente de padecer paludismo, al crear un alojamiento defectuoso para el merozoito. Existe gran heterogeneidad genética entre los individuos afectados, habiéndose descrito más de 400 variedades de déficit de G6PD. En la mayoría de los casos la alteración consiste en la sustitución de una o más bases, lo que va seguido del cambio de un aminoácido por otro, pero no en una delección o truncamiento de la proteína. Las mutaciones generan diferencias en la movilidad electroforética, la cinética de las enzimas, el pH óptimo y la estabilidad al calor. Estas diferencias justifican la gravedad clínica tan variable, que va desde una anemia hemolítica no esferocítica sin agresión oxidante demostrable, pasando por una anemia hemolítica que sólo se manifiesta ante un estímulo oxidante leve o intenso, hasta la ausencia completa de alteraciones detectables. La G6PD normal se conoce como tipo B.

El gen de la G6PD está situado en el cromosoma X. por eso, este déficit es un rasgo ligado a X. los varones afectados (hemicigotos) heredan el gen anormal de su madre, que suele ser una portadora (heterocigota). Debido a la inactivación de uno de los dos cromosomas X, el heterocigoto tienen dos poblaciones de hematíes: una normal y otra con déficit de G6PD. La mayoría de las mujeres son portadoras asintomáticas. Las mujeres en quienes casualmente se descubre un elevado porcentaje de hematíes deficitarios en esta enzima se parecen a los varones hemicigotos. Normalmente, la actividad de la G6PD desciende un 50% durante los 120 días que dura la vida de un hematíe.

Los problemas clínicos aparecen solamente cuando las personas afectadas se someten a alguna forma de agresión ambiental. Lo más frecuente es que los episodios de hemólisis sean desencadenados por infecciones víricas y bacterianas. Se desconoce el mecanismo por el que ocurre esto. Además, los fármacos y agentes tóxicos que amenazan con oxidar a los hematíes (los más frecuentes son las sulfamidas, los antipalúdicos y la nitrofurantoína) producen hemólisis en los individuos con déficit de G6PD.

*Datos clínicos y de Laboratorio.*

El paciente puede experimentar una crisis hemolítica aguda horas después de exponerse a una agresión oxidante. En casos graves, pueden aparecer hemoglobinuria y colapso vascular periférico. Como la población formada por los hematíes más viejos es la única que se destruye rápidamente, la crisis hemolítica tiende a cesar espontáneamente, aunque continúe la exposición al oxidante. Durante la fase aguda de la hemólisis, el descenso brusco del hematocrito se acompaña de elevación plasmática de la hemoglobina y la bilirrubina no conjugada, junto con descenso de la haptoglobina del plasma. La oxidación de la hemoglobina induce la formación de cuerpos de Heinz, que se descubren en la tinción supravital, como la de violeta de genciana. Sin embargo, no suelen verse cuerpos de Heinz pasado un día, aproximadamente, pues esas inclusiones son eliminadas con facilidad por el bazo. Esta eliminación propicia la formación de hematíes mordidos, es decir, eritrocitos que han perdido un parte periférica de la célula. Varias mordidas acaban produciendo fragmentos de hematíes. Puede haber también un pequeño número de esferocitos. Una minoría de pacientes son extraordinariamente sensibles a las habas frescas (Vicia fava) y sufren una crisis hemolítica fulminante al exponerse a ellas.

*Diagnóstico.*

El diagnóstico del déficit de G6PD debe considerarse en cualquier individuo, especialmente en varones procedentes del área mediterránea o de África que experimentan un episodio hemolítico agudo. Hay que interrogar concienzudamente al paciente sobre la posible exposición a agentes oxidantes.

*Tratamiento:*

Cómo la hemólisis suele desaparecer espontáneamente en los pacientes con déficit de G6PD leve, no es necesario aplicar ningún tratamiento específico. La esplenectomía es beneficiosa en los pacientes de origen mediterráneo con hemólisis crónica. Rara vez está indicada la transfusión de sangre.

### **6.2.6 Otros defectos de la vía de la Hexosa Mono-fosfato**

Se conocen algunas familias que presentan un déficit congénito de glucation en los hematíes debido a un defecto de cualquiera de las dos enzimas responsables de la síntesis de este tripéptido. Los individuos afectados padecen anemia hemoítica con cuerpos de Heinz que se agrava con los agentes oxidantes. Se ha publicado la existencia del déficit de reductasa de glucation, pero no está plenamente demostrada su relación con una hemólisis clínicamente importante.

**UNIDAD DIDÁCTICA VII**  
**CRIBADO NEONATAL DE HEMOGLOBINOPATÍAS EN**  
**ESPAÑA. UNA REFLEXIÓN SOBRE SU IMPORTANCIA.**  
**ESTUDIOS REALIZADOS**





## **7.1 Introducción**

El objetivo de esta revisión es proporcionar, a través de un análisis sistemático de la bibliografía científica, elementos de juicio que apoyen o rechacen el desarrollo de diversas modalidades de cribado neonatal de hemoglobinopatías en España.

## **7.2 Material y Método**

Se realizó una búsqueda bibliográfica en las siguientes bases de datos automatizadas: Medline, EMBASE, colaboración Cochrane, CRD databases (Centre for Review and Dissemination) de la Universidad de York, que incluye las bases de datos DARE (Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness), NHS EED (National Health Service Economic Evaluation Database) y HTA (Health Technology Assessment), IBECs (Índice Bibliográfico en Ciencias de la Salud) y LILACS (Literatura Iberoamericana e do Caribe em Ciências da Saúde). También se buscó información sobre ensayos clínicos de hemoglobinopatías en la base de datos National Research Register y en la base de datos ClinicalTrials.gov.

También se realizó una búsqueda específica de artículos publicados en revistas españolas a través de la página web de la editorial Doyma ([www.doyma.es](http://www.doyma.es)), que incluye diversas revistas sobre hematología, pediatría y medicina interna. Se hizo una búsqueda manual en la bibliografía de los estudios obtenidos y se solicitaron los que se consideraron de interés. La bibliografía anterior a 1990 se obtuvo mediante este procedimiento.

Los criterios de selección de los estudios se fijaron teniendo en cuenta las siguientes características de cada una de las publicaciones obtenidas en la búsqueda: diseño del estudio y tipo de publicación, tamaño de la muestra, objetivo del estudio, tipo de muestra empleada y su procedencia, variables de resultado consideradas y localización geográfica del estudio.

Los resultados de la revisión se presentan como respuesta a las preguntas más importantes que se podrían plantear a la hora de decidir si incorporar un cribado de hemoglobinopatías al resto de programas de cribado neonatal que se realizan de modo sistemático en España.

## **7.3 Resultados**

Se han localizado muchos estudios sobre el cribado de hemoglobinopatías, aunque pocos tienen un diseño riguroso. Los estudios más rigurosos son los que determinan la eficacia de la profilaxis antibiótica en la prevención de infecciones. La mayoría de las investigaciones obtenidas se han realizado en EE.UU., el Reino Unido y Francia, y algunas, en España. La mayoría de las publicaciones se centran en los resultados obtenidos por diversos programas de cribado. También se han obtenido revisiones sistemáticas de calidad y estudios de costes que consideran diversos escenarios de cribado.

### **7.3.1 ¿Es eficaz el cribado de hemoglobinopatías?**

En el caso de las hemoglobinopatías, como se ha indicado, deben diferenciarse dos entidades clínicas diferentes, la anemia falciforme o drepanocitosis y las talasemias. Para el caso de la anemia falciforme se ha demostrado que el cribado neonatal es una medida efectiva para prolongar la vida de los neonatos enfermos. Esto se debe a que el cribado permite detectar a los niños afectados e instaurar un tratamiento antibiótico profiláctico que evita la mortalidad por infecciones en los primeros años de vida. Esta es la intervención que se hace en los niños afectados detectados en un programa de cribado neonatal de hemoglobinopatías. También se ha observado que si el programa de cribado, además de la detección temprana, incluye una educación de los padres y un seguimiento específico, se contribuye aún más a la reducción de la mortalidad.

Para el caso de las talasemias no se dispone de un tratamiento efectivo para tratar adecuadamente la enfermedad ni las posibles complicaciones que puedan ir apareciendo. Se dispone de servicios de diagnóstico y tratamiento, que permiten administrar el tratamiento a las personas que lo requieren, aunque hoy en día sólo es paliativo. No se ha encontrado evidencia procedente de ensayos clínicos acerca de la eficacia de un cribado de talasemias en la reducción de la mortalidad o morbilidad. Con los tests utilizados habitualmente para el cribado neonatal de drepanocitosis también se detectan individuos con Hb S/ $\beta$ -talasemia, con una clínica similar a la que presenta la anemia de células falciformes. Las talasemias mayores también se detectan con el cribado de drepanocitosis. No se han localizado artículos que se muestren a favor de un cribado universal específico de  $\beta$ -talasemia. Sólo se encontró una investigación en la que se analizaron madres embarazadas en busca de la presencia de una alteración en el gen de la  $\beta$ -talasemia mediante análisis de ADN. Por el contrario, sí hay autores que defienden que no se realice un cribado de  $\beta$ -talasemia. Davies et al, en una revisión sistemática, no encuentran razones para llevar a cabo un diagnóstico temprano y afirman que una detección temprana de esta enfermedad no tiene ninguna influencia beneficiosa demostrada en el pronóstico futuro de estos individuos.

Si se compara el beneficio clínico del cribado de la anemia falciforme con el cribado de la  $\beta$ -talasemia, se observa que el diagnóstico precoz de esta última sólo aumenta la duración de la enfermedad (se produce un adelanto diagnóstico) y no se modifica su curso clínico ni su esperanza de vida.

El otro grupo de talasemias lo forma la  $\alpha$ -talasemia, enfermedad no susceptible de cribado, debido a que no cumple prácticamente ninguno de los criterios para llevar a cabo un programa de esas características. Entre ellos destacamos que no es un importante problema de salud en los países occidentales, las formas más leves son prácticamente asintomáticas, su forma más grave es incompatible con la vida, no hay medidas de prevención primaria y no hay un tratamiento curativo. En la tabla 1 se describen los principales requisitos que debe reunir un programa de cribado.

En resumen, debido principalmente a que no se dispone de un tratamiento curativo efectivo para la enfermedad ni se pueden evitar las posibles complicaciones que van apareciendo en el curso de ella, no parece justificable un cribado de talasemias.

### 7.3.2 ¿Todos los neonatos en riesgo desarrollarán la enfermedad?

Si el neonato presenta anemia falciforme, no siempre tendrá una sepsis, sino que se ha descrito que la incidencia de sepsis es aproximadamente del 7-8% en los neonatos afectados. Esto quiere decir que el cribado neonatal no siempre evitará una sepsis, ya que ésta se produce, por término medio, en un pequeño porcentaje de niños enfermos. Para el caso de las hemoglobinopatías, se considera habitualmente que un neonato está en riesgo de desarrollar la enfermedad si uno de sus padres (o ambos) son de raza negra. Para que la enfermedad se manifieste es necesario que ambos padres sean portadores de un gen alterado, en cuyo caso el recién nacido tiene un 25% de posibilidades de tener la enfermedad. Si uno de los progenitores ya tiene la enfermedad, la probabilidad lógicamente aumenta, pero sería un caso particular ya que es un dato que se conoce, al contrario del estado de portador.

### 7.3.3 ¿Es homogénea la prevalencia de hemoglobinopatías en España?

Uno de los requisitos para realizar un programa de cribado es que la enfermedad o condición susceptible de ser cribada sea más o menos prevalente en la región geográfica o en los grupos etarios que se deseen cribar. En el caso de la anemia falciforme, la prevalencia está directamente ligada a la población con riesgo de presentarla, es decir, al porcentaje de extranjeros de raza negra (o mulatos) en cada región geográfica, como se puede observar en la tabla 2. En el caso español hay una gran heterogeneidad en el número de inmigrantes en las diferentes comunidades autónomas, predominando en Madrid, Cataluña y, en general, en todo el Levante y Andalucía. El norte y noroeste de España son las zonas en donde hay menos inmigrantes de estas características y donde además se dan los menores aumentos (aunque los hay) en los flujos migratorios. Estos datos indican que en las zonas con más inmigrantes de raza negra hay una probabilidad más elevada de que haya neonatos con anemia falciforme.

#### Principios generales de un programa de cribado

1. La enfermedad que se trate de cribar debe ser un importante problema de salud. Esto no significa necesariamente una alta prevalencia, aunque sería un requisito importante
2. La enfermedad debe tener una fase de latencia identificable o de síntomas incipientes. Para localizar y tratar eficazmente las enfermedades en una fase temprana ha de haber un período razonable en la evolución natural de la enfermedad durante el cual no están presentes los síntomas
3. Es necesario conocer debidamente el ciclo natural de la enfermedad, así como la evolución desde la fase de latencia o de síntomas incipientes
4. Debe disponerse de una prueba o examen apropiado. Por norma general una prueba de examen colectivo debe poder efectuarse con facilidad y rapidez, aunque tenga un mayor margen de error y no sea tan exacta como la prueba diagnóstica de referencia
5. La prueba debe ser aceptable para la población. La aceptabilidad está relacionada con su seguridad y con la eficacia con la que se transmita la información a la población con respecto al programa de cribado
6. Se debe establecer una norma sobre las personas que deben tratarse como enfermos. Debe seguirse una política claramente definida respecto a los individuos «dudosos»
7. Debe haber un tratamiento aceptado para los pacientes en los que se identifica la enfermedad. La capacidad para tratar debidamente una enfermedad en cuanto se localice, es quizá uno de los criterios principales a los que debe ajustarse una prueba de examen colectivo
8. Es preciso disponer de servicios de diagnóstico y tratamiento. Debe existir la posibilidad de administrar el tratamiento a todas las personas que lo requieran
9. El coste del programa de cribado (incluido el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes diagnosticados), debe estar económicamente equilibrado en relación con los posibles gastos totales del sistema sanitario
10. La localización de casos debe ser un proceso continuo y no un proyecto de «una sola vez»

Tabla 1

### 7.3.4 ¿Cuál es la modalidad de cribado de hemoglobinopatías más adecuada? Cribado universal frente ha cribado selectivo.

Una vez que se ha indicado la heterogeneidad en la prevalencia de anemia falciforme en España surge la pregunta de si en las áreas con prevalencia más elevada debería realizarse un cribado universal o un cribado selectivo para los neonatos en riesgo.

Diversos estudios publicados contemplan ambas alternativas, cada una con sus ventajas e inconvenientes. Entre las ventajas del cribado selectivo aparece principalmente la de un menor coste. El cribado universal de los recién nacidos es más costoso, aunque, hablando en términos de coste-efectividad, éste va haciéndose más favorable a medida que aumenta la prevalencia de la anemia falciforme.

Una de las principales desventajas del cribado selectivo es que pueden perderse casos. Con un cribado selectivo, la pérdida de casos es mayor cuanto más elevada es la prevalencia de la enfermedad. También se ha indicado que la utilización exclusiva de criterios económicos para determinar si una estrategia local de cribado debe ser universal o selectiva no es equitativa, ya que los niños en situación de riesgo en áreas de baja prevalencia tendrían menor cobertura por el cribado de la que recibirían en un área de alta prevalencia. Un problema añadido es que para la anemia falciforme puede haber dificultades en la definición de la población en situación de riesgo (a la que iría dirigido el cribado selectivo). No está claro qué persona sería la encargada de identificar a los neonatos en situación riesgo. Hay estudios que han indicado que un porcentaje (cerca al 30%) de los padres de los neonatos considerados en riesgo no son capaces de identificar su raza correctamente. Sin embargo, estos datos proceden de estudios estadounidenses, en los que la mezcla racial de la población es mayor que en España. Es previsible que, por ahora, la identificación de la raza en España sea relativamente sencilla.

Una estrategia a utilizar podría ser el cribado universal en las zonas con elevada prevalencia de neonatos en situación de riesgo, un cribado selectivo en las otras con poca población susceptible de presentar hemoglobinopatías y no realizar el cribado (al menos por ahora) en las comunidades en las que la prevalencia de anemia falciforme sea despreciable. Lo que se extrae con claridad de la bibliografía científica revisada es que una misma estrategia de cribado en todo el país no sería útil.

Prevalencia observada de anemia falciforme en diversos estudios

Autor	Prevalencia	Comentario
Dulín Iñiguez et al, 2003 <sup>8</sup>	1,7 casos por cada 10.000 neonatos	No se detectó ningún caso en población de origen español
Ducrocq et al, 2001 <sup>10</sup>	1 caso por cada 462 neonatos	Población francesa en riesgo
Almeida et al, 2001 <sup>20</sup>	1 caso por cada 3.363 recién nacidos	Población general en el Reino Unido
Gulbis et al, 1999 <sup>13</sup>	1 caso por cada 1.928 neonatos	Población general en Bruselas
Cabot et al, 1998 <sup>2</sup>	1 caso por cada 82 neonatos	Sólo población subsahariana
Galacteros, 1996 <sup>21</sup>	1 caso por cada 16.000 neonatos	Población del norte de Francia
West et al, 1992 <sup>22</sup>	1 caso por cada 1.940 recién nacidos	Población general estadounidense
Vichinsky et al, 1988 <sup>23</sup>	1 caso por cada 951 recién nacidos	Población general en California
Evans, 1976 <sup>24</sup>	0 casos en 7.691 neonatos	Población general en el Reino Unido

Tabla 2

### **7.3.5 ¿Cuál sería el coste de un programa de cribado de hemoglobinopatías?**

El coste de un programa de cribado de hemoglobinopatías sería bajo debido, principalmente, a que se podrían aprovechar los mecanismos disponibles para el cribado neonatal de enfermedades metabólicas que se hace en todas las comunidades autónomas. La comunicación de resultados seguiría el mismo procedimiento. Por tanto, el coste del programa sería, a grandes rasgos, el correspondiente al coste de la prueba (unos 2-3 e por neonato, correspondientes a material fungible sobre todo) a lo que habría que añadir los costes de confirmación en el caso de los neonatos positivos. Esta sería una cantidad muy baja debido a la baja prevalencia de la enfermedad y a la elevada sensibilidad y especificidad de las pruebas de cribado (isoelectrofocalización o cromatografía líquida de alta resolución, con sensibilidades y especificidades muy cercanas al 100%).

## **7.4 Discusión**

Sin el diagnóstico neonatal, la mortalidad por anemia de células falciformes en los primeros años de vida es del 10% en los países más desarrollados. Este diagnóstico, junto con la profilaxis antibiótica, ha reducido la mortalidad en los primeros años a casi cero. Para los niños que son portadores sanos de alguna alteración en el gen de la hemoglobina puede ser problemático decidir qué hacer con esa información. El beneficio del cribado ha aumentado aún más en los últimos años debido al aumento en la esperanza de vida de las personas con la enfermedad. Se ha indicado que en los países desarrollados la muerte de los individuos con anemia falciforme ocurre sobre los 45 años (dependiendo del tipo de hemoglobinopatía):

Uno de los dilemas más importantes en el cribado de la anemia falciforme es si ha de ser universal o selectivo. La mayoría de los autores recomiendan un cribado universal en las regiones en las que la prevalencia de la enfermedad sea muy elevada y un cribado selectivo en regiones de baja prevalencia. En zonas de prevalencia intermedia se pueden considerar ambas modalidades de cribado. Por ejemplo, casi todos los estados de EE.UU. han adoptado programas universales, incluso en estados en los que hay muy pocos afroamericanos (Montana, Oregón). Las instituciones oficiales establecen recomendaciones contrapuestas al respecto. La Organización Mundial de la Salud ha recomendado que cada país realice programas particulares de detección de hemoglobinopatías de acuerdo con la incidencia local de la enfermedad, la estructura del sistema de salud y los recursos económicos. El Instituto Nacional de Salud de EE.UU. recomienda el cribado universal, y apunta que el cribado selectivo tiende a perder individuos que están registrados inadecuadamente y tienen cierta tendencia a no cribar. Sin embargo, reconocen que este tipo de cribado podría ser considerado en países con poca población de riesgo<sup>3</sup>

Como conclusión se podría decir que en España se debería introducir el cribado de hemoglobinopatías en las regiones en las que haya un número importante de población en situación de riesgo, como se está haciendo, por ejemplo, en la Comunidad de Madrid. Esto tiene dos ventajas: por un lado, evitar las muertes prematuras en los neonatos

enfermos y, por otro, detectar portadores de un gen alterado y que, por tanto, podrían presentar la enfermedad cuando tengan descendencia.

No debemos olvidar que la inmigración está introduciendo en España cierto cambio en el patrón de algunas enfermedades y que debemos estar informados y preparados para detectarlas y tratarlas de modo adecuado. Hay que estar atentos a los patrones migratorios que puedan hacer necesario introducir el cribado de la anemia de células falciformes en los próximos años en las diferentes comunidades autónomas y valorar su posible implantación en las comunidades que ya tienen una elevada población de riesgo.

**UNIDAD DIDÁCTICA VIII**  
**EJEMPLOS DE CRIBADO DE HEMOGLOBINOPATÍAS**





## **8.1 Introducción**

En la actualidad, los 20 centros de cribado neonatal que hay en España realizan la detección temprana de hipotiroidismo congénito e hiperfenilalaninemias. La cobertura de estos programas alcanza el 99,9% del total de recién nacidos vivos. Además, algunos programas incluyen la detección de otras enfermedades, como la hiperplasia suprarrenal congénita, la fibrosis quística, otras aminoacidopatías o la deficiencia de biotinidasa, con una cobertura muy variable en el total de recién nacidos en España.

El objetivo de los programas de cribado neonatal es la prevención de las posibles discapacidades asociadas a la enfermedad. Por ello, se recomienda realizar el cribado neonatal de las enfermedades en que se haya demostrado claramente el beneficio de la detección temprana para el recién nacido.

Los programas de cribado neonatal de anemia falciforme tienen como objetivo detectar tempranamente los recién nacidos afectados de formas clínicamente graves (homocigosis y heterocigosis compuesta), y evitar las crisis de dolor, así como la morbimortalidad que se produce en estos pacientes. El porcentaje de mortalidad en niños con anemia falciforme menores de 5 años es del orden del 25-30%. La mayoría de las muertes se produce de forma secundaria a infecciones fatales, secuestro esplénico o crisis aplásicas.

Los programas de anemia falciforme se iniciaron en los años setenta y ochenta del siglo xx en algunos estados de los EE.UU donde históricamente había inmigración procedente del norte de África y de África subsahariana. La evidencia de que el diagnóstico temprano de estas enfermedades y el tratamiento profiláctico reducen significativamente la mortalidad infantil asociada a la anemia falciforme en su forma homocigota y mejora significativamente el estado del paciente dio lugar a que en 1987 el Instituto Nacional Americano de Salud recomendara la realización en EE.UU. del cribado neonatal de la anemia falciforme. El informe de la General Accounting Office publicado en 2003 refiere que el cribado se realiza de forma universal en 44 estados, mientras que en 6 se realiza en población seleccionada.

La idea clásica de la distribución y la procedencia de la anemia falciforme en raza negra y la betatalasemia en raza con antecedentes mediterráneos está cambiando. El movimiento poblacional y su establecimiento en países diferentes del de origen tienen como consecuencia la aparición de enfermedades, más o menos graves, que representan un problema de salud pública en zonas geográficas donde tradicionalmente no existían. En la última década, algunos países como el Reino Unido, Francia o Bélgica han ido incorporando en sus programas de cribado neonatal la detección temprana de anemia falciforme y otras hemoglobinopatías.

España, a lo largo del siglo XX y a principios del siglo XXI, ha experimentado un crecimiento poblacional constante, alcanzando la cifra de 43.197.684 habitantes (censo de 2004). Este aumento se asocia con los movimientos poblacionales que desde hace años se observan en España, y donde la tasa global de inmigrantes con respecto a la población total supera el 6% (2003). Según datos del Instituto Nacional de Estadística, en el año 2004 las inmigraciones registraron un aumento del 45,6% respecto al año anterior. El aumento de nacimientos registrado en los últimos años alcanza en 2004 el índice de fecundidad de 1,32, en parte debido a la fecundidad de las madres extranjeras, que va en

aumento. El número de nacimientos de madre extranjera en el año 2004 ha supuesto el 13,7% del total de recién nacidos, y se ha registrado un aumento con respecto al año anterior del 16,6%. Las comunidades autónomas de Cataluña, Andalucía y Madrid son las que reciben mayor número de inmigración. En Cataluña, en el año 2003, el porcentaje de extranjeros residentes, procedentes de África y América, con respecto al total de extranjeros en la comunidad, fue del 65%, similar al encontrado en la Comunidad de Madrid (66,9%).

Los trabajos de evaluación de tecnologías sanitarias publicados demuestran que el cribado neonatal de anemia falciforme es efectivo en cuanto a la reducción de la mortalidad de los recién nacidos afectados. Asimismo, en ellos se establece una serie de consideraciones, referidas fundamentalmente al tipo de implantación del cribado: universal o dirigido a poblaciones de riesgo. Uno de los informes más completo es el publicado por la Agencia de Evaluación de Tecnología Sanitaria británica (Health Technology Assessment). Con respecto al cribado neonatal, concluye que los datos analizados indican que: *a)* el análisis es coste-efectivo para los laboratorios con un número de nacimientos anuales superior a 25.000; *b)* en áreas cuya población presente 16 casos de rasgo falciforme y 0,5 casos de anemia falciforme por cada 1.000 nacimientos, el cribado universal sería coste efectivo; *c)* en áreas donde haya un bajo número de nacimientos, es importante considerar aspectos como la equidad y la economía, teniendo en cuenta que si en estas áreas hay entre 7 y 15 casos de rasgo falciforme por cada 1.000 nacimientos, el cribado universal puede estar justificado; *d)* la evidencia soporta el desarrollo de sistemas de información dirigidos a los padres, consejo genético y entrenamiento de grupos de profesionales para el seguimiento y el tratamiento de estos pacientes, y *e)* asegurar la garantía de la calidad de estos programas.

La experiencia de algunos grupos de trabajo demuestra la ineficacia del cribado dirigido frente al universal, ya que hay un porcentaje elevado de niños con anemia falciforme que quedan sin diagnosticar, mientras que otros grupos europeos discrepan y propugnan la implantación del cribado neonatal de anemia falciforme de forma no universal, y ofrecen la detección exclusivamente a los recién nacidos que pertenecen a grupos de riesgo de experimentar la enfermedad. Los criterios de inclusión varían, desde la selección en el hospital de nacimiento por etnia o por país de procedencia de ambos progenitores.

En España, la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia dice en su informe sobre cribado neonatal de hemoglobinas: «La efectividad y coste-efectividad del cribado de hemoglobinopatías estructurales se ven condicionadas por la prevalencia de la enfermedad y, por tanto, por el sustrato étnico en las diferentes localizaciones geográficas».

Actualmente, el cribado neonatal de anemia falciforme se realiza a partir de los resultados del estudio piloto y de forma universal en la Comunidad de Madrid y en Extremadura. En otras comunidades, como Cataluña, se han realizado trabajos con el objetivo de estudiar la prevalencia de la hemoglobina S y la conveniencia de incluir la detección de anemia falciforme dentro del programa de cribado neonatal para los recién nacidos considerados de riesgo.

Es evidente que, en determinadas zonas geográficas, el cribado neonatal selectivo es una opción válida, pero el criterio de inclusión «país de procedencia» puede dar lugar a que no se incluya en el cribado algún recién nacido afectado. Un trabajo reciente de evaluación de la eficacia del programa y evaluación de los criterios de selección del programa llevado a cabo en el Sur de Francia, presentado en el 4th European Regional Meeting of ISNS, París, concluye que el cribado selectivo no es completamente eficaz y que una proporción de niños afectados no pasan correctamente el criterio de selección, y se ha encontrado 1 caso por cada 5.972 en población no seleccionada.

Desde el inicio del programa, en la Comunidad de Madrid (mayo de 2003 hasta junio de 2005), se ha analizado un total de 154.149 recién nacidos, y se ha obtenido una incidencia de anemia falciforme de 1/6.165 y de 1/294 para rasgo falciforme. Los progenitores procedían de 91 países diferentes, y se ha encontrado hemoglobinas anómalas en 117 progenitores de raza blanca procedentes de España y otras partes de Europa, zonas no consideradas de riesgo. Uno de los casos de anemia falciforme en homocigosis tenía un progenitor español. El porcentaje que no responde sobre el país de procedencia de los progenitores a lo largo de estos 2 años ha disminuido desde un 20,35 hasta el 9,09% en la actualidad. Por tanto, una adecuada información a los padres, así como la formación continuada a los profesionales implicados en los programas de cribado neonatal, llevará a mejorar la garantía de la calidad imprescindible para alcanzar los objetivos de los distintos programas de cribado.

La detección temprana permite incluir a los recién nacidos afectados en programas de seguimiento específicos y multidisciplinarios, cuya coordinación con el sistema sanitario asistencial permitirá asegurar la profilaxis antibiótica, las vacunas específicas, la información a los familiares y el consejo genético, y reducir la morbimortalidad de estos pacientes.

## **8.2 Cribado neonatal selectivo de anemia de células falciformes**

En los niños con anemia de células falciformes (ACF) se produce una elevada mortalidad en los primeros 3 años de vida, debido principalmente a infecciones y crisis de atrapamiento esplénico. El diagnóstico precoz de la enfermedad permite reducir la morbilidad y mortalidad en los primeros años de vida y es el fundamento de la necesidad del cribado neonatal de hemoglobinopatías. El cribado puede realizarse en todos los recién nacidos (cribado universal) o sólo en los de mayor riesgo de padecer la enfermedad (cribado selectivo), seleccionados estos últimos en base a su origen étnico y antecedentes familiares de hemoglobinopatías.

Entre junio de 2002 y enero de 2004 (20 meses) se realizó un programa de cribado neonatal selectivo de hemoglobinopatías en el Hospital Universitario Príncipe de Asturias de Alcalá de Henares (Madrid). Este programa se puso en marcha debido al incremento de nacimientos de niños con ACF y a la ausencia de programas de cribado de hemoglobinopatías regionales en aquella fecha. El cribado selectivo se interrumpió al iniciarse y consolidarse el programa de cribado neonatal universal de hemoglobinopatías de la Comunidad de Madrid.

Los recién nacidos de riesgo se identificaron en el momento del parto por las matronas y las enfermeras neonatales, que se basaron en el origen étnico y la existencia

de antecedentes familiares de hemoglobinopatías. Se han considerado las siguientes zonas geográficas de riesgo: África subsahariana, Caribe, Centroamérica, Sudamérica, Magreb, Oriente Medio e India-Pakistán-Indonesia. Otras regiones no se han considerado por su escasa o nula presencia en nuestra área de salud.

Para el estudio de hemoglobinas se ha utilizado sangre del cordón umbilical anticoagulada con EDTA, extraída con un sistema Vacutainer para su procesamiento automático, almacenada a 4 °C y analizada cada 2 semanas. La cuantificación de hemoglobinas se realizó mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) por intercambio de cationes<sup>5</sup>, con un autoanalizador *Variant II (Bio-Rad Laboratories)*.

Se han obtenido muestras de 459 recién nacidos entre junio de 2002 y enero de 2004 (tabla 1). Se identificaron 3 recién nacidos afectados de anemia de células falciformes (2 homocigotos SS y 1 doble heterocigoto SC). Fueron detectados 21 heterocigotos para hemoglobina S (HbS) (4,5 %). Los tres pacientes afectados de anemia falciforme fueron localizados y revisados en consulta antes del mes de vida. Se localizó al 82 % de los heterocigotos. En todos los casos se confirmaron las alteraciones detectadas en sangre del cordón umbilical.

TABLA 1. Resultados del cribado neonatal de hemoglobinopatías. Número de casos

Origen étnico	Normal	Anemia falciforme	Heterocigoto	Otras hemoglobulinopatías
África subsahariana	91	3*	17	1
Centroamérica y Sudamérica	172		4	
Magreb	51			
Caribe	14			
India, Pakistán e Indonesia	6			1
Península arábiga	3			
Total	459	3	21	2

\*2 homocigotos para hemoglobina (Hb) S y un doble heterocigoto para HbS y HbC.

Durante 8 meses, nuestro cribado selectivo coincidió con el programa de cribado universal de hemoglobinopatías que se inició en la Comunidad de Madrid en mayo de 2003. En este período se detectaron en nuestro hospital mediante cribado selectivo los 3 casos de anemia falciforme y 17 heterocigotos para HbS. Durante el mismo período fueron detectados mediante el cribado universal, en los niños nacidos en nuestro hospital, 4 casos de anemia falciforme y 22 heterocigotos (datos no publicados facilitados por Elena Cela de Julián, de Hematología Pediátrica del Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid). Los casos no detectados mediante el cribado selectivo se debieron a su no realización en dichos pacientes, nunca a resultados falsamente negativos.

Retrospectivamente, comprobamos que no se realizó el cribado selectivo en el 17,6% de los candidatos teóricos. La mayoría de los fallos se produjeron en familias originarias del Magreb y Sudamérica. En el grupo de mayor riesgo, los procedentes del África subsahariana, no se realizó el cribado en el 9%. Para esta comprobación utilizamos un registro sistemático del origen étnico de todos los recién nacidos, que se mantuvo hasta febrero de 2003.

El coste del programa de cribado selectivo ha sido bajo. El autoanalizador *Variant II* se utilizaba anteriormente para la cuantificación de Hb glucosilada, pero mediante el *Variant II Dual Kit Program* puede cuantificarse Hb glucosilada o realizar una cromatografía 6 min que permite cuantificar las hemoglobinas normales y patológicas

más importantes. Gracias al elevado número de determinaciones de Hb glucosilada que se realizan, el coste de cada cribado fue de 3,5 € y el coste por cada caso de anemia falciforme detectado, de 350 €.

El estudio de hemoglobinas por cromatografía en fase líquida de alta resolución (HPLC) en sangre de cordón umbilical ha mostrado ser fiable y sensible. El programa de cribado selectivo ha tenido una buena sensibilidad para detectar tanto a homocigotos como heterocigotos, incluso a pesar de los fallos detectados, y son de implementación sencilla y bajo coste, aunque la sensibilidad del cribado sistemático es superior. Teniendo en cuenta la incidencia de ACF en nuestra región, el cribado universal es más adecuado. Actualmente nadie cuestiona la necesidad de realizar un cribado neonatal de la anemia de células falciformes, a fin de detectar precozmente a los lactantes afectados<sup>6-9</sup>, aunque el hecho es que no se realiza en muchas regiones. Si no se ha realizado un cribado neonatal o prenatal en los lactantes de riesgo, especialmente en los de origen subsahariano o del Caribe, su pediatra o médico de atención primaria debe solicitar un estudio de hemoglobinas en los primeros meses de vida.

### **8.3 Cribado neonatal de hemoglobinopatías y déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa en Cataluña. Estudio piloto en población anónima no relacionada.**

El objetivo de este trabajo que presento fue estudiar, utilizando el protocolo y la sistemática de estudios poblacionales anónimos y no relacionados, la prevalencia de la hemoglobina S, otras hemoglobinopatías estructurales y el déficit de G6PD en la población inmigrada y autóctona nacida en Cataluña.

#### **8.3.1 Pacientes y método**

El cribado de hemoglobinopatías y de déficit de G6PD se ha realizado utilizando una muestra de sangre de talón de recién nacido (RN), tal y como determina el protocolo del Programa de Cribado Neonatal de Cataluña actualmente establecido para la detección temprana de hipotiroidismo, hiperfenilalaninemias y fibrosis quística. Las muestras proceden de centros de maternidad, tanto públicos como privados de toda Cataluña, y la sangre de talón del RN se recoge sobre papel cromatográfico Schleicher & Schuell 903. Para este estudio piloto, se ha incluido 3.189 muestras recogidas entre mayo de 2003 y abril de 2004.

#### **8.3.2 Criterios de inclusión y selección de las muestras**

Con el objeto de conocer la prevalencia de hemoglobinopatías y del déficit de G6PD en las diferentes poblaciones consideradas de riesgo, se ha establecido los criterios de inclusión siguientes:

1. En el estudio se incluye a los RN de los que se conoce la procedencia del padre y de la madre y en los que ambos progenitores pertenecen a una de las siguientes poblaciones o grupos: grupo A: España; grupo B: África del Norte; grupo C: África subsahariana; grupo D: Asia; grupo E: Latinoamérica.
2. Para asegurar la adecuada actividad de la enzima G6PD, en el estudio sólo se incluye las muestras extraídas (impregnadas en papel) entre 7 y 10 días antes de realizar el análisis.

Para la selección de las muestras se ha empleado el protocolo y el sistema de los estudios poblacionales anónimos y no relacionados. Se estableció un tamaño de muestra mínimo de 1.500 RN de población inmigrada con el objetivo de realizar una primera aproximación de la prevalencia de hemoglobinopatías y déficit de G6PD, y un número igual de población autóctona como grupo control. Una vez establecido el tamaño de la muestra, se procede a consultar la base de datos del Programa de Cribado Neonatal de Cataluña, donde se recoge la procedencia de los progenitores para obtener un listado aleatorio con el número de control de las muestras seleccionadas según los criterios de inclusión establecidos previamente. Las muestras se clasifican por sexo debido al carácter hereditario ligado al sexo del déficit de G6PD. De cada muestra, se obtiene 2 círculos de papel, que son acumulados en una bolsa de plástico de doble cierre específica para cada población de riesgo y sexo del RN. Cada bolsa, que contiene un sistema desecante, se rotula con el nombre del proyecto, el número total de discos, la fecha de obtención, la población de riesgo a la que pertenecen y el sexo de los RN. El listado con el número de control de las muestras es destruido, y así se garantiza el anonimato de éstas.

### ***8.3.3 Cribado neonatal de hemoglobinopatías***

El CN de hemoglobinopatías se ha realizado mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), empleando el programa Sickle Cell Short Program del equipo Variant Hemoglobin Testing System (Bio-Rad, Hercules, CA). Este equipo, especialmente diseñado para el análisis de muestras de sangre neonatal impregnada en papel, permite el fraccionamiento y la detección de diferentes fracciones de hemoglobina (HbA, HbF, HbA<sub>2</sub>, HbS, HbC, HbE y HbD).

### ***8.3.4 Análisis del déficit de G6PD***

Para el CN del déficit de G6PD, se ha empleado la técnica de la mancha fluorescente, de acuerdo con las recomendaciones del Comité Internacional para la Estandarización en Hematología (ICSH). Esta técnica ya fue utilizada en nuestra unidad para la realización de un cribado de déficit de G6PD en varones en el año 1984 y, en el presente estudio, se ha adaptado al análisis de muestras de sangre impregnadas en papel. Esta prueba consiste en incubar el eluido del papel de sangre seca en presencia de una solución tamponada que contenga los sustratos de la enzima G6PD (G6P y NADP) y, después de impregnar una gota de ésta sobre un papel de filtro, observarla mediante luz ultravioleta (emisión de 340 nm). La ausencia de fluorescencia (no formación de NADPH) es indicativo de una actividad G6PD inferior al 20% de la normal.

### ***8.3.5 Resultados***

Entre mayo de 2003 y abril de 2004, se ha estudiado un total de 3.189 muestras de RN; 1.620 de ellas pertenecen a la población inmigrada y equivalen a más del 20% de los RN pertenecientes a población de riesgo, y 1.569 proceden de población autóctona que se ha constituido como grupo control. En total, se ha estudiado, aproximadamente, el 4% de neonatos de Cataluña en el período antes mencionado. La distribución de las muestras por grupos ha sido la siguiente: grupo A: 49,18%; grupo B: 26,03%; grupo C: 3,64%; grupo D: 4,83%, y grupo E: 16,31%. La frecuencia de hemoglobinopatías y déficit de G6PD observada en cada uno de estos grupos se representa en la siguiente tabla.

Distribución de las frecuencias observadas en función de la población de origen de los progenitores

Grupos (población)	Patrones de hemoglobinas (HPLC)							Actividad G6PD		
	HbF A*	HbF AS	HbF AC	HbF AE	HbF AD	HbF SS	HbF SC	Total	Normal > 20%	Déficit < 20%
Grupo B (magrebi)	817 (98,44%)	8 (0,96%)	2 (0,24%)	-	2 (0,24%)	1 (0,12%)	-	13 (1,6%)	822 (99,04%)	8 (0,96%)
Grupo C (subsahariana)	89 (76,74%)	23 (19,8%)	3 (2,6%)	-	-	-	1 (0,86%)	27 (23,3%)	107 (85,1%)	9 (14,9%)
Grupo D (asiática)	154 (100%)	-	-	-	-	-	-	-	151 (98,7%)	3 (1,3%)
Grupo E (latinoamericana)	513 (98,66%)	6 (1,15%)	-	1 (0,19%)	-	-	-	7 (1,4%)	514 (98,85%)	6 (1,15%)
Población de riesgo (global)	1.573 (97,1%)	37 (2,2%)	5 (0,3%)	1 (0,06%)	2 (0,12%)	1 (0,06%)	1 (0,06%)	47 (2,9%)	1.594 (98,4%)	26 (1,6%)
Grupo A (autóctona)	1.569 (100%)	-	-	-	-	-	-	-	1.565 (99,8%)	3 (0,2%)

G6PD: glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.  
\*Patrón normal.

### 8.3.6 Hemoglobinopatías

Del total de 1.620 muestras procedentes de población inmigrada, en 47 de ellas se ha detectado una hemoglobinopatía. En 2 muestras se trataba de anemia falciforme con fenotipo neonatal (FS y FSC) y en el resto, hemoglobinopatías diversas en estado heterocigoto: HbS (37 muestras), HbC (5), HbD (2) y HbE (1). En la población autóctona no se ha encontrado ninguna muestra con hemoglobinopatía.

Los diferentes patrones de hemoglobinas se muestran en las figuras. La figura 1 muestra el cromatograma asociado a fenotipo normal (FA). Los fenotipos asociados a la anemia falciforme, FS y FSC, quedan recogidos en los cromatogramas de las figuras 2 y 3, respectivamente. En la figura 4 se muestra el patrón de hemoglobinas asociado al rasgo falciforme, fenotipo FAS.

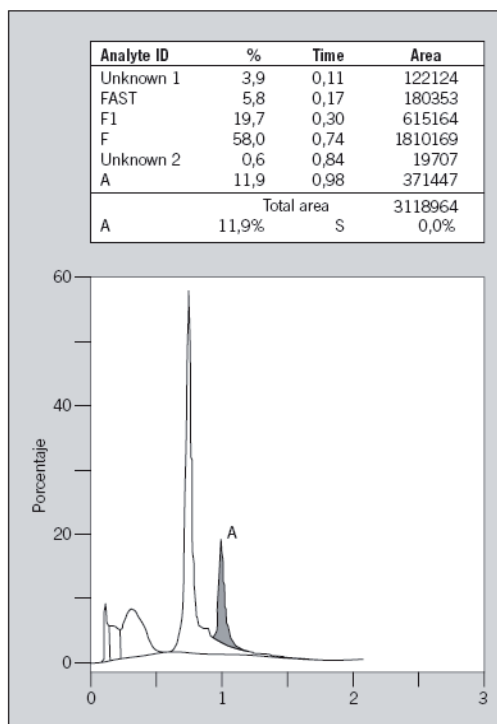


Fig. 1. Cromatograma asociado a fenotipo normal FA.

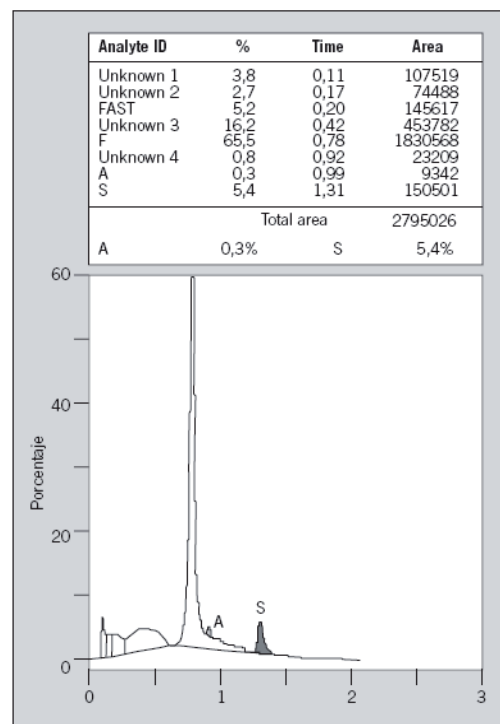


Fig. 2. Cromatograma asociado a drepanocitosis, fenotipo FS.

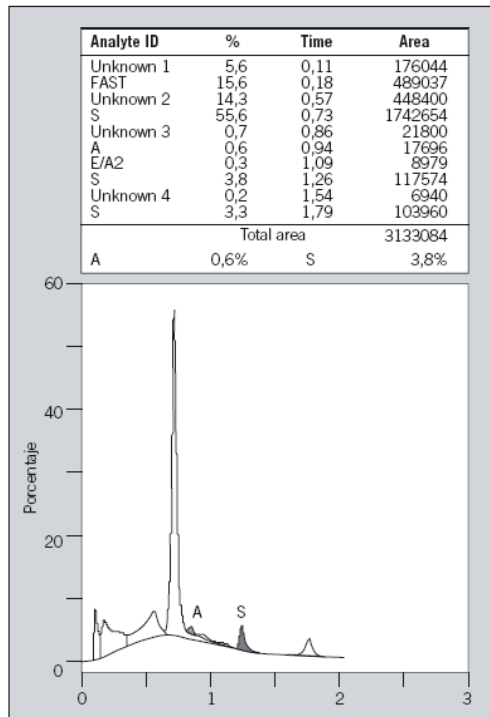


Fig. 3. Cromatograma asociado a drepanocitosis, fenotipo FSC.

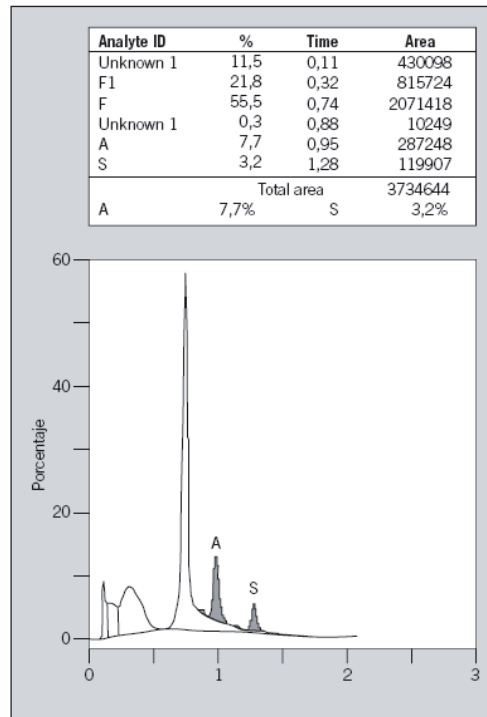


Fig. 4. Cromatograma asociado a rasgo falciforme, fenotipo FAS.

En la población inmigrada, estos resultados indican que la prevalencia global de hemoglobinopatías es de 1 por cada 35 muestras analizadas, y es máxima en los RN del África subsahariana, donde alcanza un valor de 1 por cada 4 muestras. El rasgo falciforme se ha observado en 1 de cada 44 muestras (fenotipo neonatal FAS) y el síndrome falciforme, en 1 de cada 810 muestras (fenotipo neonatal FS/FSC). No se ha observado diferencias significativas entre sexos, ya que de las 47 muestras con hemoglobinopatía analizadas, 24 pertenecen a RN de sexo femenino y 23, a varones, lo que, en ambos casos, equivale a una prevalencia de 1 por cada 35 muestras.

### 8.3.7 Déficit de G6PD

Se ha identificado un total de 29 muestras con déficit de G6PD, 26 de las cuales pertenecen a población inmigrada y 3, a población autóctona. Ello indica que la prevalencia de portadores de la enzimopatía es de 1 por cada 63 muestras (1,6%) en población inmigrada y de 1 por cada 785 muestras (0,13%) en población autóctona. En la población inmigrada esta prevalencia se eleva a 1 por cada 13 muestras (7,7%) en RN del África subsahariana. Como era de esperar por la forma de transmisión hereditaria de la enzimopatía, 20 muestras eran de RN varones y sólo 9, de sexo femenino.

### 8.3.8 Discusión

La anemia falciforme es la expresión clínica de la hemoglobinopatía estructural más frecuente y con mayor impacto sanitario, la HbS. Hay cuatro formas clínicas de la HbS: *a*) forma heterocigota o rasgo falciforme (HbAS), generalmente asintomática; *b*) forma homocigota (HbSS), asociada a la anemia falciforme o drepanocitosis; *c*) forma doble heterocigota de HbS y otras hemoglobinopatías, mayoritariamente HbC (HbSC), con menor expresividad clínica que la anemia falciforme, HbD-Punjab (HbSD Punjab) o HbE



(HbSE) con expresión clínica variable según el tipo de asociación, y *d*) coexistencia de HbS y betatalasemia (HbS/ $\beta^+$  o HbS/ $\beta^0$ ) con expresividad clínica poco intensa si se trata de una  $\beta^+$ -talasemia o superponible a la anemia falciforme si se trata de una  $\beta^0$ -talasemia.

Los primeros síntomas de la anemia falciforme no aparecen hasta después de los primeros 4-6 meses de vida debido al efecto protector de la Hb fetal (HbF) durante el período neonatal. A partir de esta edad, las manifestaciones clínicas pueden ser variadas, pero generalmente intensas o muy graves, como es el caso de las infecciones por *Streptococcus pneumoniae*, que pueden comportar la muerte del paciente. El CN permite establecer un diagnóstico temprano de drepanocitosis durante el primer mes de vida y, con ello, adoptar medidas preventivas necesarias (profilaxis antibiótica y vacunación antineumocócica) para disminuir la morbilidad y la mortalidad de la enfermedad.

Son diversos los estudios que demuestran los beneficios derivados del diagnóstico temprano de las hemoglobinopatías durante el período neonatal. Un estudio multicéntrico y aleatorizado, realizado a doble ciego con un grupo control, demuestra que la administración oral de penicilina en RN con anemia falciforme disminuye en un 84% la incidencia de sepsis neumocócica. Igualmente, otro estudio longitudinal, de 7 años de duración, demuestra que si el cribado de hemoglobinopatías se realiza durante el período neonatal, la mortalidad infantil disminuye hasta un 2% en comparación con el 8% que se observa si éste se realiza pasados los primeros 3 meses de vida.

En España, se ha realizado 3 estudios sistemáticos de CN de hemoglobinopatías; en el área del Maresme (Cataluña), en la Comunidad Autónoma de Madrid entre 1999 y 2000 y en la Comunidad de Extremadura en 1989. En el primero, se incluyó a un total de 82 RN de raza negra y afrocaribeña y el CN se realizó mediante electroforesis de hemoglobinas a diferentes valores de pH. En el segundo, realizado sobre un total de 29.253 RN, se empleó el método de cribado universal y la técnica de HPLC. Los resultados del primer estudio (Maresme) mostraron una prevalencia de portadores de HbS o HbC de 1 caso por cada 10 muestras (10,98%) y de drepanocitosis de 1 caso por cada 82 muestras (1,22%) (homocigotos HbSS o dobles heterocigotos HbS/C, y HbS/ $\beta$  talasemia) y los del segundo (Madrid), una prevalencia global de hemoglobinopatías de 1 caso por cada 303 muestras y de anemia falciforme de 1 caso por cada 5.871 muestras. En el tercer estudio, realizado en Extremadura sobre 4.750 muestras de cordón umbilical de RN, se empleó como método el cribado universal y como técnica, la electroforesis alcalina. Los resultados indicaron una prevalencia de 1 caso por cada 681 muestras, todos ellos de raza blanca y autóctonos de la zona.

En el presente estudio, que incluye un total de 116 RN de origen subsahariano, se ha observado una prevalencia de portadores del gen *HbS* casi tres veces superior (30,16%) al descrito en el área del Maresme, y similar en lo que respecta a individuos con drepanocitosis (0,86%). Un aspecto que marca la diferencia entre ambos estudios, con número de muestras similar, es el método empleado para realizar el CN. Así, mientras que en el estudio del Maresme se empleó la electroforesis alcalina y ácida, en el nuestro se empleó el HPLC. Con el objeto de tomar una decisión sobre cuál de ambas técnicas podría ser la más conveniente para realizar el estudio, durante una primera fase del estudio se realizó una comparación en paralelo. La conclusión fue que cuando se emplean muestras de sangre de RN, la electroforesis no es suficientemente fiable para detectar heterocigotos de HbS, ya que el porcentaje de fracción hemoglobínica anómala es inferior al límite de sensibilidad de la técnica; en cambio, sí sería fiable para la detección de

homocigotos o dobles heterocigotos  $\beta^S/\beta^0$ . Ello podría explicar la importante diferencia en la prevalencia de portadores heterocigotos de HbS observada. Como consecuencia se optó por emplear el HPLC, porque aunque el coste por determinación es algo superior al de la electroforesis, su sensibilidad, fiabilidad y rapidez es claramente superior.

Otro aspecto también considerado al inicio de este estudio fue el tipo de CN a emplear: universal, es decir basado en el análisis de todas las muestras, o restringido, limitado a las poblaciones de riesgo. La elección de uno u otro procedimiento depende de factores diversos, entre los que destaca el tamaño y facilidad para identificar la población de riesgo y la relación coste/beneficio del programa de CN utilizado. Diversas comunidades autónomas, como por ejemplo Madrid y Extremadura, han optado, pese a su mayor coste económico, por el CN de hemoglobinopatías de tipo universal. En nuestro caso, hemos preferido valorar la conveniencia de uno u otro procedimiento en función de los resultados del presente estudio piloto.

Así, y con las muestras analizadas hasta el momento, puede considerarse que la prevalencia de la anemia falciforme en la población de riesgo es de 1 caso por cada 810 muestras analizadas (1/810). Este valor es sensiblemente superior al observado para el hipotiroidismo (1/3.000), la hiperfenilalaninemia (1/8.000) o la fibrosis quística (1/5.000), enfermedades incluidas en los programas oficiales de CN. En cuanto a si este CN debe ser universal o restringido a poblaciones de riesgo, la población neonatal de riesgo considerada en el presente estudio constituye el 11,4% del total de RN de Cataluña, valor inferior al real debido a que en, aproximadamente, un 10% de RN se desconoce la procedencia de uno o ambos progenitores. Por todo ello, consideramos que en Cataluña el CN de hemoglobinopatías debería realizarse de forma restringida a la población de riesgo, aplicándola sistemáticamente a todos los RN en que uno o ambos progenitores procedan o tengan relación genética con alguna de estas poblaciones. Para ello, esta detección debería incorporarse mediante inclusión en el Programa de CN actualmente en funcionamiento. Esta flexibilización en el criterio de inclusión con respecto al empleado en el presente estudio supondría la inclusión de un mayor número de RN en situación de riesgo y se disminuiría la posibilidad de excluir de la detección temprana a posibles RN afectados.

Finalmente, el déficit de G6PD es una enzimopatía muy frecuente en la cuenca mediterránea y su prevalencia en España es aún desconocida. Fuera de las crisis de hemólisis, esta enzimopatía es totalmente asintomática y sólo se expresa en situaciones de estrés, como las infecciones o la ingesta de ciertos medicamentos (aspirina y antipalúdicos de síntesis, entre otros) o habas (favismo). Dado que su transmisión es hereditaria ligada al sexo, presenta una mayor prevalencia en el sexo masculino.

El presente estudio es el primer CN de déficit de G6PD que se ha realizado en España y ha servido para demostrar su elevada prevalencia en la población de riesgo que reside en Cataluña (1 caso de cada 63 muestras analizadas). La prevalencia de déficit de G6PD en niñas es más elevada de lo esperada al tratarse de una enfermedad ligada al sexo. Esto podría explicarse debido al elevado grado de consanguinidad presente en algunas de las poblaciones de riesgo analizadas, especialmente la población subsahariana. Por otro lado, se ha analizado la coincidencia de hemoglobinopatía y déficit de G6PD en una misma muestra y se ha encontrado un único caso que corresponde a una niña procedente de Latinoamérica.

Por ello, es conveniente creer que, dado el bajo coste de su detección y el hecho de que sólo con medidas preventivas puede reducirse su morbilidad prácticamente a cero, sería muy conveniente incluir al menos en la población de riesgo la detección temprana de esta enzimopatía en el programa de CN.



## **BIBLIOGRAFÍA**



## **BIBLIOGRAFIA UNIDAD TEMATICA II**

1. Nathan DG and Orkin SH. Hematology of Infancy and Childhood, 5Th edition. W.B. Saunders. 1998.
2. Oski FA and Naiman JL. Hematologic problems in the newborn. Third edition. W.B. Saunders. 1982.
3. Malcorra JJ. Hemoglobinopatías estructurales en la isla de Gran Canaria. Tesis Doctoral. Universidad de Las Palmas. 1994
4. Sans-Sabrafen. Hematología Clínica. 3ª edición. Doyma Libros. 1994.
5. Bunn HF and Forget BG. Hemoglobin: Molecular, Genetics, and Clinical Aspects. W.B. Saunders. 1986.
6. Harrison. Principios de Medicina interna 15th Edition. McGraw-Hill. 2002.
7. JJ Malcorra. Hemoglobinopatias y talasemias. BSCP can ped. 2001; 25, n.º 2.
8. Weatherall DJ, Clegg JB, Higgs DR, Wood WG. The Hemoglobinopathies. En: Sriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. The Metabolic Basis of Inherited Disease (7th ed.). New York: McGraw-Hill, 1995; 3.417-3.484.
9. Steinberg MH, Forget B, Higgs DR, Nagel RL. Disorders of Hemoglobin. Cambridge: Ed Cambridge University Press, 2001.
10. Bain BJ. Haemoglobinopathy Diagnosis. Oxford: Blackwell Science, 2001

## **BIBLIOGRAFÍA UNIDAD III**

1. Vives JL, Aguilar JL. Manual de Tecnicas de Laboratorio en Hematología (2.a ed.). Barcelona: Masson S.A., 1997.
2. Forget BG: Thalassaemia síndromes, in Hematology: Basic Principles and Practice, 3d ed. R Hoffman et al. New York, Churchill Livingstone 2000, pp485-510.
3. Olivieri NF: The Beta-thalasseмии. N Engl J Med 341-99, 1999.
4. Steinberg MH: Drug therapy: Management of sickle cell disease. N Engl J Med 340; 1021, 1999.
5. Dulín Iñiguez E et al. Detección precoz neonatal de anemia falciforme y otras hemoglobinopatias. An pediatr. 2003; 58 (2):146-55.

## **BIBLIOGRAFÍA UNIDAD TEMÁTICA V**

1. Weatherall DJ. The Thalassaemia Syndromes. Oxford: Blackwell Science, 2001.
2. Carver MF, Huisman THJ. International Hemoglobin Information Center Variant List. Hemoglobin 1996; 20:213-225. [Medline].

3. Cao A, Galanello R., , Rosatelli MC, Argillu F, de Virgilis S. Clinical experience of management of thalassemia. The Sardinian experience. *Semin Hematol* 1996; 33: 66-75.[Medline]
4. Loukopoulos D. Current status of thalassemia and the sickle cell syndrome in Greece. *Semin Hematol*1996;33:76-86.[Medline].
5. Siniscalco M, Bernini L, Filippi G, Latte B, Meera-Khan P, Piomelli S, Rattazzi M. Population genetics of hemoglobin variants, thalassaemia and glucose-6 phosphate dehydrogenase deficiency with particular reference to the malaria hypothesis. *Bull World Health Organ* 1966; 34:379-393.[Medline].
6. Villegas A, Sánchez J, Sal del Río E. Síndromes talasémicos en España. *Estudios moleculares.Sangre*1992;37:177-183.
7. Baiget M. Los síndromes talasémicos en España. Datos epidemiológicos preliminares. *Sangre* 1986;31:609-613.[Medline].
8. Means RT. Polycytemia: Erythrocytosis En: Lee R, Forester J, Lukes J, Paraskevos F, Greer JP, Rodgers GM, eds. *Wintrobe's Clinical Hematology* (10.o ed.). Baltimore: Williams & Willkins,1999.
9. Vives Corrons JL. Defectos congénitos de la hemoglobina. Talasemia y trastornos afines. En: Sans Sabrafen, Besses C, Vives Corrons JL, eds. *Hematología Clínica*. Barcelona: Harcourt 2001.
10. Villegas A, Sánchez J, Sal del Rio E.  $\alpha$ -globin genotypes in a Spanish population. *Hemoglobin*16:427-429. 1992<sup>a</sup>.
11. Villegas A, Pérez Clausell C, Sánchez J, Sal del Río E. A new case of thalassemia intermedia: Interaction of a triplicated  $\alpha$  globin locus and  $\beta$  thalassemia trait. *Hemoglobin* 1992; 16:99-101.[Medline].
12. Vives Corrons JL, Pujades MA, Miguel-García A, Miguel-Sosa A, Cambiazzo S. Rapid Detection of Spanish  $(\alpha\beta)^0$ -Thalassemia Deletion by Polymerase Chain Reaction *Blood* 1992; 80:1.5582-1.585.
13. Ayala Jou S. Nuevas aportaciones al estudio de la biología molecular de la a-talasemia. Universidad de Barcelona. Diciembre de 1997.
14. Olivieri NF, Brittenham GM. Review: Iron- chelating therapy and the treatment of thalassemia.*Blood*1997;89:739-761.[Medline].
15. Beuzard Y. Towards gene therapy of hemoglobinopathies. *Semin Hematol* 1996; 33: 43-52.[Medline].

## **BIBLIOGRAFÍA UNIDAD TEMÁTICA VI**

1. Beutler E: Study of glucose-6.phosphate dehydrogenase: History and molecular biology. *Am J Hematol* 42-53, 1993.
2. Hirono A et al: Enzymatic diagnosis in non-spherocytic hemolytic anemia. *Medicine* 67: 110.1988.



3. Lux SE, Palek J. Disorders of the red cell membrane, in blood; Principles and practice of Hematology, RT Handin et al. Philadelphia. Lippincott 1995.
4. Miwa S, Fujil H: Molecular basis of erythroenzymopathies associated with haemolytic anemia: Tabulation of mutant enzymes. *Am J Hematol* 51: 122, 1996.
5. Rosse WF: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria as a molecular disease. *Medicine* 76: 63, 1997.

## **BIBLIOGRAFÍA UNIDAD TEMÁTICA VII**

1. Vives Corrons JL. Anemias por defectos congénitos de la hemoglobina. Hemoglobinopatías estructurales y talasemias. *Medicine*. 2001;8:2684-93.
2. Cabot A, Casado M, Barberán J, Roqueta M, Martorell Q, Bosch A. Screening neonatal de drepanocitosis en el Consorci Sanitari de Mataró. Justificación y primeros resultados. *An Esp Pediatr*. 1998;49:157-60.[Medline].
3. Lucarelli G, Giardani G, Barociani D. Bone marrow transplantation in thalassemia. *Semin Hematol*. 1995;32:297-303.[Medline].
4. Malcorra JJ. Hemoglobinopatías y talasemias. *BSCP Can Ped*. 2001;25: 265-77.
5. Angastiniotis M, Modell B, Englezos P, Boulyjenkov V. Prevention and control of haemoglobinopathies. *Bull World Health Org*. 1995;73:375-86.[Medline].
6. Petrou M, Modell B. Prenatal screening for haemoglobin disorders. *Prenat Diagn*. 1995;15:1275-95.[Medline].
7. United States Preventive Services Task Force (USPSTF). Screening for hemoglobinopathies. Guide to clinical preventive services. 2nd ed. Congenital disorders; 1996.
8. Dulín Íñiguez E, Cantalejo López MA, Cela de Julián MA, 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.[Artículo].
9. Calero F, Villegas A, Porres A, Valverde F, del Potro E, Sánchez P, et al. Hematologic data in 825 cases of beta-thalassemia trait in Spain. *Nour Rev Fr Hematol*. 1990;32:265-70.
10. Moreno Miralles I, Bolufer Gilabert P, Pérez Sirvent M. Alteraciones moleculares de las talasemias en España. Revisión de los estudios existentes. *Med Clín (Barc)*. 1999;113:789-94.
11. Almeida AM, Henthorn JS, Davies SC. Neonatal screening for haemoglobinopathies: the results of a 10-year programme in an English Health Region. *Br J Haematol*. 2001;112:32-5.[Medline].
12. Bardakdjian-Michau J, Guilloud-Bataillie M, Maier-Redelsperger M, Elion J, Girot R, Feingold J, et al. Decreased morbidity in homozygous sickle cell disease detected at birth. *Hemoglobin*. 2002;26:211-7.

13. Gulbis B, Tshilolo L, Cotton F, Lin C, Vertongen F. Newborn screening for haemoglobinopathies: The Brussels experience. *J Med Screen*. 1999;6:11-5.[Medline].
14. Gaston MH, Verter JI, Woods G, Pegelow C, Kelleher J, Presbury G, et al. Prophylaxis with oral penicillin in children with sickle cell anemia. *N Engl J Med*. 1986;314:1593-9.[Medline].
15. Githens JH, Lane PA, McCurdy RS, Houston ML, McKinna JD, Cole DM. Newborn screening for hemoglobinopathies in Colorado. The first 10 years. *Am J Dis Child*. 1990;144:466-70.[Medline].
16. Hendy J. Prevention of thalassemia in Australia. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 1999;30 Suppl 2:94-6..
17. Davies SC, Cronin E, Gill M, Greengross P, Hickman M, Normand C. Screening for sickle cell disease and thalassaemia: a systematic review with supplementary research. *Health Technol Assess*. 2000;4:i-v, 1-99.
18. Wilson JMG, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. *Public Health papers*. Genève: World Health Organization; 1968. Report No.: 34.
19. Ducrocq R, Pascaud O, Bévier A, Finet C, Benkerrou M, Elion J. Strategy linking several analytical methods of neonatal screening for sickle cell disease. *J Med Screen*. 2001;8:8-14.[Medline].
20. Almeida AM, Henthorn JS, Davies SC. Neonatal screening for haemoglobinopathies: the results of a 10-year program in an English region. *Br J Haematol*. 2001;112:32-5.[Medline].
21. Galacteros F. Détection néonatale de la drepanocytose en France métropolitaine. *Arch Pediatr*. 1996;3:1026-31.[Medline].
22. West R, Ashcraft P, Becton D. Newborn screening for hemoglobinopathies in Arkansas: first two years' experience. *J Ark Med Soc*. 1992;88:382-6.[Medline].
23. Vichinsky E, Hurst D, Earles A, Kleman K, Lubin B. Newborn screening for sickle cell disease: effect on mortality. *Pediatrics*. 1988;81:749-55.[Medline].
24. Evans DI, Blair VM. Neonatal screening for haemoglobinopathy. Results in 7691 Manchester Newborns. *Arch Dis Child*. 1976;51:127-30.[Medline].
25. Instituto Nacional de Estadística. Padrón municipal a 1 de enero de 2003: explotación estadística. Los extranjeros suponen el 6,24% de la población total de España; 2004.
26. Zeuner D, Ades AE, Karnon J, Brown J, Dezateux C, Anionwu EN. Antenatal and neonatal haemoglobinopathy screening in the UK: Review and economic analysis. *Health Technol Assess*. 1999;3:i-186.
27. Gessner BD, Teutsch SM, Shaffer PA. A cost-effectiveness evaluation of newborn hemoglobinopathy screening from the perspective of state health care systems. *Early Hum Dev*. 1996;45:257-75.[Medline].

28. Cronin EK, Normand C, Henthorn JS, Hickman M, Davies SC. Costing model for neonatal screening and diagnosis of haemoglobinopathies. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1998;79:F161-7.[Medline].
29. Panepinto JA, Magid D, Rewers MJ, Lane PA. Universal versus targeted screening of infants for sickle cell disease: a cost-effectiveness analysis. *J Pediatr.* 2000;136:201-8.[Medline].
30. Ruano Raviña A, Jato Díaz M. Cribado neonatal de hemoglobinopatías. Santiago de Compostela: Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia (avalía-t). Servicio Galego de Saúde.; 2004. Report No.: INF 2004/004.
31. World Health Organization. Guidelines for the control of haemoglobinopathies disorders; 1994.
32. Ashley-Koch A, Yang Q, Olney RS. Sickle hemoglobin (Hb S) allele and sickle cell disease: A HuGe review. *Am J Epidemiol.* 2000;151:839-45.[Medline].
33. Nietert PJ, Silverstein MD, Abboud MR. Sickle cell anaemia: epidemiology and cost of illness. *Pharmacoeconomics.* 2002;20:357-66.[Medline].
34. Modell B, Khan M, Darlison M, King A, Layton M, Old J, et al. A national register for surveillance of inherited disorders: beta-thalassaemia in the United Kingdom. *Bull World Health Org.* 2001;79:1006-13.[Medline].
35. Joiner CH. Universal newborn screening for haemoglobinopathies. *J Pediatr.* 2000;136:145-6.

## **BIBLIOGRAFÍA UNIDAD TEMÁTICA VIII**

1. Dulín Iñiguez E, Cortés Castell E, Chamorro Ureña F, Eguileor Gurtubai I, Espada Sáez-Torre M, Pámpols Ros T, et al. Estado actual de los programas de cribado neonatal en España. Evaluación año 1999. *Acta Pediatr Esp.* 2001;59:467-78. Disponible en: <http://www.seqc.es/article/articleview/239/1/192/>.
2. Wilson JMG, Junger G. Principles and practice of screening for disease. *Public Health Papers* 34. Ginebra: World Health Organization; 1968.
3. Vichinsky E, Hurst D, Earles A, Kleman K, Lubin B. Newborn screening for sickle cell disease: Effect on mortality. *Pediatrics.* 1988;8:749-55.
4. Mortality among children with sickle cell disease identified by newborn screening during 1990-1994 California, Illinois, and New York. *MMWR.* 1998;47:169-72.[Medline].
5. Dulin Iniguez 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 (Barc).* 2003;58:146-55.[Medline].

6. Lobel JS, Cameron BF, Johnson E, Smith D, Kalinyak K. Value of screening umbilical cord blood for hemoglobinopathy. *Pediatrics*. 1989;83:823-6.[Medline].
7. Eastman JW, Wong R, Liao CL, Morales DR. Automated HPLC screening of newborns for sickle cell anemia and other hemoglobinopathies. *Clin Chem*. 1996;42:704-10.[Medline].
8. Cronin EK, Normand C, Henthorn JS, Hickman M, Davies SC. Costing model for neonatal screening and diagnosis of haemoglobinopathies. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1998;79: F161-7.[Medline].
9. Consensus conference. Newborn screening for sickle cell disease and other hemoglobinopathies. *JAMA*. 1987;258:1205-9.[Medline]
10. 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.[Medline]
11. 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.[Medline].
12. Wethers DL. Sickle cell disease in childhood: Part I. Laboratory diagnosis, pathophysiology and health maintenance. *Am Fam Physician*. 2000;62:1013-20.[Medline]
13. Carballo M, Divino JL, Zeric D. Migration and health in the European Union. *Trop Med Int Health*.1998;3:936-44.[Medline]
14. 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.[Artículo]
15. Programa de salud pública de la Junta de Extremadura. Subunidad de errores congénitos del metabolismo. Formato electrónico [citado 30 Dic 2004]. Disponible en: [www.sanidaddigital.org](http://www.sanidaddigital.org)
16. Martín Núñez G, Ramos Fernández de Soria R, Fernández Galán MA, Sánchez Gil F, Cuesta P, Martín Borregon J, et al. Campaña de detección de hemoglobinopatías y talasemias en la población escolar del Norte de Extremadura. *Sangre (Barc)*. 1995;40:459-64.[Medline]
17. Jansá JM. Inmigración extranjera en el estado español. Consideraciones desde la Salud Pública. *Rev Esp Salud Pública*. 1998;72:165-8.
18. Cabot Dalmau A, Casado Toda M, Barberán Pérez J, Roqueta Sureda M, Martorell Aymerich Q, Bosch Llobet A, et al. Screening neonatal de drepanocitosis en el Consorci Sanitari de Mataró. Justificación y primeros resultados. *Medicina Fetal y Neonatología*. 1998;49:157-60.

19. 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.[Medline][Artículo]
20. Consensus conference: newborn screening for sickle cell disease and other hemoglobinopathies. *JAMA*. 1987;258:1205-9.[Medline]
21. Vives Corrons JL. Defectos congénitos de la hemoglobina. Hemoglobinopatías estructurales. En: Sans-Sebrafen J, Besses Raebel C, Vives Corrons JL, editores. *Hematología clínica*. 4.ª ed. Barcelona: Harcourt (Madrid); 2001. p. 183-201.
22. Organización Mundial de la Salud. Noncommunicable diseases. Formato electrónico. [citado 12 Jun 2004]. Disponible en: [www.afro.who.int](http://www.afro.who.int)
23. Tusell JM, Estella J, Sánchez M, Melo M, Bastida F, Javier G, et al. Epidemiología de la drepanocitosis a Catalunya. *Pediatría Catalana*. 2000; 60:557-60.
24. Hernández JA, Bosch MA, Sauca G, Rovira JM, Clapés V, Del Río N, et al. Hematología e inmigración. Impacto de la inmigración africana subsahariana en la práctica hematológica. *Haematologica*. 2002;87 Supl 1:373.
25. Vives Corrons JL, Pujades MA. Aspectos moleculares del déficit asintomático de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. *Sangre (Barc)*. 1984;29:1030-6.[Medline]. Corrons JL, Pujades MA. Heterogeneity of «Mediterranean Type» glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency in Spain and description of two new variants associated with favism. *Hum Mol Genet*. 1982;60:216-21.
26. Beutler E, Kuhl W, Vives Corrons JL, Prchal JT. Molecular heterogeneity of glucose-6-phosphate dehydrogenase A-. *Blood*, 1989;74:2550-5.
27. Vives Corrons JL, Kuhl W, Pujades MA, Beutler E. Molecular genetic of glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) Mediterranean variant and description of a new G6PD mutant, G6PD Andalus 1361A. *Am J Hum Gen*. 1990;47:575-9.
28. Rovira A, Vives Corrons JL, Estrada M, Gutiérrez A, Pujades MA, Colomer D, et al. Identificación de variantes moleculares de la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) mediante la técnica de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). *Med Clin (Barc)*. 1994;102:281-4.[Medline]
29. Vives Corrons JL, Pujades A. Aspectos moleculares del déficit asintomático de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. *Sangre*. 1984;29:1030-6.[Medline]
30. Guide to clinical Preventive Services. 2nd ed. Screening for hemoglobinopathies. 1996. (Consultado 26 jun 2004). Disponible en: <http://cpmcnet.columbia.edu/texts/gcps>.



## **CUESTIONARIO**





## **Cuestionario**

**1. La hemoglobina se puede unir al óxido nítrico**

- a. Irreversiblemente
- b. Reversiblemente
- c. Complementariamente

**2. Los genes de globina similar a  $\alpha$  están en el cromosoma**

- a. 16
- b. 15
- c. 13

**3. Hb A<sub>2</sub>, comienza a sintetizarse:**

- a. A partir del séptimo mes de embarazo
- b. En los tres primeros meses de embarazo
- c. Entre el tercer y sexto mes de embarazo

**4. En un adulto sano, la HbA constituye aproximadamente**

- a. El 70% de la totalidad del contenido hemoglobínico eritrocitario
- b. El 80% de la totalidad del contenido hemoglobínico eritrocitario
- c. El 98% la totalidad del contenido hemoglobínico eritrocitario

**5. Las hemoglobinopatías se clasifican en:**

- a. 3 tipos
- b. 4 tipos
- c. 5 tipos

**6. El tipo de hemoglobinopatía más frecuente del mundo es:**

- a. Las talasemias
- b. Las estructurales
- c. Las adquiridas

**7. En la anemia falciforme los individuos homocigotos presentan:**

- a. Una fracción de hemoglobina mayoritaria y ausencia total del HbA
- b. Una fracción de hemoglobina minoritaria y presencia del HbA
- c. Ausencia de hemoglobina y aumento del HbA

**8. Las hemoglobinopatías que afectan a la cadena beta:**

- a. Son menos frecuentes que las de la alfa
- b. Son más frecuentes que las de la alfa
- c. Se dan de manera igual que las de la alfa

**9. En la hemoblobinopatía S, los hematíes falciformes:**

- a. Disminuyen la viscosidad sanguínea y producen microinfartos
- b. Aumentan la viscosidad sanguínea y producen microinfartos
- c. Facilitan la circulación capilar

**10. En la anemia de células falciformes:**

- a. Pueden aparecer infecciones bacterianas o víricas
- b. Pueden aparecer dolor abdominal inespecífico
- c. Ambas son correctas

**11. La hemoglobinopatía C se caracteriza por:**

- a. La sustitución del ácido glutámico de la posición 6 de la cadena beta por lisina
- b. La sustitución de la glicina en posición 16 de la cadena beta por ácido aspártico
- c. La sustitución del ácido glutámico de la posición 6 de la cadena beta por valina

**12. La delección de los cuatro genes alfa (4-a -talasemia, hidropesía fetal por alfatalasemia)**

- a. No afecta al individuo hasta pasada la pubertad
- b. Es incompatible con la vida, causa la muerte fetal o pocas horas después del parto
- c. Aparece en adultos de España y Sudamérica

**13. Las betatalasemias son:**

- a. El resultado de la falta de síntesis de las cadenas beta de globina
- b. El desequilibrio alfa/beta
- c. El resultado de la falta de síntesis de cadenas alfa

**14. En España, es muy frecuente:**

- a. La betatalasemia
- b. La anemia de Cooley
- c. La deltabetatalasemia

**15. La betatalasemia mayor se desarrolla:**

- a. A partir de los 4-5 meses de vida
- b. A partir de los 4-5 meses de gestación
- c. A partir del primer año de vida

**16. El tratamiento básico del paciente afecto de betatalasemia mayor consiste:**

- a. En la transfusión periódica de sangre para mantener las cifras de Hb por encima de 120 g/L
- b. En la transfusión periódica de sangre para mantener las cifras de Hb por debajo de 120 g/L
- c. transfusión periódica de sangre para mantener las cifras de Hb por encima de 150 g/L

**17. La deltabetatalasemia se caracteriza por:**

- a. Un defecto en la síntesis de las cadenas alfa
- b. Un defecto en la síntesis de las cadenas beta
- c. Un defecto en la síntesis tanto de las cadenas beta como delta

**18. Las anemias hemolíticas inmunes pueden ser:**

- a. Producidas por un aloanticuerpo
- b. Producidas por fármacos
- c. Ambas son correctas

**19. La Anemia hemolítica autoinmune por anticuerpos calientes**

- a. Se caracteriza porque los autoanticuerpos actúan a la temperatura del organismo (37 °C)
- b. Se caracteriza porque los autoanticuerpos actúan a la ambiente
- c. Se caracteriza porque los autoanticuerpos actúan a menos temperatura que la corporal

**20. Para el tratamiento de las AHAI, se utiliza:**

- a. Prednisona por vía oral, en dosis de 1-2 mg/kg/día
- b. Administración de de inmunoglobulina específica anti-D (250-300 mg por vía intramuscular)
- c. Con glucocorticoides

**21. La anemia hemolítica autoinmune por anticuerpos fríos**

- a. Es de origen bien conocido
- b. No se conoce bien su origen
- c. Es congénita

**22. La hemoglobinuria paroxística a frigore:**

- a. Es la más frecuente de las AHAI
- b. Aparece en varones jóvenes
- c. Las dos son correctas

**23. El fármaco que con mayor frecuencia produce anemia por formación de autoanticuerpos es:**

- a. La alfametildopa
- b. La penicilina
- c. Los antibióticos genéricos

**24. Las anemias hemolíticas hereditarias se deben a:**

- a. Defectos congénitos de alguno de los 3 componentes de los hematíes
- b. Defectos congénitos de los 3 componentes de los hematíes
- c. Defectos congénitos de 2 de los 3 componentes de los hematíes

**25. En la estomatocitosis hereditaria los hepatocitos son:**

- a. Esféricos
- b. De forma ovalada o elíptica
- c. Cóncavos por una de sus caras y convexos por la otra

**26. El déficit de G6PD:**

- a. Es el más raro de los defectos congénitos y afecta a pocas personas
- b. Es poco común pero afecta a bastantes personas
- c. Es el más frecuente y afecta a más de 200 millones de personas en todo el mundo

**27. El cribado neonatal:**

- a. Es una medida efectiva para prolongar la vida de los neonatos enfermos
- b. No está demostrado que sea de utilidad
- c. Ninguna de las dos es correcta

**28. El diagnóstico precoz de la  $\beta$ -talasemia:**

- a. Es importante para frenar el avance de la enfermedad
- b. Sólo aumenta la duración de la enfermedad
- c. Aumenta la esperanza de vida del paciente

**29. Cuando ambos padres son portadores de un gen alterado:**

- a. El recién nacido tiene más del 50% de posibilidades de contraer la enfermedad
- b. El recién nacido tiene un 25% de posibilidades de tener la enfermedad
- c. El recién nacido no contraerá la enfermedad

**30. El cribado en España tiene como ventaja:**

- a. Evitar las muertes prematuras en los neonatos enfermos
- b. Detectar portadores de un gen alterado
- c. Ambas son correctas