

*Este informe recoge la opinión colectiva de un grupo internacional de especialistas y no representa necesariamente el criterio ni la política de la Organización Mundial de la Salud.*

ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD  
SERIE DE INFORMES TECNICOS

Nº 338

# HEMOGLOBINOPATIAS Y TRASTORNOS AFINES

**Informe**  
**de un Grupo Científico de la OMS**

ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD

GINEBRA

1966

**GRUPO CIENTIFICO DE LA OMS SOBRE HEMOGLOBINOPATIAS  
Y TRASTORNOS AFINES**

*Ginebra, 14-20 de diciembre de 1966*

**Miembros :**

Dr. T. Arends, Departamento de Hematología Experimental, Instituto Nacional de Investigaciones Científicas, Caracas, Venezuela

Dr. E. Beutler, Chairman, Division of Medicine, City of Hope Medical Centre, Duarte, Calif., Estados Unidos de América (*Relator*)

Dr. R. Cabannes, Centre régional de Transfusion sanguine, Hôpital Purpan, Toulouse, Francia

Profesor K. Choremis, Director del Hospital Pediátrico de Santa Sofía, Atenas, Grecia (*Vicepresidente*)

Dr. H. Lehmann, Abnormal Haemoglobin Research Unit, Medical Research Council, Department of Biochemistry, Cambridge, Inglaterra (*Presidente*)

Profesor N. Taleb, Faculté française de Médecine et de Pharmacie, Université Saint-Joseph, Beirut, Líbano

Dr. S. Tuchinda, Servicio de Pediatría, Hospital Siriraj, Bangkok, Tailandia

Dr. J. M. Vandepitte, Service de Bactériologie, Clinique Saint-Raphaël, Lovaina, Bélgica (*Relator*)

**Secretaría :**

Dr. R. L. Kirk, Jefe del Servicio de Genética Humana, OMS (*Secretario*)

Dr. A. B. Raper, Department of Haematology, Bristol Royal Infirmary, Bristol, Inglaterra (*Asesor temporero*)

---

© Organización Mundial de la Salud 1966

Las publicaciones de la Organización Mundial de la Salud están acogidas a la protección prevista por las disposiciones sobre reproducción de originales del Protocolo 2 de la Convención Universal sobre Derecho de Autor. Ello no obstante, los organismos gubernamentales, las sociedades culturales y científicas y las asociaciones profesionales pueden reproducir ilustraciones, datos o extractos de esas publicaciones sin necesidad de pedir autorización a la Organización Mundial de la Salud.

Las entidades interesadas en reproducir o traducir íntegramente alguna publicación de la OMS deberán solicitar la oportuna autorización de la División de Servicios de Edición y de Documentación, Organización Mundial de la Salud, Ginebra, Suiza. La Organización Mundial de la Salud dará a esas solicitudes consideración muy favorable.

PRINTED IN SWITZERLAND

## INDICE

	Página
1. Introducción . . . . .	5
2. Hemoglobinas anormales . . . . .	7
2.1 Datos bioquímicos y genéticos . . . . .	7
2.2 Clasificación . . . . .	7
2.3 Distribución geográfica . . . . .	7
3. Talasemias . . . . .	8
3.1 Datos bioquímicos y genéticos . . . . .	8
3.2 Clasificación . . . . .	9
3.3 Distribución geográfica . . . . .	10
4. Deficiencias de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6FD) . . . . .	10
4.1 Datos bioquímicos y genéticos . . . . .	10
4.2 Clasificación . . . . .	10
4.3 Distribución geográfica . . . . .	11
5. Manifestaciones clínicas de las hemoglobinopatías, las talasemias y las deficiencias de G6FD . . . . .	12
5.1 Hemoglobinopatías . . . . .	12
5.2 Talasemias . . . . .	13
5.3 Deficiencias de G6FD . . . . .	15
6. Métodos actuales de tratamiento . . . . .	19
6.1 Anemia de células falciformes y otras formas de drepanocitosis . . . . .	19
6.2 Rasgo de los hematíes falciformes . . . . .	20
6.3 Otras hemoglobinopatías . . . . .	20
6.4 Talasemias . . . . .	20
6.5 Deficiencias de G6FD . . . . .	21
6.6 Transfusión de sangre deficiente en G6FD . . . . .	22
7. Investigaciones más necesarias sobre la distribución geográfica, la sintomatología y el tratamiento de estos procesos . . . . .	23
7.1 Distribución geográfica . . . . .	23
7.2 Sintomatología . . . . .	24
7.3 Tratamiento . . . . .	25
8. Influencia del paludismo en las hemoglobinopatías, talasemias y deficiencias de G6FD . . . . .	27
8.1 Datos actuales sobre la hipótesis de una influencia selectiva del paludismo . . . . .	27
8.2 Nuevos estudios sobre la hipótesis del paludismo . . . . .	29
9. Servicios de diagnóstico . . . . .	31
9.1 Técnicas de estudio y organización de laboratorios de distintas categorías . . . . .	31
9.2 Necesidades de personal y formación profesional . . . . .	33
Anexo 1. Distribución mundial de las hemoglobinas S, C y E, las talasemias $\beta$ y las deficiencias de G6FD . . . . .	35
Anexo 2. Productos de acción hemolítica comprobada sobre los hematíes con deficiencias de G6FD . . . . .	41
Anexo 3. Métodos de identificación de las variantes de la G6FD . . . . .	42



# HEMOGLOBINOPATIAS Y TRASTORNOS AFINES

## Informe de un Grupo Científico de la OMS

El Grupo Científico de la OMS sobre Hemoglobinopatías y Trastornos Afines se reunió en Ginebra del 14 al 20 de diciembre de 1965. Abrió la reunión el Dr. L. Kaprio, Director de la División de Servicios de Salud Pública, que dio la bienvenida a los participantes en nombre del Director General. El Grupo eligió Presidente al Dr. H. Lehmann, Vicepresidente al Profesor K. Choremis y Relatores a los Dres. E. Beutler y J. M. Van-depitte.

### 1. INTRODUCCION

Los tres grupos de enfermedades que se estudian en el presente informe están causados por anomalías hereditarias que alteran la función de los hematíes humanos.

En las *hemoglobinopatías* la anomalía afecta a la estructura química de la hemoglobina y esta alteración estructural puede repercutir sobre la duración de la síntesis de la hemoglobina en el organismo y sobre el destino de los hematíes que contienen el pigmento anómalo.

Las *talasemias* constituyen un grupo de enfermedades en las que la anomalía afecta únicamente a la síntesis de la hemoglobina.

Las *deficiencias de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6FD)* son trastornos hereditarios que afectan a una enzima indispensable para el mantenimiento de la viabilidad normal de los hematíes. Las personas que nacen con ese defecto son especialmente sensibles a la acción hemolítica de determinados medicamentos, en particular algunos antipalúdicos, y acusan también una sensibilidad anormal a ciertos productos alimentarios.

Las tres formas de anomalías se observan con bastante frecuencia en vastas regiones del globo y algunas de ellas originan trastornos clínicos graves. Así, la hemoglobinopatía conocida con el nombre de anemia drepanocítica o de células falciformes afecta al 1 % aproximadamente de todos los niños que nacen en el Africa tropical y causa muchas muertes prematuras, hasta el punto de que se calcula que provoca una tasa de mortalidad de unos 80 000 lactantes al año. Por otra parte, en la actualidad hay probablemente en el mundo unos 100 000 enfermos de talasemia mayor condenados a morir en plena juventud a pesar de las transfusiones de sangre reiteradas

que se les puedan efectuar en los países que disponen de métodos de tratamientos modernos. En los países de la cuenca mediterránea, centenares de niños sufren cada año ataques agudos de favismo, en muchos casos tan graves que pueden provocar la muerte del sujeto si no se tratan adecuadamente. En distintas partes del mundo se cuentan por millones las personas con deficiencias de G6FD que les exponen a la acción hemolítica de ciertos medicamentos o productos químicos existentes en el medio ambiente; este riesgo potencial, contra el que hay que protegerlas constantemente, puede adoptar un carácter grave cuando se emplean de forma regular medicamentos antipalúdicos.

Las enfermedades examinadas plantean pues un grave problema sanitario cuya importancia no siempre se aprecia debidamente ni siquiera en los países donde asumen las mayores proporciones. Sin embargo, a medida que se van eliminando otras enfermedades se pone más de manifiesto la importancia clínica de las hemoglobinopatías y de los trastornos afines.

En el presente informe se resumen los actuales conocimientos sobre la distribución mundial de esas enfermedades y se estudian con especial detenimiento aquellas que se acompañan de manifestaciones clínicas graves, como la anemia de células falciformes y las talasemias.

El problema presenta otro aspecto interesante: el estrecho paralelismo observado entre la distribución de las hemoglobinas anómalas y de las deficiencias de G6FD y la distribución mundial del paludismo falciparum. Los datos recogidos en el curso de los últimos diez años muestran que no se trata de una correlación casual, por lo menos en lo que se refiere a la hemoglobina S (Hb S), toda vez que los niños heterocigotos para la Hb S gozan de una protección relativa contra el paludismo falciparum. En cuanto a la existencia de un efecto protector análogo en otras hemoglobinopatías o en las deficiencias de G6FD, de momento no se dispone de pruebas concluyentes; no obstante, como el problema tiene sin duda gran trascendencia, en el presente informe se subraya la necesidad de proseguir estos estudios sin ocultar las dificultades que encierra tal empresa.

En numerosas regiones no se ha estudiado todavía a fondo la frecuencia de las hemoglobinopatías y de los trastornos afines; incluso en los países donde se han realizado encuestas especiales; la insuficiencia de los medios de laboratorio disponibles para el examen de los enfermos impide muchas veces formular un diagnóstico correcto. Los actuales conocimientos sobre la distribución y la frecuencia real de las talasemias  $\alpha$  o  $\beta$  o de las deficiencias de G6FD son por esa razón muy fragmentarios y en el presente informe se formulan algunas sugerencias sobre la manera de completarlos.

También se llama la atención sobre las lagunas existentes en cuanto a la interpretación de los síntomas de algunas hemoglobinopatías y sobre la urgente necesidad de buscar nuevos métodos de tratamiento aplicables a las formas más graves.

## 2. HEMOGLOBINAS ANORMALES

### 2.1 Datos bioquímicos y genéticos

La hemoglobina, pigmento respiratorio de los hematíes, se compone de hem y globina. La globina está a su vez formada por dos pares de cadenas polipeptídicas. En la hemoglobina normal del adulto, dos de esas cadenas se conocen con el nombre de cadenas  $\alpha$  y las otras dos con el de cadenas  $\beta$ ; en consecuencia la hemoglobina del adulto responde a la fórmula  $\alpha_2\beta_2$ . La hemoglobina fetal (Hb F) contiene cadenas  $\gamma$  en lugar de  $\beta$ , por lo que puede designarse con la fórmula  $\alpha_2\gamma_2$ . De modo análogo, las cadenas  $\delta$  sustituyen a las cadenas  $\beta$  en el componente menor normal Hb A<sub>2</sub> ( $\alpha_2\delta_2$ ). Las hemoglobinas anormales se forman por sustitución de un aminoácido por otro en la serie peptídica normal de una de las subunidades de la fracción globínica; esas anomalías de la sucesión de aminoácidos se deben a mutaciones de los genes que determinan la estructura de la cadena polipeptídica correspondiente; como todos estos genes son autosómicos, se encuentran siempre por pares. Si uno de los genes del par está representado por una cadena mutante, el sujeto afectado será heterocigoto y en general sus hematíes contendrán a la vez la hemoglobina normal y la anormal. Si, por el contrario, los dos genes del par presentan la misma anomalía, el individuo será homocigoto y la mayor parte de la hemoglobina de cada uno de sus hematíes será anormal. Aunque se han descrito numerosas hemoglobinas anormales en el presente informe sólo se examinarán las que tienen verdadera importancia clínica y aparecen en un elevado número de personas, es decir las hemoglobinas S, C y E.

### 2.2 Clasificación

1. Se consideran como *enfermedades de células falciformes* (drepanocitosis) todos los estados patológicos caracterizados por la presencia del gen Hb S. Desde el punto de vista clínico, estos procesos dan lugar a anemias hemolíticas de gravedad variable.

2. La *anemia de células falciformes* es la forma de drepanocitosis que se observa en los sujetos homocigotos para el gen Hb S; clínicamente provoca una anemia hemolítica grave.

3. El término «*rasgo hereditario*» o simplemente «*rasgo*» se utiliza para caracterizar a todos los heterocigotos para una hemoglobina Hb A. El estado AS se considera como un «*rasgo hereditario*» aunque se ha observado que a veces se acompaña de alteraciones patológicas.

### 2.3 Distribución geográfica

En el Anexo 1 se expone en forma resumida la distribución geográfica de las hemoglobinas S, C y E. Los datos tabulados, sin embargo, sólo

dan una idea aproximada de los actuales conocimientos sobre la materia, ya que no ha sido posible hacer una revisión completa de las numerosas publicaciones consagradas a este tema ; por otra parte, algunos datos no son aplicables a la totalidad de un país mientras que otros proceden de grupos de población pertenecientes a varios países, así como de minorías o de inmigrantes.

En Africa, el gen Hb S se encuentra ampliamente distribuido a lo largo de una ancha faja ecuatorial que se extiende de océano a océano ; el límite septentrional de esa faja está constituido por el desierto y las regiones montañosas de Etiopía, y el meridional sigue aproximadamente el curso del río Kunene en el oeste y el del Zambeze en el este. La zona comprende también Madagascar. Existen otros focos menos importantes de Hb S en la región mediterránea, Arabia y el subcontinente indio.

La distribución de la Hb C es más limitada, pues sólo se observan frecuencias elevadas en las zonas montañosas de la cuenca del Volta (regiones septentrionales de Ghana y Alto Volta) ; por el este la zona de distribución queda limitada por una línea imaginaria que se extiende desde el golfo de Gabes al delta del Níger. La frecuencia desciende progresivamente hacia el norte y el oeste ; al parecer las hemoglobinas S y C tienden a excluirse mutuamente debido a que la interacción de los dos genes es desfavorable para ambas. Por último, la Hb E se encuentra principalmente en las regiones tropicales del Asia sudoriental. Fuera de estas zonas principales de distribución se han descubierto esporádicamente hemoglobinas anormales en otras muchas regiones ; en estos casos, la anomalía puede limitarse a determinados grupos étnicos y en especial a las poblaciones inmigrantes, por ejemplo los negros en América del Norte y América Central.

### 3. TALASEMIAS

#### 3.1 Datos bioquímicos y genéticos

Al igual que las hemoglobinas anormales, las talasemias son el resultado de anomalías hereditarias de la formación de la hemoglobina. No es extraño pues que muchos las clasifiquen dentro de las hemoglobinopatías a pesar de que difieren de los demás trastornos de la formación de hemoglobina por la ausencia de cadenas polipeptídicas anormales. En las talasemias, la anomalía reside en una reducción de la tasa de formación de la hemoglobina del adulto ( $\alpha_2\beta_2$ ) que da lugar a la aparición de varias combinaciones de cadenas polipeptídicas normales en cantidad anormal. Estos procesos se caracterizan por la presencia de hematíes microcíticos e hipocrómicos, muy resistentes a la acción lítica de las soluciones hipotónicas, y hoy se sabe que constituyen un grupo de trastornos genéticamente heterogéneos de gran complejidad.

### 3.2 Clasificación

Desde el punto de vista clínico, las principales formas de talasemia pueden dividirse en dos grupos: en el primero la disminución de la síntesis afecta a las cadenas  $\alpha$  (talasemias  $\alpha$ ) y en el segundo a las cadenas  $\beta$  (talasemias  $\beta$ ). Al igual que las hemoglobinopatías, las talasemias  $\alpha$  y  $\beta$  pueden presentarse en estado heterocigótico u homocigótico. También pueden producirse interacciones entre los genes causantes de la talasemia y los de otras hemoglobinopatías.

#### 3.2.1 Talasemias $\alpha$

a) El estado heterocigótico es casi imposible de descubrir a no ser que se estudien familias enteras. La cantidad de Hb A<sub>2</sub> puede ser normal o estar reducida. En la sangre del cordón se encuentran regularmente pequeñas cantidades de Hb Bart's ( $\gamma_4$ ) \* y en los heterocigotos adultos aparecen a veces concentraciones mínimas de Hb H ( $\beta_4$ ).

b) La talasemia  $\alpha$  homocigótica provoca casi siempre la muerte antes del nacimiento por un *hydrops foetalis*, al menos en el este y el sudeste asiático.

c) La hemoglobinopatía por Hb H se debe a una interacción entre una talasemia heterocigótica y otro gen que por sí mismo no provoca efectos apreciables. En este síndrome hay un descenso de la Hb A<sub>2</sub>.

#### 3.2.2 Talasemias $\beta$

a) El estado heterocigótico, generalmente denominado talasemia menor, se caracteriza por un aumento de la Hb A<sub>2</sub> y, con menos frecuencia, de la Hb F; estos aumentos no siempre aparecen simultáneamente. Las manifestaciones clínicas de la talasemia menor son muy variables y van desde los cuadros asintomáticos sin reducción de la vida media de los hematíes ni esplenomegalia hasta las anemias hemolíticas de cierta gravedad con esplenomegalia.

b) La talasemia  $\beta$  homocigótica corresponde clínicamente a la talasemia mayor (anemia de Cooley), enfermedad cuyo tratamiento exige frecuentes transfusiones y que suele tener un desenlace mortal en la primera infancia.

c) La asociación de la talasemia  $\beta$  con genes de una hemoglobina de cadena  $\beta$  anormal (v.g., la S, la E o la C) da lugar a la formación de grandes cantidades de la hemoglobina anómala por la supresión del alelo normal. Por ejemplo, la talasemia de células falciformes (microdrepanocitosis) es una enfermedad grave en la que más del 70 % de la hemoglobina puede ser del tipo S.

---

\* Designada así por haber sido descubierta en el St. Bartholomew's Hospital de Londres.

### 3.3 Distribución geográfica

Las dificultades que supone el diagnóstico de las talasemias  $\alpha$  explican la escasez de datos sobre la distribución geográfica del gen mutante. En el Asia Sudoriental, la sangre de un elevado número de fetos muertos por *hydrops foetalis* contiene sobre todo Hb Bart's. En el 5 % aproximadamente de los recién nacidos de Tailandia se ha observado un aumento de la Hb Bart's y es de suponer que esos niños son heterocigotos para la talasemia  $\alpha$ ; ese aumento de la Hb Bart's se observa también en el 9-18 % y en el 2-7 % de los recién nacidos de raza negra de Africa y América, respectivamente. Sin embargo, no se ha podido establecer ninguna relación entre este fenómeno y el *hydrops foetalis*, y se desconoce el destino de los homocigotos. En el Anexo 1 se resumen los datos existentes sobre la distribución de la talasemia  $\beta$ . Donde más abundan estos trastornos es en las regiones mediterráneas y en el Asia Sudoriental, pero algunas encuestas han revelado la presencia de heterocigotos en otras muchas regiones del mundo.

## 4. DEFICIENCIAS DE GLUCOSA-6-FOSFATO DESHIDROGENASA (G6FD)

### 4.1 Datos bioquímicos y genéticos

La enzima glucosa 6-fosfato-deshidrogenasa tiene una importante intervención en el metabolismo de la glucosa en los hematíes y otros tejidos, pues actúa en la primera fase de la oxidación de este hidrato de carbono por la vía del monofosfato de hexosa. Hace unos diez años se descubrió que la sensibilidad de algunos negros americanos al efecto hemolítico de la primaquina se debía a una deficiencia de G6FD. A diferencia de las hemoglobinopatías, esta deficiencia enzimática se hereda a través de un gen ligado al sexo, gen que se manifiesta plenamente en el varón pero cuya influencia es muy variable en las hembras heterocigóticas: mientras que unas pueden ser totalmente normales, en otras la actividad enzimática está muy reducida o es netamente insuficiente. Por consiguiente, toda encuesta destinada a precisar la frecuencia del gen habrá de efectuarse en individuos del sexo masculino.

### 4.2 Clasificación

En fecha reciente se ha puesto de manifiesto el considerable polimorfismo genético de esta enzima, cuyas variantes se pueden caracterizar por: 1) el grado de actividad enzimática; 2) la movilidad electroforética; 3) los

caracteres bioquímicos (la constante de Michaelis ( $K_m$ ) para el trifosfopiridin-nucleótido y el G6P y el grado de afinidad con el 2-desoxiglucosa-6-fosfato).

Tanto en las poblaciones caucásicas como entre los negros de Africa la enzima más frecuente es la de tipo electroforético B; en las primeras, la enzima formada en la deficiencia de G6FD tiene la misma movilidad que la del tipo B normal y ha sido denominada B (-). En las poblaciones negras africanas la deficiencia enzimática es menos intensa que en las caucásicas, tanto en los hematíes como en otros tejidos. En las poblaciones caucásicas estudiadas hasta ahora las concentraciones tisulares son algo bajas, mientras que en los negros americanos son normales o casi normales. La enzima presente en los africanos con esta deficiencia enzimática muestra una movilidad electroforética aumentada en distintas soluciones amortiguadoras alcalinas y ha sido denominada A (-). Por último, en una buena proporción de sujetos de raza negra (aproximadamente el 10 % de los negros americanos) sin deficiencia enzimática se encuentra una enzima de gran movilidad electroforética que ha sido denominada A (+) o, simplemente, A.

Además de estas variantes relativamente frecuentes, sobre las que están de acuerdo la mayor parte de los autores, se han descrito otras muchas; sin embargo, como los métodos de identificación no están normalizados, es posible que algunas variantes « nuevas » no lo sean en realidad y que se trate simplemente de variantes ya descritas que han sido estudiadas en otras condiciones de experimentación, por ejemplo en un pH o sistema amortiguador diferentes.

#### 4.3 Distribución geográfica

En la gran mayoría de las encuestas realizadas hasta la fecha sólo se ha investigado el grado de actividad enzimática, pero no los tipos electroforéticos. En el Anexo 1 se resumen los datos existentes sobre las deficiencias de G6FD, cuyas zonas de distribución parecen ser las mismas, aunque algo más extendidas, que las de las hemoglobinas anormales y las talasemias. Conviene advertir que, aunque los datos tabulados no lo indiquen, en las distintas zonas geográficas se observan diferentes variantes genéticas. Así, la deficiencia enzimática observada en Africa difiere desde el punto de vista bioquímico, y en consecuencia desde el genético, de las halladas en Cerdeña y Grecia o entre los judíos sefarditas. Apenas hay datos sobre el tipo de deficiencia enzimática más frecuente en el este y el sudeste asiático.

## 5. MANIFESTACIONES CLINICAS DE LAS HEMOGLOBINOPATIAS, LAS TALASEMIAS Y LAS DEFICIENCIAS DE G6PD

Tanto las anomalías hemoglobínicas como las talasemias y las deficiencias de G6PD provocan trastornos clínicos más o menos graves en un amplio sector de la población mundial. Mientras que en unos casos el trastorno provoca la muerte del feto *in utero* (por ejemplo, en la talasemia homocigótica  $\alpha$ ), en otros se reduce a la aparición de síntomas levisimos o incluso es asintomático. El diagnóstico exacto de las distintas anomalías exige a veces meticolosas investigaciones bioquímicas y genéticas, que han puesto de manifiesto que en muchos de tales trastornos existe un síndrome clínico bastante típico. Aunque la clasificación adoptada en el presente informe es fundamentalmente bioquímica y genética, el Grupo reconoce la importancia de la clasificación clínica, en particular en las talasemias, y su utilidad para el tratamiento de cada caso particular. Los trastornos que aquí se examinan son los más frecuentes y de mayor importancia clínica.

### 5.1 Hemoglobinopatías

#### 5.1.1 Trastornos homocigóticos

##### a) Anemia de células falciformes (S-S)

La anemia de células falciformes es un trastorno hemolítico grave caracterizado por dos tipos de crisis: dolorosas (tipo trombotico o vascular oclusivo) y aplásticas. Las crisis más frecuentes son las de tipo vascular oclusivo, mientras que la frecuencia de las aplásticas varía según las zonas: así, por ejemplo, son más frecuentes en Grecia y en Africa que en los Estados Unidos. Estas diferencias quizá se deban a la mayor incidencia de las enfermedades infecciosas, que complican el curso de la enfermedad en los países africanos. En el Africa occidental las crisis parecen predominar en la época que precede a la estación lluviosa de principios del otoño y vuelven a hacerse frecuentes antes de las fuertes lluvias de febrero y abril. En la anemia de células falciformes existe por lo común hipostenuria. La longevidad de estos enfermos varía considerablemente según las regiones y, mientras que la muerte temprana parece ser la regla en el Africa oriental y central, se observan supervivencias más prolongadas en Africa occidental y en las Antillas. En los Estados Unidos es corriente que el enfermo alcance la edad adulta.

Aunque no están claras ni mucho menos las causas de esas diferencias de gravedad, no cabe duda de que en ellas influyen mucho el estado general de higiene y las posibilidades de recibir asistencia médica, en especial transfusiones. Es posible que las mejorías que habitualmente se observan

en esta enfermedad se deban a la fibrosis esplénica (« autoesplenectomía ») o al buen estado general del sujeto. Parece que existe cierta relación inversa entre la gravedad de la enfermedad y la proporción de hemoglobina fetal en la sangre periférica. No se sabe si existen o no factores genéticos reguladores de las concentraciones de hemoglobinas S y F halladas en los individuos con drepanocitosis. Aunque se ha pensado que la deficiencia de G6FD podría ejercer un efecto protector contra los efectos clínicos de la anemia de células falciformes homocigótica, la única observación efectuada hasta la fecha está por confirmar y además no parece convincente.

*b) Hemoglobinopatía C*

La presencia de Hb C provoca una anemia hemolítica moderada ; en la sangre abundan los hematíes en diana (dianocitos) y es corriente la esplenomegalia moderada. En numerosos enfermos la longevidad parece normal. En el norte de Africa se han hallado trastornos neurológicos con alteraciones del electroencefalograma.

*c) Hemoglobinopatía E*

La presencia de Hb E en individuos homocigóticos produce un trastorno análogo a la hemoglobinopatía Hb C ; el cuadro oscila desde un estado enteramente asintomático a una anemia hemolítica leve. La esplenomegalia es rara. Los dianocitos son muy abundantes. Los estados de tensión (stress) pueden agravar la anemia.

5.1.2 *Rasgos hereditarios*

*a) Rasgo de los hematíes falciformes*

El rasgo drepanocítico parece ser totalmente inofensivo en la gran mayoría de los portadores ; sin embargo, en raros casos se han observado algunos trastornos clínicos en este estado heterocigótico e incluso se han registrado infartos esplénicos durante vuelos a gran altura en aviones en los que no estaba regulada la presión. En ciertos portadores de este rasgo se observan hematurias sin causa aparente con más frecuencia que en los individuos normales. Tales hematurias pueden deberse a una serie de alteraciones intrarrenales que favorecen la formación *in vivo* de hematíes falciformes y entre las que figuran : 1) la pronunciada desaturación de oxígeno en la sangre arterial, y 2) la hiperosmolaridad comprobada en determinados sectores de la circulación renal. Además de la hematuria, estos sujetos pueden presentar hipostenuria. Ciertos autores han indicado que en las embarazadas portadoras del rasgo drepanocítico parece registrarse un aumento de las infecciones urinarias. De todos modos, conviene insistir en que las complicaciones causadas por este rasgo son extremadamente raras y que los indicios de mortalidad y morbilidad de los portadores no parecen ser mayores que los de la población normal.

b) *Rasgos C y E*

No tienen efectos clínicos conocidos.

### 5.1.3 *Hemoglobinopatías mixtas*

a) *Hemoglobinopatía S-C*

En general, esta enfermedad sigue un curso clínico del mismo tipo, aunque algo más leve, que el de la anemia de células falciformes. Sin embargo, algunos autores han indicado que las trombosis son bastante más frecuentes y que se acompañan en particular de hematuria y de necrosis asépticas de la cabeza femoral. Las anomalías vasculares de la retina son frecuentes. Se ha afirmado que la mortalidad materna, en particular en los primeros días del puerperio, es más elevada en la hemoglobinopatía S-C que en la S-S; sin embargo, otros investigadores no han confirmado esa diferencia, por lo que convendría estudiar más a fondo los efectos de las hemoglobinas S-S y S-C en la embarazada.

b) *Hemoglobinopatía S-D*

Forma rara y atenuada de la anemia de células falciformes.

c) *Hemoglobinopatía S-E*

Otra forma rara y atenuada de la anemia de células falciformes.

## 5.2 **Talasemias**

### 5.2.1 *Talasemias a*

a) *Talasemia a homocigótica*

Según las observaciones efectuadas en Asia Sudoriental, la talasemia *a* homocigótica parece ser una enfermedad mortal capaz de provocar un *hydrops foetalis*. Por otra parte, en contraste con los datos cada vez más numerosos sobre la elevada frecuencia del estado heterocigótico para la talasemia *a* entre los negros de África y América, no se ha observado ninguna relación entre la frecuencia del *hydrops foetalis* y el aumento de la Hb Bart's. Se ignora el destino de los homocigotos para esa talasemia *a* presunta, aunque no puede descartarse que provoque la muerte precoz del feto.

b) *Talasemia a heterocigótica*

Se ha observado que los niños que nacen con un aumento de la Hb Bart's en la sangre del cordón presentan hipocromía y microcitosis. Es posible que ello sea una manifestación del estado heterocigótico aunque, por desgracia, se dispone de escasos datos sobre las repercusiones clínicas de esta heterocigosis. También se sabe muy poco sobre las manifestaciones

clínicas del estado heterocigótico para las talasemias  $\alpha$  y  $\beta$ ; los escasos enfermos estudiados sufren al parecer una talasemia mayor leve.

c) *Hemoglobinopatía H*

La hemoglobina H produce una enfermedad hemolítica leve o moderada en la que se encuentran regularmente corpúsculos de inclusión en los hematíes. Los enfermos aquejan fatiga y presentan hepatosplenomegalia, fiebre e infecciones frecuentes, seguidas en muchos casos de crisis aplásicas.

5.2.2 *Talasemias  $\beta$*

a) *Talasemia  $\beta$  homocigótica*

Clínicamente se presenta como una talasemia mayor cuya gravedad, aunque varía ligeramente según los enfermos, obliga a practicar frecuentes transfusiones sanguíneas en todos los niños afectados. Los enfermos presentan una esplenomegalia intensa, brotes febriles esporádicos y anomalías óseas debidas a la ocupación del espacio medular por la médula ósea en crecimiento. Es muy raro que alcancen la edad adulta.

b) *Talasemia  $\beta$  heterocigótica*

La gravedad de la talasemia menor  $\beta$  es muy variable, aunque en general las manifestaciones clínicas son moderadas. La enfermedad se caracteriza por hipocromía y microcitosis de los hematíes. La concentración de la hemoglobina en la sangre periférica suele ser baja. La vida media de los eritrocitos es normal o está ligeramente reducida. En las formas más graves puede haber, aunque ello es raro, hiperbilirrubinemia y esplenomegalia. Las talasemias  $\beta$  no parecen influir en la expectativa de vida de los enfermos, si bien es verdad que hasta ahora no se han efectuado estudios cuantitativos cuidadosos.

El diagnóstico diferencial entre la talasemia menor y la anemia ferropriva plantea un problema de gran importancia práctica. La concentración de Hb A<sub>2</sub>, aumentada en la gran mayoría de los sujetos heterocigotos para la talasemia  $\beta$ , constituye así el mejor criterio de diagnóstico diferencial. Sin embargo, en muchas regiones se carece de medios para averiguar la concentración de Hb A<sub>2</sub> y en ese caso puede ser muy útil determinar el hierro plasmático, la fijación del hierro y el hierro contenido en la médula ósea. En la talasemia menor, tanto el hierro plasmático como la fijación del hierro son normales en la mayor parte de los casos y en general se encuentra hierro en la médula ósea. Por el contrario, en la anemia ferropriva hay un descenso de la concentración plasmática de hierro, un aumento de la fijación y una desaparición del hierro medular.

En la talasemia menor es frecuente la poliglobulia, al contrario de lo que sucede en las ferropenias, por lo menos en los enfermos adultos. En

las extensiones sanguíneas de los enfermos con talasemia menor, las técnicas de elución ácida revelan siempre la presencia de hemoglobina fetal, incluso en los muchos casos en que la desnaturalización alcalina no pone de manifiesto aumento alguno de la concentración sanguínea de hemoglobina fetal. El estudio de los frotis sanguíneos por elución ácida es útil incluso en los niños de un año, ya que a partir de los 12 meses no se encuentran hematíes fetales en la anemia ferropriva.

Las pruebas de fragilidad globular no parecen ser útiles para el diagnóstico diferencial entre la talasemia menor y la anemia ferropénica. Sin embargo, el estudio cuidadoso de las curvas de fragilidad globular permite a veces diferenciar estas dos enfermedades, pues se han descubierto poblaciones celulares multimodales en los enfermos de talasemia. La administración de hierro durante algunos días puede facilitar el diagnóstico diferencial.

*c) Heterocigotos para la talasemia  $\beta$  y una hemoglobina anormal*

*i) Talasemia S*

La asociación del gen Hb S y del gen de la talasemia  $\beta$  provoca una enfermedad hemolítica grave que en general guarda estrecha analogía con la anemia de células falciformes, aunque en ciertos casos recuerda el cuadro clínico de la talasemia. La gran hipertrofia del bazo existente en tales casos puede exigir una esplenectomía.

*ii) Talasemia C y talasemia E*

Estas talasemias adoptan la sintomatología de la talasemia mayor; se trata de enfermos crónicos con esplenomegalia, infecciones respiratorias repetidas, brotes febriles frecuentes e ictericia intermitente. La gravedad de la anemia es muy variable, pero las infecciones y los trastornos menores pueden desencadenar crisis que a veces son mortales.

### 5.3 Deficiencias de G6FD

Al parecer, los distintos tipos de deficiencias de G6FD pueden provocar diferentes cuadros clínicos, algunos de los cuales se examinan en detalle a continuación.

#### 5.3.1 Deficiencias A (—)

*a) Favismo*

El favismo (véase la sección 5.3.2) no parece haberse observado en las deficiencias de tipo africano, quizá por la falta de contacto con las habas, por la ausencia de ciertos factores complementarios o por el carácter leve de la insuficiencia enzimática.

b) *Hiperbilirrubinemia neonatal*

Se ha observado este trastorno en las deficiencias de G6FD de tipo africano.

c) *Anemia hemolítica de origen medicamentoso*

Se han efectuado amplios estudios experimentales sobre los medicamentos a los que pueden ser sensibles los individuos con deficiencias de G6FD. En el Anexo 2 figura una lista de los productos que poseen una acción hemolítica comprobada clínica o experimentalmente. Los compuestos hemolíticos más usados son la nitrofurantoína y los antipalúdicos del grupo de las 8-aminoquinoleínas.

d) *Hemolisis provocada por infecciones*

Aunque las infecciones parecen acelerar la hemolisis en los sujetos con deficiencias de G6FD, por ahora no se ha estudiado experimentalmente este fenómeno.

### 5.3.2 Deficiencias B (—)

a) *Favismo*

Se denomina favismo a una anemia hemolítica aguda grave provocada por la ingestión de habas o por algún otro tipo de contacto con esa leguminosa o con otras parecidas. Predomina en los adolescentes y se observa sobre todo en la primavera. El favismo es la complicación más grave de la deficiencia de G6FD y puede llevar a la muerte.

Aunque todos los enfermos de favismo presentan una deficiencia de G6FD, no todos los sujetos con esta deficiencia son sensibles al efecto hemolítico de las habas. Parece como si la aparición del favismo estuviera subordinada a algún otro factor desconocido además de la deficiencia de G6FD, factor que podría ser de carácter inmunitario, hereditario o mixto.

Incluso en las personas sensibles, las crisis de favismo son esporádicas. Muchos sujetos sensibles refieren haber comido habas con frecuencia desde bastante antes del primer ataque y, al menos en ciertos casos, una persona que haya padecido crisis de favismo puede comer más adelante habas sin sufrir trastorno alguno. Las habas verdes son probablemente más nocivas que las habas secas o cocidas. Por otra parte, es posible que exista cierta heterogeneidad entre las distintas variedades de habas y, por ejemplo, que el factor hemolítico sea inestable. Conviene seguir estudiando los factores que intervienen en la sensibilidad a las habas, a ser posible en las zonas donde abunda el favismo (Italia, Grecia, Líbano).

b) *Hiperbilirrubinemia neonatal*

En Italia, Grecia y Asia Sudoriental, una elevada proporción de los niños nacidos a término que sufren a los pocos días de nacer una hiper-

bilirrubinemia no fisiológica con o sin ictericia nuclear padecen una deficiencia de G6FD. Esta asociación de la deficiencia de G6FD con la hiperbilirrubinemia no parece observarse en Israel; convendría aclarar los factores que motivan esa diferencia, atribuida por algunos a factores genéticos adicionales. Una elevada proporción de los niños que nacen con picnocitosis sufren una deficiencia de G6FD.

*c) Anemia hemolítica de origen medicamentoso*

Las personas con deficiencias de G6FD son especialmente sensibles a la acción hemolítica de una gran variedad de medicamentos. Estos medicamentos, minuciosamente estudiados en los individuos con deficiencias de tipo A (—), apenas se han ensayado en las deficiencias de tipo B (—). Muchos de los datos de que hoy se dispone proceden de observaciones clínicas sobre individuos sometidos a un tratamiento medicamentoso por una enfermedad que puede causar por sí misma reacciones hemolíticas. En el Anexo 2 se resumen los datos existentes sobre la sensibilidad de los sujetos con deficiencia B (—) a los medicamentos. Los productos hemolíticos más usados son la nitrofurantoína y los antipalúdicos del grupo de las 8-aminoquinoleínas. A veces, y en particular en el caso de las 8-aminoquinoleínas, no hay más remedio que administrar un medicamento hemolítico a un enfermo con una deficiencia conocida de G6FD. Al contrario de lo que sucede en las deficiencias de tipo A (—), en las de tipo B (—) no es seguro que los trastornos hemolíticos cesen espontáneamente; por esa razón, los medicamentos enumerados en el Anexo 2 sólo deben administrarse cuando sean absolutamente indispensables y con toda clase de precauciones.

*d) Hemolisis provocada por infecciones*

En las personas con deficiencias de G6FD, las infecciones y, en especial, las virosis (v.g., hepatitis y enfermedades de tipo gripal) parecen provocar episodios hemolíticos.

### 5.3.3 Otras variantes

Ciertas variantes genéticas raras de la G6FD, como los tipos Chicago I y Oklahoma I, provocan una anemia hemolítica congénita no esférica incluso en ausencia de toda ingestión de medicamentos; sin embargo, esos casos son muy poco frecuentes y no plantean un verdadero problema de salud pública.

## 6. METODOS ACTUALES DE TRATAMIENTO

### 6.1 Anemia de células falciformes y otras formas de drepanocitosis

#### 6.1.1 *Tratamiento general y a largo plazo*

El tratamiento de los enfermos con drepanocitosis debe comprender diversas medidas de higiene general, tales como el saneamiento, la protección contra el frío y el tratamiento precoz de las infecciones. Conviene vacunar a los pacientes contra las infecciones más frecuentes y vigilar su estado de nutrición en vista de su propensión a la megaloblastosis; si ésta se presenta, la anemia puede corregirse mediante la administración de ácido fólico. En caso de resultado negativo, sólo las transfusiones de sangre consiguen elevar la concentración de hemoglobina de la sangre periférica; el volumen y la frecuencia de las transfusiones dependerá principalmente del estado clínico, ya que no es necesario mantener la concentración de hemoglobina por encima de un valor predeterminado. Los narcóticos y sedantes deben usarse con muchas precauciones en estos enfermos, pues la naturaleza crónica del trastorno puede crear en ellos una dependencia o una habituación. Las dactilitis, cuando se presentan, pueden tratarse con corticosteroides. Otras medidas que algunos investigadores consideran útiles son la alcalinización prolongada por administración oral de bicarbonato, la profilaxis de las infecciones con antibióticos, el tratamiento supresivo con cloroquina en las zonas palúdicas y la administración reiterada de pequeñas transfusiones sanguíneas; esta última medida se ha utilizado con objeto de introducir en la sangre hematíes normales en número suficiente para eliminar cualquier trombo de hematíes falciformes que pueda haberse formado.

#### 6.1.2 *Tratamiento de las crisis*

##### *a) Crisis aplásticas*

Las crisis aplásticas se tratan por transfusión de sangre; si el mielograma revela una degeneración megaloblástica, se recurrirá a la administración de ácido fólico.

##### *b) Crisis dolorosas de oclusión vascular*

Se han recomendado numerosos tratamientos para las crisis de oclusión vascular, que son las más frecuentes de todas las que sufre el enfermo de drepanocitosis. Esta multiplicidad terapéutica demuestra que ninguno de los tratamientos es totalmente satisfactorio. Entre los productos preconizados para evitar la coagulación de la sangre cuando se forman conglomerados de hematíes falciformes en los pequeños vasos, figuran el magnesio y los anticoagulantes (v.g., heparina y dicumarol). Para mitigar los efectos

de la formación de células falciformes y de ese modo evitar o tratar las crisis se ha recomendado el empleo de sustancias alcalinas, promacina y otras fenotiacinas, vasodilatadores (nitrito de sodio o tolazolina), medicamentos bloqueadores del plexo lumbosacro (en caso de priapismo), sustitutos del plasma, *p*-aminopropiofenona, sales de potasio y diaminodifenilsulfona. También se han preconizado la hidratación, la oxigenoterapia y las transfusiones.

## 6.2 Rasgo de los hematíes falciformes

Este rasgo hereditario es en general asintomático y no exige tratamiento. Sin embargo, las hematurias rebeldes pueden obligar a recurrir a las transfusiones sanguíneas. Siempre que sea preciso anestesiar a un portador de este rasgo habrá que actuar con grandes precauciones a fin de asegurar la máxima oxigenación posible de los tejidos. La aplicación de torniquetes ha de hacerse con prudencia.

## 6.3 Otras hemoglobinopatías

En general, las hemoglobinopatías homocigóticas C y E no requieren tratamiento, si bien en los casos en que la anemia es más intensa se ha recomendado la esplenectomía.

## 6.4 Talasemias

### 6.4.1 *Talasemia mayor (talasemia $\beta$ homocigótica), talasemia $\beta$ E, talasemia $\beta$ C y hemoglobinopatía H*

Al igual que la drepanocitosis, la talasemia mayor requiere un buen tratamiento general de sostén. La utilidad de las hormonas (tiroideas o esteroides anabolizantes) es dudosa. Casi siempre es indispensable practicar transfusiones sanguíneas reiteradas, de preferencia con sangre fresca; las alteraciones óseas y la malnutrición pueden evitarse si se transfunde suficiente sangre para elevar la concentración de hemoglobinemias a 9 ó 10 g/100 ml, aunque algunos clínicos prefieren limitarse a una cifra más baja para evitar la sobrecarga de hierro que produce la transfusión de grandes volúmenes y por las dificultades existentes para obtener la sangre necesaria. En algunos enfermos, sobre todo en la mayor parte de los que sufren una hemoglobinopatía H, parece ser útil la esplenectomía; esta operación está indicada en los casos de aumento de la hemocateresis y cuando es preciso practicar transfusiones con gran frecuencia, así como cuando el bazo comprime a los demás órganos. La esplenectomía no puede considerarse en ningún caso una medida terapéutica corriente y por razones inmunológicas conviene diferirla, aun cuando esté indicada, hasta que el

enfermo rebase los cuatro años de edad. El problema de la sobrecarga de hierro en el organismo ha adquirido especial importancia desde que los progresos de la terapéutica han permitido prolongar la vida de los niños con talasemia mayor; por consiguiente, a estos enfermos no se les debe administrar nunca hierro ni por vía oral ni parenteral. El exceso de hierro se puede eliminar administrando desferrioxamina o dietilentriaminopentacetato (DPTA).

#### 6.4.2 *Talasemia menor*

En la mayor parte de los casos no es preciso tratar esta enfermedad. Conviene advertir además que la terapéutica marcial es inútil. La anemia puede adquirir importancia clínica en ciertos estados de sobrecarga tales como el embarazo, las infecciones o la malnutrición o en el curso de un tratamiento con medicamentos como la pirimetamina.

### 6.5 Deficiencias de G6FD

#### 6.5.1 *Deficiencia del tipo A (—)*

En los individuos con una deficiencia de G6FD del tipo A (—), la anemia hemolítica rara vez plantea un problema terapéutico grave; las transfusiones de sangre suelen ser inútiles, pues la anemia es relativamente ligera y tiende a estabilizarse por sí misma. En ciertos casos en que el enfermo está sometido a la acción de productos dotados de una fuerte actividad hemolítica, como el naftaleno o la pamaquina, la transfusión puede resultar necesaria para combatir una anemia hipovolémica de evolución rápida. Antes de efectuar la transfusión debe comprobarse que la sangre utilizada no es deficiente en G6FD. No conviene administrar medicamentos de actividad hemolítica conocida (véase el Anexo 2) a los individuos con deficiencias de G6FD; sin embargo, a veces no se puede soslayar el empleo de tales productos (por ejemplo cuando se trata de 8-aminoquinoleínas antipalúdicas) en cuyo caso puede adoptarse una posología especial que provoque una destrucción gradual de los eritrocitos viejos, que como es sabido son los más sensibles a esos productos. En el caso de la primaquina, por ejemplo, pueden administrarse ocho dosis semanales de 45 mg en lugar de una dosis diaria de 30 mg.

#### 6.5.2 *Deficiencia del tipo B (—)*

El trastorno hemolítico más grave que se encuentra en las deficiencias de este tipo es el favismo, que puede provocar una mortalidad del orden del 10 %. Sin embargo, el empleo juicioso de las transfusiones sanguíneas ha permitido reducir prácticamente a cero la mortalidad de los enfermos hospitalizados. No todos los pacientes requieren transfusiones, pero en

cualquier caso el médico debe tener en cuenta que las reacciones hemolíticas pueden adoptar un carácter sobreagudo; en toda crisis hay que determinar cada dos o tres horas la hemoglobinemia y practicar una transfusión de sangre en cuanto sea necesario. La sangre utilizada no debe ser deficiente en G6FD; algunos especialistas consideran preferible la sangre fresca. Si se carece de sangre puede perfundirse suero salino o sustitutivos del plasma de elevado peso molecular. Es preciso mantener el equilibrio electrolítico del enfermo y tratar la hiperpotasemia, así como proceder a una hemodiálisis en los casos de anuria. La enfermedad hemolítica del recién nacido por deficiencia de G6FD se tratará del mismo modo que las anemias hemolíticas por incompatibilidad sanguínea Rh o ABO.

Debe evitarse la administración de derivados de la vitamina K, en particular a dosis elevadas, sobre todo en las zonas donde abundan las deficiencias de G6FD. Igualmente conviene evitar la administración de cloramfenicol y de sulfamidas, que, además de ser potencialmente hemolíticos, pueden dificultar la conjugación de la bilirrubina en el hígado. En general, a estos enfermos no se les debe administrar ninguno de los medicamentos incluidos en la lista del Anexo 2.

### 6.5.3 *Otros tipos de deficiencias de G6FD*

A los enfermos con anemias hemolíticas congénitas no esferocíticas por deficiencia de G6FD se les debe aconsejar que eviten los medicamentos incluidos en la lista del Anexo 2. En este proceso, la eficacia de la esplenectomía es muy escasa, por no decir nula.

## 6.6 **Transfusión de sangre deficiente en G6FD**

Antes se ha dicho que no debe administrarse sangre deficiente en G6FD a los enfermos que padecen esa misma deficiencia enzimática y en los que el consumo de habas o la ingestión de ciertos medicamentos provoca reacciones hemolíticas. No obstante, en términos generales las sangres deficientes en G6FD resultan aceptables para las transfusiones. Cierto es que la ingestión de medicamentos hemolíticos provocará la destrucción de los hematíes transfundidos que presenten una deficiencia de G6FD, pero no hay que olvidar que las cantidades transfundidas rara vez pasan de 500 ml, es decir de 200 ml de hematíes. Como, por término medio, el medicamento sólo destruye la mitad de los hematíes, no es probable que el volumen de eritrocitos destruidos pase de 100 ml, aparte de que el proceso de destrucción se extiende a lo largo de varios días. Así pues, en vista de que el riesgo es relativamente pequeño y de las dificultades técnicas que supondría descartar las sangres deficientes en G6FD, el empleo de estas sangres parece justificado en la mayor parte de los casos.

## 7. INVESTIGACIONES MAS NECESARIAS SOBRE LA DISTRIBUCION GEOGRAFICA, LA SINTOMATOLOGIA Y EL TRATAMIENTO DE ESTOS PROCESOS

### 7.1 Distribución geográfica

Como se desprende claramente de lo dicho en las secciones 2.3, 3.3 y 4.3 y en el Anexo 1, en los últimos veinte años se han reunido abundantes datos sobre la distribución mundial de las hemoglobinas anormales, las talasemias y las deficiencias de G6FD. No obstante, los conocimientos sobre muchas regiones son todavía insuficientes, no sólo en lo que se refiere a las anomalías hemoglobínicas, sino, y sobre todo, a las talasemias y las deficiencias de G6FD.

En el caso de estas últimas, en las futuras encuestas no sólo habrá que tratar de determinar la presencia o la ausencia de la insuficiencia enzimática en una región determinada sino también el tipo de insuficiencia existente con arreglo a los criterios enumerados en la sección 4.2. Los datos así obtenidos, además de un gran valor antropológico, tendrán un interés clínico indudable pues es sabido que los distintos tipos bioquímicos de deficiencias de G6FD pueden diferir en su sintomatología.

El Grupo Científico estima que convendría ocuparse sobre todo de las zonas donde es más probable encontrar problemas de salud pública hasta ahora inadvertidos. En consecuencia, recomienda que se emprendan encuestas detalladas en las siguientes zonas:

#### AFRICA

Africa occidental, desde el Tibesti hasta el sur del Senegal  
Meseta Voltaica (Ghana septentrional y Alto Volta)

En ciertas poblaciones de esta zona podría estudiarse la interacción entre las hemoglobinas C y S.

Etiopía  
República Centroafricana  
Malawi  
Angola  
Basutolandia  
Mozambique  
Suazilandia

Las encuestas en estos cuatro países podrían aportar nuevos datos sobre el límite meridional de distribución del gen de la Hb S.

#### AMERICA DEL SUR E ISLAS DEL CARIBE

Nada se sabe sobre la distribución de las hemoglobino-patías en numerosas partes de esta extensa región. Conviene estudiar sin pérdida de tiempo este problema en ciertos grupos de población en vías de desaparición.

## ASIA

Se han efectuado encuestas detalladas en algunas regiones de Asia, pero todavía quedan vastas zonas por estudiar. Se necesitan con urgencia nuevos estudios sobre las talasemias y las deficiencias de G6FD.

## Subcontinente indio

Conviene estudiar las hemoglobinas anormales, especialmente en las poblaciones tribales, así como las talasemias en la parte septentrional y las deficiencias de G6FD en toda la región.

## Asia Sudoriental

Salvo Tailandia, conviene estudiar mejor el problema en la mayor parte de las regiones.

## China

Los estudios realizados en emigrantes han puesto de manifiesto la existencia de casos de talasemia, en particular en el sudeste del país. Se precisan estudios minuciosos en todas las regiones.

## Oriente Medio

En ciertas poblaciones se ha señalado una elevada frecuencia de talasemias y de deficiencias de G6FD, así como la presencia de algunos casos de hemoglobinopatías. Es preciso efectuar estudios más detallados.

## EUROPA

Bulgaria

España

Grecia

Italia

Rumania

URSS (región del Mar Caspio)

Yugoslavia

} Aunque ya se han hecho estudios detallados en esos dos países, se necesitan investigaciones todavía más completas.

## OCEANIA

A excepción de Nueva Guinea, quedan todavía en Oceanía grandes regiones prácticamente sin estudiar.

## 7.2 Sintomatología

La expresión clínica de las hemoglobinopatías, las talasemias y las deficiencias de G6FD varía notablemente de unos enfermos a otros. No se sabe muy bien si tales diferencias se deben a influencias exteriores (nutrición, infecciones previas o concomitantes) o a otros factores genéticos. Ya se ha subrayado la falta casi total de conocimientos sobre el agente causal del favismo y se ha indicado que en la gravedad de la talasemia pueden intervenir distintas mutaciones. Respecto a la acción hemolítica

de ciertos medicamentos en las personas con deficiencias de G6FD, la mayor parte de los estudios sistemáticos han versado sobre la deficiencia de tipo A (-); convendría pues estudiar mejor la deficiencia de tipo B (-) y ampliar esas investigaciones a los distintos mutantes de la G6FD en las zonas donde éstos afectan a una proporción elevada de la población.

### 7.3 Tratamiento

Como el tratamiento de las hemoglobinopatías y de la talasemia mayor deja mucho que desear, se han estudiado sobre todo las posibilidades de prevenir esos trastornos y de tratarlos con la máxima eficacia una vez aparecidos. Urge realizar investigaciones más completas sobre una serie de problemas de esta índole que pueden ser clasificados bajo los siguientes epígrafes.

#### 7.3.1 *Alteración química de la hemoglobina*

La alteración química de la hemoglobina (oxidación a metahemoglobina o conversión en carboxihemoglobina por la acción del monóxido de carbono) no se ha mostrado por ahora muy útil para el tratamiento de la anemia de células falciformes. Sin embargo, es posible que otras modificaciones químicas menores de la molécula de hemoglobina influyan sobre la formación de conglomerados tactoides lo bastante para producir una mejoría clínica, y en este sentido sería útil emprender nuevas investigaciones.

#### 7.3.2 *Medicamentos activos en las crisis drepanocíticas*

Tanto la aparición como el curso de las crisis drepanocíticas son muy variables. Como se ha afirmado que ciertos medicamentos reducen la frecuencia y la intensidad de las crisis, el Grupo Científico desea subrayar que cualquier afirmación sobre la eficacia de un medicamento exige un estudio clínico previo muy meticuloso. Importa pues emprender con urgencia nuevos ensayos. Un buen plan de trabajo podría consistir en constituir dos grupos de enfermos elegidos al azar y tratar únicamente a los componentes de uno de ellos durante seis meses a un año, dejando sin tratamiento a los del otro; terminado ese periodo se procedería en sentido inverso, es decir, se trataría únicamente al grupo antes no tratado durante seis meses a un año y se dejaría como grupo testigo al otro.

#### 7.3.3 *Medicamentos activos en los talasémicos tratados por transfusiones*

En los enfermos talasémicos, el tratamiento prolongado con transfusiones sanguíneas plantea un problema importante: la sobrecarga de hierro en el organismo. Los detenidos estudios efectuados con desferrioxamina han demostrado que esta sustancia permite eliminar gran parte del

exceso de hierro. La terapéutica con DTPA, aunque no se ha estudiado con tanto detalle, parece muy prometedora en la talasemia mayor y tiene además la ventaja de que el DTPA puede añadirse directamente a la sangre antes de la transfusión, con lo que al efecto terapéutico de ésta se suma la acción protectora de aquél; además, es probable que el DTPA resulte bastante más barato que la desferrioxamina. Por todos estos motivos, parece necesario proseguir las investigaciones sobre la eficacia de este producto en el tratamiento de la talasemia mayor y practicar los ensayos clínicos apropiados.

#### 7.3.4 *Eugenesia*

Se ha examinado la posibilidad de prevenir estos trastornos hereditarios en los homocigotos mediante la organización de servicios de eugenesia, que en muchos países podrían formar parte de un programa apropiado de educación social. Esta posibilidad de acción requiere un estudio detenido, especialmente acerca de lo realizado en ciertos países (v.g., Italia), donde ya se han iniciado programas de este tipo.

#### 7.3.5 *Síntesis de cadenas $\gamma$ en lugar de cadenas $\beta$*

Si se pudiera obligar al organismo de los enfermos con drepanocitosis a sintetizar cadenas  $\gamma$  en lugar de  $\beta$ , la afección perdería su carácter nocivo. Convendría pues mejorar los actuales conocimientos sobre la represión y la activación de los genes y estudiar ciertos problemas fundamentales como la intervención de las histonas y del ARN en la represión y la activación del material genético; es posible que estas investigaciones permitan encontrar medios para obtener la represión del gen  $\beta$ -S y la activación del gen  $\gamma$ . Por otra parte, es posible también que los estudios clínicos sobre el efecto de distintos agentes (v.g., antimetabolitos) en la duración de la síntesis de las cadenas  $\gamma$  y  $\beta$  se revelen útiles desde el punto de vista de tratamiento de la drepanocitosis.

#### 7.3.6 *Trasplante de médula ósea*

Salvo en raros casos, las numerosas tentativas de trasplante de médula ósea de un individuo a otro han fracasado sistemáticamente, incluso cuando se ha sometido previamente al receptor a un tratamiento intensivo con medicamentos supresores de la reacción inmunitaria. Los trabajos de tipificación de antígenos somáticos y las nuevas técnicas de inmunosupresión pueden ser muy útiles para mejorar los métodos de tratamiento de las hemoglobinopatías, las talasemias y otros muchos trastornos hereditarios. Si se lograra diagnosticar las hemoglobinopatías y las talasemias homocigóticas durante el periodo prenatal, quizá fuera posible provocar una tolerancia inmunitaria por inyección intrauterina de tejido de donante.

### 7.3.7 Cirugía genética

Aunque hoy parezca remota la posibilidad de modificar el patrimonio genético del individuo por sustitución de los genes nocivos por sus homólogos normales, conviene fomentar las investigaciones de carácter fundamental sobre este problema en los animales de laboratorio.

## 8. INFLUENCIA DEL PALUDISMO EN LAS HEMOGLOBINOPATIAS, TALASEMIAS Y DEFICIENCIAS DE G6FD

Parece razonable suponer que cuando un gen muy nocivo en el estado homocigótico alcanza una gran difusión en una colectividad, ello se debe a que provoca una selección que confiere ciertas ventajas a los individuos que lo poseen en estado heterocigótico. Estas ventajas pueden manifestarse por un aumento del número de heterocigotos que alcanzan la edad fértil o por un aumento de la fecundidad de los matrimonios en los que por lo menos un cónyuge es heterocigoto.

La primera demostración concluyente de la existencia de ese mecanismo compensador en la población humana la ha aportado el estudio del gen de la anemia de células falciformes. Se ha dicho que los sujetos heterocigóticos para el gen Hb S tienen menos probabilidades de morir de paludismo falciparum que los individuos portadores únicamente del gen Hb A. También se ha estudiado la posible influencia selectiva de otros rasgos examinados en el presente informe, en especial las heterocigotías Hb C y Hb E, las deficiencias de G6FD y la talasemia  $\beta$ . Estos estudios han versado en general sobre la influencia del paludismo falciparum como factor selectivo, pero también se ha estudiado la de otras especies de *Plasmodium* y más rara vez la de otros agentes patógenos o factores ambientales.

### 8.1 Datos actuales sobre la hipótesis de una influencia selectiva del paludismo

Para investigar los signos de una posible acción selectiva del paludismo se han utilizado distintos métodos. En primer lugar, se ha tratado de establecer una correlación en la distribución geográfica del *P. falciparum* y la del gen considerado. También se han comparado, en portadores del rasgo y en sujetos normales, las densidades parasitarias, los índices plasmodícos y en ciertos casos la mortalidad. Se ha estudiado asimismo la evolución del paludismo provocado en voluntarios portadores del rasgo drepanocítico o de deficiencias de G6FD y en testigos normales. En todos los casos se trataba de probar si el gen en cuestión ejercía una acción protectora contra el paludismo, en el supuesto de que todo resultado positivo debe considerarse como un indicio de que el paludismo contribuye, al menos

en parte, a mantener elevada la frecuencia del gen. También se ha tratado de determinar si los portadores del rasgo son más fecundos que los individuos normales y si la estratificación por edades del rasgo permite concluir que los sujetos no portadores mueren prematuramente. Los resultados generales de esos estudios sobre las hemoglobinas S, C y E, la talasemia  $\beta$  y las deficiencias de G6FD se resumen en el cuadro adjunto.

**DATOS DISPONIBLES SOBRE LA HIPOTESIS DE LA ACCION SELECTIVA DEL PALUDISMO**

Carácter genético	Indicios de un efecto protector en las infecciones por <i>P. falciparum</i>					
	Correlación geográfica	Estratificación por edades	Fecundidad de las mujeres	Índice plasmódico y densidad parasitaria	Descenso del índice de mortalidad	Infecciones provocadas <i>in vivo</i>
Hb S	Correlación muy evidente con la distribución del <i>P. falciparum</i>	Indicios favorables a la hipótesis	Indicios favorables a la hipótesis en algunas encuestas	Indicios muy favorables a la hipótesis en los lactantes y discutibles en los niños mayores y en los adultos	Descenso manifiesto en los lactantes y bastante claro en los niños mayores. Descenso muy significativo en los casos de paludismo cerebral	Observaciones poco concluyentes
Hb C	Correlación poco manifiesta, excepto en las zonas de distribución del <i>P. falciparum</i>	Datos insuficientes	No se dispone de datos	Indicios poco concluyentes	Datos insuficientes	No se dispone de datos
Hb E	Correlación evidente con la distribución de <i>P. falciparum</i>	Datos insuficientes	No se dispone de datos	Indicios desfavorables a la hipótesis	Descenso probable en los lactantes	No se dispone de datos
Talasemias $\alpha$ y $\beta$	Indicios favorables pero nada concluyentes	Datos insuficientes	Indicios fragmentarios sobre la forma $\beta$ ; se necesitan más datos	No se dispone de datos	No se dispone de datos	No se dispone de datos
Deficiencias de G6FD	Igual que en el caso de la Hb S; se necesitan estudios más detenidos para diferenciar los distintos tipos	Indicios desfavorables a la hipótesis	Indicios fragmentarios sobre la forma B (-); se necesitan más datos	Indicios poco concluyentes y en general negativos	Datos poco concluyentes	Datos negativos

En conjunto, los datos en favor de la acción selectiva del paludismo falciparum sobre el gen Hb S parecen bastante convincentes. Sin embargo, la falta de observaciones igualmente convincentes respecto a los genes de la Hb C, la Hb E, la talasemia  $\beta$  y las deficiencias de G6FD no excluye la posibilidad de que el paludismo ejerza también en esos casos un efecto de selección. Ahora bien, como todos esos genes, salvo el de la talasemia  $\beta$  son mucho menos nocivos en estado homocigótico que el de la Hb S, una mínima acción selectiva bastaría para mantener elevada su frecuencia, con la consiguiente dificultad para obtener datos positivos. En el caso de la talasemia  $\beta$  cuyo gen es por lo menos tan letal como el de la Hb S en el estado homocigótico, la selección en favor de los heterocigotos debe ser muy fuerte; sin embargo, aparte de algunas correlaciones geográficas, no se han encontrado indicios que permitan considerar al paludismo falciparum como un factor de selección.

## 8.2 Nuevos estudios sobre la hipótesis del paludismo

Conviene aclarar el mecanismo por el que los genes pueden subsistir en las poblaciones humanas bajo distintas condiciones externas, incluso patológicas, en particular cuando se trata de genes muy frecuentes en grandes sectores de la población. Sería muy útil realizar nuevos estudios sobre las relaciones entre ciertos agentes, en particular los parásitos del paludismo (no sólo *P. falciparum* sino también *P. vivax*, *P. malariae* y *P. ovale*), y la frecuencia de las hemoglobinas anormales y de los genes de las deficiencias de G6FD. Esos estudios deberán planificarse con todo cuidado a fin de evitar los obstáculos que han dificultado la interpretación de muchas investigaciones anteriores.

### 8.2.1 Estudios sobre la distribución geográfica

En la sección 7.1 se ha puesto de relieve la necesidad de estudiar mejor la distribución geográfica de las hemoglobinas anormales, las talasemias y las deficiencias de G6FD, y se ha presentado una lista de las zonas donde convendría efectuar las investigaciones. No obstante, parece poco probable que tales estudios proporcionen datos de gran interés sobre los factores de selección que influyen en la frecuencia de los genes considerados. También sería interesante estudiar mejor las deficiencias de G6FD, pues la mayor parte de los trabajos realizados no proporcionan ninguna información sobre el tipo genético de la deficiencia observada ni sobre la distribución geográfica de las variantes electroforéticas. En todo estudio geográfico debe prestarse especial atención a la distribución topográfica en las zonas pequeñas, como se ha hecho en las cuidadosas investigaciones realizadas en Cerdeña, y en particular a los factores que pueden modificar la frecuencia del gen en determinadas poblaciones: emigraciones, guerras o catástrofes naturales.

### 8.2.2 Evolución del paludismo en los portadores y los no portadores del gen mutante

#### a) Infección experimental de voluntarios

Los resultados de los estudios anteriores son equívocos por dos motivos fundamentales: en primer lugar, porque en las infecciones por *P. falciparum* no es posible utilizar niños de los grupos de edad en los que el efecto sería probablemente máximo; en segundo término, porque en los adultos es indispensable mantener la parasitemia por debajo del nivel necesario para obtener efectos significativos. Es posible que si otros plasmidios además del *falciparum* desempeñan una función selectiva en favor de uno u otro de los genes, la infección experimental de voluntarios proporcione ciertas indicaciones.

#### b) Estudio de niños que viven en regiones de endemicidad palúdica

El análisis de los índices y recuentos parasitarios de esos niños ha proporcionado datos de gran valor sobre el rasgo de los hematíes falciformes. Convendría estudiar también las hemoglobinas C y E, la talasemia  $\beta$  y las deficiencias de G6FD, aunque de preferencia limitándose a los niños de cuatro meses a cuatro años de edad y a las zonas donde no es probable que el empleo de insecticidas o de medicamentos modifique la frecuencia o la evolución de la infección. Esos estudios parten del supuesto de que existe cierta relación entre los índices y recuentos parasitarios y la mortalidad provocada por el paludismo, pero la realidad es que se dispone de escasas pruebas en favor de tal hipótesis y convendría confirmarla mediante las oportunas investigaciones.

#### c) Relación entre la frecuencia de genes mutantes en el estado heterocigótico y la frecuencia y la mortalidad del paludismo cerebral

Los estudios sobre este problema ofrecen un interés indudable y, aunque ya se han efectuado en el caso de la Hb S, podrían extenderse a las poblaciones donde abundan los genes de las hemoglobinas C y E, de la talasemia  $\beta$  y de la insuficiencia de G6FD. No sólo convendría determinar con precisión la constitución genética de los individuos sino también confirmar en la autopsia la causa de la defunción. Los métodos de determinación de la G6FD se encuentran todavía en fase experimental y entrañan ciertas dificultades que no siempre se aprecian debidamente; en el Anexo 3 se hace un examen más detallado de las técnicas que se pueden emplear con ese fin. Por otra parte, como las anemias de origen palúdico pueden dar falsos resultados positivos atribuibles a una deficiencia de G6FD, sería preferible aplazar la determinación del genotipo de esa deficiencia hasta haber tratado debidamente la infección. Conviene tener en cuenta también el efecto de los distintos tipos de deficiencias de G6FD, pues es posible que la enzima A (—) no ejerza sobre el paludismo el mismo efecto que la enzima B (—).

### 8.2.3 *Cultivo in vitro de los parásitos del paludismo*

Los progresos efectuados últimamente en relación con el cultivo *in vitro* de los parásitos del paludismo permitirán estudiar las relaciones metabólicas entre esos parásitos y los hematíes humanos dotados de distintos tipos de hemoglobinas o enzimas. Este enfoque del problema puede proporcionar datos de gran valor.

### 8.2.4 *Estudio del paludismo en los animales de laboratorio*

La existencia de variantes hemoglobínicas en ciertas especies animales que pueden servir de huéspedes a los parásitos del paludismo hace pensar que quizá fuera posible establecer colonias de laboratorio apropiadas para comprobar la hipótesis de la intervención del paludismo. No obstante, hay que tener presente que los estudios en el animal de laboratorio sólo pueden facilitar, en el mejor de los casos, indicios indirectos sobre la situación en las poblaciones humanas.

### 8.2.5 *Atenuación de la acción selectiva*

Parece natural que los genes cuya frecuencia en una población se ha mantenido elevada por la influencia selectiva de una enfermedad se vayan haciendo más raros en sucesivas generaciones si ese efecto de selección tiende a atenuarse. En las poblaciones humanas resulta extremadamente difícil estudiar esos efectos y de momento no se ha podido comprobar que se produzca una evolución de ese tipo. Sin embargo, en las poblaciones donde el gen seleccionado es muy frecuente y muy nocivo en el estado homocigótico, quizá fuera posible descubrir ese efecto, durante un período relativamente breve, a raíz de una disminución real de la frecuencia del paludismo. A ese respecto convendría efectuar algunas investigaciones en ciertos países africanos y en Grecia.

## 9. SERVICIOS DE DIAGNOSTICO

### 9.1 **Técnicas de estudio y organización de laboratorios de distintas categorías**

#### 9.1.1 *Laboratorios fijos y móviles*

Los métodos de laboratorio necesarios para el diagnóstico de las hemoglobinopatías de importancia clínica son relativamente sencillos y pueden practicarse con un material poco costoso. Todos los hospitales de los países donde son frecuentes estas enfermedades deberían disponer de los medios indispensables de diagnóstico. La mayor parte de las hemoglobinas anormales se pueden descubrir e identificar fácilmente mediante el empleo combinado de algunas técnicas hematológicas sencillas y de la electroforesis en papel. Un hospital rural puede albergar perfectamente un labo-

ratorio capaz de aplicar esas técnicas; sin embargo, en las zonas donde las distancias son muy grandes es preferible utilizar laboratorios móviles debidamente equipados. Estos laboratorios podrían dedicarse exclusivamente al diagnóstico de las hemoglobinopatías y los trastornos afines, pero lo más probable es que tengan que ocuparse también de otras actividades epidemiológicas o terapéuticas. En los hospitales rurales situados en zonas remotas que no disponen de suministro eléctrico, así como en los laboratorios móviles, para obtener la energía necesaria pueden utilizarse baterías secas de alta tensión.

#### 9.1.2 *Laboratorios comarcales o regionales*

Los laboratorios comarcales o regionales pueden utilizar técnicas más complejas que las ya mencionadas y ampliar así sus posibilidades de diagnóstico. Por ejemplo, en las zonas donde la talasemia  $\beta$  plantea un problema sanitario pueden hacerse determinaciones semicuantitativas de la Hb A<sub>2</sub> por electroforesis, mientras que en los países donde es frecuente el favismo convendría emplear alguno de los métodos de determinación de las deficiencias de G6FD (véase el Anexo 3).

#### 9.1.3 *Laboratorios nacionales*

Además de esos dos tipos de laboratorios de diagnóstico, la mayor parte de los países necesitarán un laboratorio especializado que no sólo actúe como centro nacional de referencia o de investigación, sino también como centro de formación de técnicos para los laboratorios regionales y comarcales. La integración de ese laboratorio en una institución ya existente (servicio de transfusión, Instituto Pasteur, facultad de medicina, laboratorio de salud pública, clínica pediátrica, etc.) evitará gran parte de los gastos que supone la adquisición de un material costoso. El laboratorio debe disponer de los medios necesarios para la determinación cuantitativa de la G6FD y de las fracciones hemoglobínicas, el estudio de mutantes raros, el asesoramiento sobre problemas de eugenesia y de estadística, y otras actividades aún más especializadas.

Algunos laboratorios nacionales pueden especializarse todavía más a fin de atender las necesidades de varios países. Estos laboratorios deberán actuar en cooperación con los demás laboratorios de zona que colaboran con la OMS. De este modo será posible coordinar las actividades en distintos terrenos de investigación, así como facilitar la creación de institutos superiores de investigación en las zonas donde no existan o mejorar los ya establecidos.

#### 9.1.4 *Centros internacionales*

En distintos países existen instituciones que desde hace años se vienen ocupando de estudiar los aspectos fundamentales de las hemoglobinopatías

o de las deficiencias de G6FD. Algunas de estas instituciones se han convertido en verdaderos centros de referencia al servicio de los laboratorios de otros países y disponen de todos los medios necesarios para hacer estudios avanzados sobre cuestiones fundamentales de bioquímica y de otras disciplinas; así, por ejemplo, pueden determinar la sucesión de aminoácidos en las proteínas, calcular pesos moleculares y efectuar estudios sobre la frecuencia de los genes tan complejos que exigen el empleo de una calculadora electrónica. No parece necesario crear nuevos centros de referencia de este tipo tan costoso; es preferible dedicar los modestos recursos financieros disponibles a ayudar a los centros existentes a ampliar sus actividades y facilitar los desplazamientos de especialistas de los países menos desarrollados a esos centros internacionales a fin de darles una formación técnica especializada. La colaboración entre distintas instituciones con medios de acción e intereses complementarios podría dar magníficos resultados.

La Organización Mundial de la Salud ha establecido recientemente un Centro Internacional de Referencia de Hemoglobinas Anormales en el Departamento de Bioquímica de la Universidad de Cambridge (Inglaterra). Es de esperar que el nuevo centro contribuya en gran manera a facilitar el estudio de los arduos problemas que plantea la identificación de las variantes hemoglobínicas así como las actividades de formación especializada y de coordinación.

## **9.2 Necesidades de personal y formación profesional**

Las hemoglobinopatías predominan en los países con escasez de personal médico capacitado; sin embargo, urge mejorar las posibilidades de diagnóstico de laboratorio de tales trastornos. Para lograr ese objetivo sin necesidad de aumentar gran cosa el personal disponible habrá que ofrecer a éste la posibilidad de adquirir la formación necesaria.

### *9.2.1 Necesidades a nivel local*

Los hospitales rurales disponen en general de uno o dos técnicos de laboratorio y no parece necesario proceder a aumentos de plantilla. Lo único que habrá que hacer es suministrar el material apropiado y organizar cursillos de formación breves. Convendría que en el porvenir los técnicos de laboratorio reciban esa formación antes de graduarse; de momento, sin embargo, habrá que contentarse con facilitar una formación complementaria a los técnicos en ejercicio. Esta formación podría consistir en cursillos colectivos (de dos semanas como máximo) organizados en los laboratorios regionales. En otros casos puede ser más conveniente enviar a esos técnicos a un centro ya establecido durante el tiempo necesario para adquirir una formación práctica.

### 9.2.2 *Necesidades a nivel regional*

No es posible hacer nada útil a menos que cada laboratorio de hospital regional disponga por lo menos de un técnico muy capacitado que se dedique únicamente al diagnóstico de las hemoglobinopatías. Incumbe a los centros nacionales la formación de esos técnicos, que desempeñarán sus funciones bajo la supervisión del médico analista o del pediatra de la región.

### 9.2.3 *Necesidades a nivel nacional*

Los centros nacionales estarán dirigidos por un médico analista o por una persona de formación equivalente, a cuyas órdenes trabajarán dos o tres técnicos capacitados según las necesidades locales. El centro nacional ayudará a los laboratorios de los hospitales regionales a establecer sus propios servicios de diagnóstico, facilitándoles a ese efecto personal técnico formado en él. En algunos países habrá que organizar con esa finalidad cursos especiales a los que podrán asistir técnicos de los países vecinos.

El Grupo Científico recomienda que se fomenten los contactos periódicos entre especialistas de distintos países mediante la organización de seminarios y la concesión de subvenciones para el intercambio de investigadores.

---

## Anexo 1

**DISTRIBUCION MUNDIAL DE LAS HEMOGLOBINAS S, C y E,  
LAS  $\beta$ -TALASEMIAS Y LAS DEFICIENCIAS DE G6FD \***

País	Población aproximada (en miles de habitantes)	Porcentaje de personas con				Observaciones
		Hb S	Hb C	Talasemia $\beta$	Deficiencias de G6FD (varones)	
<b>Africa</b>						
Africa del Sudoeste	554	< 1	—	—	—	En los bosquimanos, Hb S : 0; deficiencias de G6FD : 3,4 %
Alto Volta	4 716	3,5-9,3	14-25	—	—	
Angola	5 084	4-35	0	—	17-27	No se halló Hb S en los bosquimanos
Argelia	11 600	1,5	2	3	< 1	Sahara, Hb S : 4 %; Hb C : 4-8 %
Basutolandia	729	—	—	—	—	
Bechuania	548	—	—	—	3	
Burundi	2 650	1-27	0	—	2-6	
Camerún	5 103	6-28	< 1	—	20	
Chad	2 800	20	< 1	—	—	
Congo (Brazzaville)	826	26	0	Esp.	Esp.	
Congo (República Democrática del)	15 300	4-36	< 1	0,3	6-23	En los pigmeos, Hb S : frecuencia variable (promedio del 27 %); deficiencias de G6FD : 4 %
Costa del Marfil	3 750	4-20	4	Esp.	—	
Dahomey	2 250	17	2-5	—	—	
Etiopía	22 200	< 1	—	—	0	
Gabón	454	13-25	< 1	—	—	
Gambia	324	4-23	0,6-3,6	< 1	12-22	
Ghana	7 340	8,3-23	8-19	< 1	24	En el norte la Hb C es más frecuente que la Hb S, mientras que en el sur ocurre lo contrario
Guinea	3 420	8,5-20	0,7-3,6	—	—	
Guinea Ecuatorial (Río Muni)	263	—	—	—	—	
Guinea Portuguesa	525	0,3-19,5	0-3,6	—	—	
Kenia	9 104	0-25	0	< 1	2-25	
Liberia	1 041	0,7-28	0-3,6	—	—	
Libia	1 559	0	—	—	1	
Madagascar	6 180	3-22	0	—	14-16	
Malawi	3 753	Esp.	—	—	—	
Mali	4 394	10-20	4,8	—	—	
Marruecos	12 959	0-1,5	0-1,5	Esp.	—	
Mauritania	780	5-10	1,5-2	—	—	

Véanse las notas explicativas en la página 40.

País	Población aproximada (en miles de habitantes)	Porcentaje de personas con				Observaciones
		Hb S	Hb C	Tala-semia $\beta$	Deficiencias de G6FD (varones)	
<b>Africa (continuación)</b>						
Mozambique	6 872	1-40	—	—	—	
Níger	3 193	20,6	7,7	3	—	
Nigeria	55 670	18-32	1,6-6,2	< 1	10-27	
República Árabe Unida	27 963	< 1	0	Esp.	—	
República Centroafricana	1 320	—	—	—	—	
República Unida de Tanzania	9 990	5-40	0	—	2-28	
Tanganyika	325	—	—	—	—	
Zanzíbar	382	—	—	—	—	
Reunión	4 140	10	—	—	—	
Rhodesia del Sur	3 018	1-5	0	—	2-6	
Ruanda	3 400	5-12	1-2	Esp.	5-12	
Senegal	2 190	27	3,5	—	—	
Sierra Leona	2 300	—	—	—	—	
Somalia	80	< 1	—	—	—	
Somalia Francesa	17 474	< 1	0	—	3-9	
Sudáfrica	285	0	—	—	4	
Suazilandia	13 180	2-18	0	6	—	El porcentaje de talasemias $\beta$ se refiere sólo a los árabes
Sudán	1 603	23	10	—	4	
Togo	4 494	2	< 1	3-4	—	
Túnez	7 190	2-40	0	—	15	
Uganda	3 600	10-20	0	—	—	
Zambia						
<b>Américas</b>						
Argentina	22 045	Esp.	—	Esp.	—	
Bolivia	3 653	0	0	—	< 1	La talasemia $\beta$ afecta al 4-8 % de los indios del altiplano
Brasil	78 809	0-13	1	Esp.	0	El porcentaje de deficiencias de G6FD sólo se refiere a los indios
Canadá	19 237	—	—	—	< 1	
Chile	8 492	< 1	0	Esp.	< 1	
Colombia	15 434	0-9	2,8	Esp.	Esp.	
Costa Rica	1 391	—	—	Esp.	—	
Cuba	7 336	5-7	0,5	Esp.	—	
Curaçao	—	5-9	4-8	Esp.	12,2	
Ecuador	4 877	—	—	—	—	
El Salvador	2 824	< 1	—	—	—	
Estados Unidos de América	192 119	0-10	0-3	Esp.	0-11	Los porcentajes más elevados corresponden en cada caso a la población negra
Guadalupe	306	0-8	—	—	—	
Guatemala	4 304	—	—	—	—	
Guayana	628	0-15	3 ?	Esp.	—	
Guayana Francesa	—	4-15	0-6	4-11	0	

País	Población aproximada (en miles de habitantes)	Porcentaje de personas con				Observaciones
		Hb S	Hb C	Tala-semia $\beta$	Deficiencias de G6FD (varones)	
<b>Américas (continuación)</b>						
Haití	4 551	—	—	—	—	El porcentaje de deficiencias de G6FD sólo se refiere a los indios
Honduras	2 092	—	—	—	—	
Honduras Británico	103	0-20	2,5	—	—	
Jamaica	1 728	6-9	3-4	Esp.	—	
Martinica		6-9	3-4	—	—	
México	39 643	0-10	Esp.	Esp.	0-4	
Nicaragua	1 597	—	—	—	0	
Panamá	1 210	8	—	—	—	
Paraguay	1 949	—	—	—	—	
Perú	11 357	Esp.	—	—	0	
Puerto Rico	2 572	5-7	0,4-1	Esp.	0-4	
República Dominicana	3 452	10	< 1	—	—	
Surinam	345	0-22	2,6	1-2	7-20	
Trinidad		10	—	—	13	
Uruguay	2 682	Esp.	—	—	—	
Venezuela	8 427	1-13	1-3	1	2-12	
		Hb S	Hb E	Tala-semia $\beta$	Deficiencias de G6FD (varones)	No se han observado Hb S ni deficiencias de G6FD en los beduinos, mientras que en los « shiitas » que viven en los oasis palúdicos se registran frecuencias elevadas
<b>Asia</b>						
Adén	225	Esp.	—	—	—	
Afganistán	15 227	0	—	—	Esp.	
Arabia Saudita	—	0-11	0	—	0-65	
Bahrein	160	—	—	—	—	
Birmania	24 229	0	15-16	Esp.	—	
Brunei	93	0	10	Esp.	6,3	
Camboya	5 900	0	8-32	Esp.	—	
Ceilán	10 965	< 1	15	Esp.	—	
China continental	686 400	—	0-2,7	Esp.	2-5	
China (Taiwan)	12 070	0	0	Esp.	2,9-5,4	
Chipre	587	< 1	0	> 5	0-10,6	
Corea		—	—	—	—	
Corea del Norte	10 700	—	—	—	—	
República de Corea	27 633	—	—	—	—	
Filipinas	31 270	0	< 1	1	5-12,7	

País	Población aproximada (en miles de habitantes)	Porcentaje de personas con				Observaciones
		Hb S	Hb E	Talasemia $\beta$	Deficiencias de G6FD (varones)	
<b>Asia (continuación)</b>						
Hong-Kong	3 692	0	Esp.	Esp.	3,7-5,5	
India	471 627	< 1	3,9	3,7	4-19	En ciertas tribus, la frecuencia de la Hb S y de la talasemia $\beta$ llega hasta el 40%. El porcentaje citado de Hb E se refiere a los bengalíes, pero parece ser más bajo en otras partes del país
Indonesia	100 045	< 1	0-20	Esp.	1,1	
Irán Occidental	750	0	0	0-25	8	
Irak	7 004	< 1	—	—	9-15	
Irán	22 860	< 1	—	Esp.	12	
Islas Riukyu	915	—	—	—	—	
Israel	2 475	< 1	—	2,7-20	0,4-58	El porcentaje de Hb S se refiere sólo a los árabes. La talasemia $\beta$ sólo es frecuente en los judíos orientales, mientras que no se observa en los judíos occidentales
Japón	96 906	0	0	< 1	< 1	
Jordania	1 827	< 1	0	< 1	—	
Kuwait	426	—	—	Esp.	—	
Laos	1 925	—	—	—	—	
Líbano	2 200	< 1	0	1,7	3	
Macao	—	< 1	2,5	1,5	—	
Malasia	—	—	—	—	—	
Malaya y Singapur	7 810 + 1 820	0	0-27	Esp.	2-17	La cifra de 17% de deficiencias de G6FD se refiere a los aborígenes malayos
Sabah	507	0	0-5	Esp.	0-24,2	
Sarawak	820	0	0-5	Esp.	0-11,6	
Mongolia	1 019	—	—	—	—	
Mascate y Omán	565	< 1	—	Esp.	—	
Nepal	9 700	0	< 1	Esp.	—	
Pakistán	100 762	< 1	—	Esp.	Esp.	
Palestina (Gaza)	289	—	—	—	—	
Sikkim	167	—	—	—	—	
Siria	5 399	< 1	—	Esp.	—	
Tailandia	29 700	0	10-40	3,3-5	7-20	
Timor portugués	543	0	< 1	—	—	
Turquía	31 118	0-17	Esp.	Esp.	1-11	Los porcentajes más altos de Hb S y de deficiencias de G6FD se encuentran sobre todo en los turcos «eti»
Viet Nam	—	—	—	—	—	
Viet Nam del Norte	17 800	—	—	—	—	
República de Viet Nam	15 715	0	2	—	—	
Yemen	—	Esp.	—	—	—	

País	Población aproximada (en miles de habitantes)	Porcentaje de personas con				Observaciones
		Hb S	Hb E	Talasemia $\beta$	Deficiencias de G6FD (varones)	
<b>Europa</b>						
Albania	1 762					
Alemania						
Alemania Oriental	16 095					
República Federal de Alemania	55 430			Esp.		
Austria	7 172					
Bélgica	9 378					
Bulgaria	8 144					
Checoslovaquia	14 058					
Dinamarca	4 720					
España	31 339			Esp.	Esp.	
Finlandia	4 586					
Francia	48 440	0	0	Esp.	Esp.	En un pueblo vasco se ha encontrado una elevada frecuencia de talasemia $\beta$ (15 casos entre 52 personas)
Grecia	8 480	0-32	0	4-20	1-32	La Hb S y la talasemia $\beta$ se excluyen mutuamente. En algunas regiones se observa una leve deficiencia de G6FD distinta de la del tipo africano. Frecuencias medias: talasemia $\beta$ , 7,4 %; deficiencia de G6FD, 5,5 %
Hungría	10 119					
Irlanda	2 849					
Islandia	185					
Italia	50 762			0-30	< 1	En Cerdeña: talasemia $\beta$ , 4-28 %; deficiencia de G6FD, 3-35 % (promedio: 13,9 %)
Malta	328			Esp.		
Noruega	3 667				Esp.	Se observó una variante rara de deficiencia de G6FD
Países Bajos	12 124			< 1	Esp.	
Polonia	31 161			< 1	Esp.	
Portugal	9 107	< 1	0	0,47	1	
Reino Unido	54 213	0	0	< 1	Esp.	
Rumania	18 927					
Suecia	7 661					
Suiza	6 000				Esp.	Se observó una variante rara de la G6FD
<b>URSS</b>	224 764	Esp.	—	Esp.	—	En el sur se registraron casos esporádicos de Hb S y de talasemia $\beta$
Bielorrusia	8 434					
Ucrania	44 344					
Yugoslavia	19 279			Esp.	1	

País	Población aproximada (en miles de habitantes)	Porcentaje de personas con				Observaciones
		Hb S	Hb E	Tala-semia $\beta$	Defi-ciencias de G6FD (varones)	
<b>Oceania (algunos países)</b>						
Australia	11 136	0	0	Esp.	0	Sólo en los europeos se han registrado casos esporádicos de talasemia $\beta$
Fiji	449	—	—	—	—	
Micronesia					0-9	Sólo en los europeos se han registrado casos esporádicos de talasemia $\beta$
Nueva Guinea (Australia)	1 539	0	< 1	0-25	0-30	
Nueva Zelandia	2 594	0	0	Esp.	—	
Papua	562	—	—	—	—	

**NOTAS:**

Cuando existen varios porcentajes sólo se dan las cifras extremas, que en general se refieren a distintos grupos de población.

— = No se dispone de datos.

Esp. = Se han registrado casos esporádicos pero no se dispone de estadísticas.

## Anexo 2

**PRODUCTOS DE ACCION HEMOLITICA COMPROBADA  
SOBRE LOS HEMATIES CON DEFICIENCIAS DE G6FD**

**Analgésicos**

Acetanilida  
Acido acetilsalicílico <sup>a</sup>  
Fenacetina  
Fenazona  
Aminofenazona

**Sulfamidas y sulfonas**

Sulfanilamida  
Sulfapiridina  
Acetilsulfanilamida  
Sulfacetamida  
Sulfafurazol <sup>a</sup>  
Tiazosulfona  
Salazosulfapiridina  
Aldosulfona sódica  
Sulfametoxipiridazina

**Antipalúdicos**

Primaquina  
Pamaquina  
Pentaquina  
Mepacrina <sup>a</sup>  
Quinocida

**Productos bactericidas distintos a las sulfamidas**

Furazolidona  
Nitrofurantoina  
Cloramfenicol <sup>b</sup>  
Acido paraminosalicílico

**Varios**

Naftaleno  
Vitamina K (y productos análogos hidrosolubles)  
Probenecid <sup>c</sup>  
Trinitrotolueno  
Dimercaprol (BAL)  
Fenilhidrazina  
Quinina <sup>b</sup>  
Quinidina <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Ligeramente hemolítico en los africanos, pero sólo en dosis muy elevadas.

<sup>b</sup> Hemolítico en los caucásicos pero no en los africanos.

<sup>c</sup> Considerada como un producto hemolítico cuando se administraba en combinación con ácido paraminosalicílico; en fecha reciente se ha observado que no es hemolítica en los bantúes con deficiencias de G6FD.

## Anexo 3

**METODOS DE IDENTIFICACION DE LAS VARIANTES  
DE LA G6FD**

Se han descrito varios métodos eficaces para descubrir las deficiencias de G6FD en los varones. Entre las técnicas que han resultado más útiles en las encuestas figuran la prueba de decoloración del azul brillante de cresilo, la de reducción de la metahemoglobina y la prueba del MTT.<sup>1</sup> En fecha reciente se ha descrito una nueva prueba basada en la fluorescencia del fosfato de nicotin-adenina-dinucleótido reducido<sup>2</sup> que quizá resulte útil también para identificar variantes de la G6FD.

El diagnóstico de las deficiencias de G6FD plantea ciertos problemas:

1. Las deficiencias se manifiestan de formas muy diversas en la mujer heterocigótica, cuya sangre periférica contiene proporciones variables de hematíes normales y deficientes. Por consiguiente, no hay ninguna prueba que pueda considerarse satisfactoria para descubrir heterocigotos entre las personas de sexo femenino.

2. La anemia puede alterar los resultados de la prueba de decoloración del azul de cresilo. En general, todas las pruebas pierden precisión cuando en la sangre predominan los hematíes jóvenes, al menos en la deficiencia enzimática de tipo A. Entre los procesos donde se observa ese predominio figuran el paludismo y las anemias hemolíticas de origen medicamentoso.

3. Conviene advertir que las pruebas de identificación de las deficiencias de G6FD no sólo miden la actividad de esa enzima sino también la de otras que pueden hallarse en distintas concentraciones en la sangre. Por ese motivo, ninguna de esas pruebas es equiparable a la determinación cuantitativa de la G6FD.

También se ha utilizado la electroforesis en gel de almidón para la identificación de las variantes de G6FD, pero es de lamentar que en los trabajos realizados no se hayan precisado ni el pH ni la concentración ni la composición de la solución amortiguadora, por lo que resulta difícil comparar los resultados obtenidos por los distintos grupos de investigadores. Es absolutamente imprescindible, por consiguiente, normalizar los métodos empleados.

<sup>1</sup> MTT son las iniciales del bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazolil-1,2) 2,3-difeniltetrazolio.

<sup>2</sup> Denominado también trifosfopiridin-nucleótido reducido.