

Hemoglobinopatias en 12.000 escolares

*German F. Sáenz**
*Jorge Elizondo**
*Guido Arroyo**
*Eliécer Valenciano***
*Luis F. Rojas**
*Javier Jiménez***
*Gerardo Montero***
*Juan E. Sánchez***

RESUMEN

En 12.000 escolares del país se estudió la frecuencia de las hemoglobinas anormales, síndromes talasémicos, persistencia hereditaria de Hb fetal y deficiencia de la G-6-FD. La escogencia de la muestra se hizo con criterio estadístico, dividiéndose el país en 5 estratos. Se pudo apreciar la prevalencia de las hemoglobinas S y C, especialmente en las zonas geográficas de los estratos que comprendían las provincias de Limón, Guanacaste y Puntarenas, con alta población de raza negra o mestiza. La beta talasemia menor incidió con mayor frecuencia en caucásicos, indiferentemente del estrato.

Fue notoria la mayor frecuencia de la deficiencia de la G-6-FD en las poblaciones de raza negra y mestiza y en los estratos en donde ellas se concentran (Limón, Guanacaste). Se señala el hallazgo de variantes raras de la Hb A.

Se hace hincapié en la trascendencia histórica del negro en Costa Rica en relación a las hemoglobinopatias, en el problema de salud pública de estos trastornos y en el aborde futuro que en los planos educativos y de consejo genético se necesitarán imponer.

INTRODUCCION

El problema de las hemoglobinas anormales y trastornos relacionados ha sido bien definido en nuestro medio (6,8,25,27,28,29,31,32,35,38,40,44,45,50,51). A efecto de

tener una mejor idea de la magnitud de estos trastornos innatos del eritrocito en todo el país, se seleccionó una muestra estadísticamente significativa con base en una división geográfica del país en cinco estratos, cada uno de éstos en dos subestratos que incluyeron dos grupos de cantones, y de estos últimos se tomaron tres al azar. De cada cantón se incluyeron todas las escuelas que comprendían cada uno de sus distritos, y cuando el número de alumnos en una escuela determinada fue menos de 400, se formaron grupos de éstas a fin de completar la cifra señalada. En el cuadro 1 se indica la composición regional de cada estrato.

Dada la importancia de las hemoglobinas S y C en nuestra población se consignan de seguido algunas consideraciones históricas que explican su prevalencia regional en nuestro país.

Los genes "S" y "C" y la influencia histórica del afroamericano en Costa Rica.

El resultado de la mutación presente en el sexto aminoácido de los 146 que componen la cadena beta de la hemoglobina en donde el ácido glutámico ha sido sustituido por la valina, afecta en una forma tal la molécula en condiciones de desoxigenación que la matriz hemoglobínica (sol) del eritrocito se polimeriza en largas fibras de orientación helicoidal, las cuales, arregladas

*Centro de Investigación de Hemoglobinas Anormales y Trastornos Afines (CIHATA), Universidad de Costa Rica, Hospital San Juan de Dios.

**Cátedra de Hematología, Departamento de Análisis Clínicos, Universidad de Costa Rica, Hospital San Juan de Dios.

Cuadro 1
DISTRIBUCION REGIONAL DE LA MUESTRA
(12.000 ESCOLARES)

ESTRATO I:	PACIFICO NORTE (GUANACASTE, LEPANTO Y PAQUERA)	
Subestrato 1:	Nicoya y Santa Cruz	(1200 muestras)
Subestrato 2:	Cañas y Tilarán	(1200 muestras)
ESTRATO II:	PACIFICO SUR (PUNTARENAS, OROTINA y SAN MATEO)	
Subestrato 3:	Puntarenas y Aguirre	(1200 muestras)
Subestrato 4:	Golfito	(1200 muestras)
ESTRATO III:	LIMON	
Subestrato 5:	Pococí	(1200 muestras)
Subestrato 6:	Matina y Limón	(1200 muestras)
ESTRATO IV:	AREA METROPOLITANA DE SAN JOSE y CANTONES CENTRALES DE ALAJUELA, HEREDIA Y CARTAGO	
Subestrato 7:	San José y Desamparados	(1200 muestras)
Subestrato 8:	Heredia y Alajuela	(1200 muestras)
ESTRATO V:	CANTONES DE LAS AREAS RURALES DE SAN JOSE, ALAJUELA, HEREDIA y CARTAGO	
Subestrato 9:	San Ramón y Valverde Vega	(1200 muestras)
Subestrato 10:	Aserrí, Acosta y Pérez Zeledón	(1200 muestras)

como un todo, trastocan la morfología de la célula roja, adquiriendo la forma clásica drepanocítica o falciforme que hace a este elemento rígido, y por lo tanto, apto para destruirse y condicionar hemólisis entre otros fenómenos patológicos. Este tipo de gene mutante se encuentra principalmente en africanos y en sus descendientes. La mutación original probablemente se llevó a cabo en el Sur de Arabia y de ahí se difundió al Africa Central, al Sur de la India y a Grecia. En cuanto al gene de la Hb C, se puede decir que es más típicamente una anomalía africana, en especial de la región occidental de este continente, desde donde al igual de lo acontecido para la Hb S, se difundió a nuestras latitudes. La Hb C, muestra la sustitución de ácido glutámico por lisina, también en la sexta posición de la cadena beta. Su carácter patogénico es menor que el

de la Hb S, pero su interrelación con éste y con genes talasémicos ofrecen cuadros clínicos de anemia hemolítica importantes.

El negro africano importado a América como esclavo en el siglo XVI difundió estos genes anormales a nuestro continente (1,2, 7,26). El comercio de esclavos floreció a finales del siglo XVI y explotó este mercado principalmente en la zona comprendida en la en la Costa Occidental del Africa Ecuatorial, área geográfica con una incidencia del gen anormal "S" que oscila entre 5 y el 40% (49).

Desde la época de la conquista y la colonia arribaron a nuestras tierras individuos de raza negra. Lo atestigua el hecho de que 30 negros acompañaron a Núñez de Balboa a descubrir el Océano Pacífico; algunos acompañantes de Gil González Dávila en 1522-23 en su recorrido por las costas pacíficas de Costa

Rica y Nicaragua, eran negros; nueve esclavos acompañaron a Sánchez de Badajos en 1540 en su expedición a "La Costa Rica", y por orden de este capitán, Pedro Gilolfo, de raza negra, fue ajusticiado en 1540, según cuentan las crónicas. Algunos negros perecieron en 1544 en manos de los indios que mataron a Diego Gutiérrez; eran africanos que llegaron como esclavos de los conquistadores y luego como trabajadores del cacao. En nuestro territorio penetra también, en forma episódica, el zambo mosquito, mezcla de negros e indios Caribes; Zambos que azotaron las tierras de Matina a mediados del siglo XVII. Para ese entonces en el país, predominan negros Congos y Angolas del grupo Bantu.

En febrero 23 de 1607 Miguel Calvo vendió un negro angolés en nuestro territorio en 340 pesos. Era más apreciado que el esclavo indio, buen trabajador y dócil. Durante el siglo XVI y XVII trabajaron el añil y el cacao en ranchos de Nicoya, Esparza y Matina.

Es así como en el período colonial se distinguen los pobladores de las tierras altas, principalmente blancos españoles e indios subyugados, y mestizos, mezcla racial del blanco e indio. La posición, prestigio, poder y autoridad la tenían los blancos. Los indios nobles retenían prestigio sin autoridad, los negros no eran importantes (21). En las tierras bajas, los blancos establecen plantaciones y no pueden subyugar al indio por lo que importan esclavos africanos para trabajar el cacao. Surge el mulato, mezcla racial del blanco y el negro, como una fuerza importante y son éstos los que toman la posición de los blancos que a menudo no regresaban y no permanecían en las plantaciones. En este período y en el tiempo inicial de la República, el negro inmigrante tiene gran influencia inglesa.

En 1955, España pierde la posesión de la isla de Jamaica a manos de los ingleses; esta isla fue refugio de piratas y corsarios y en ella floreció el comercio ilícito, organizándose grandes haciendas azucareras que requerían un gran número de trabajadores, siendo ideal para esta actividad el esclavo. En 1713 el Tratado de Utrech (17) permitió controlar a los ingleses el comercio de esclavos y la isla se convirtió de allí en adelante en uno de los principales centros de suministro de esclavos

para el Imperio Español. Para 1751 vivían en el país 201 negros y mulatos en el valle de Matina. En este siglo XVIII, los mulatos se mueven a Cartago, al Barrio de Nuestra Señora de los Angeles y luego migran a los valles de Barva y Aserrí. A finales del siglo XVIII (1789) se da la libertad a los esclavos en Costa Rica (17,18).

El 17 de abril de 1824 la Asamblea Nacional Constitucional de los Estados Federados de Centroamérica decretó la abolición de la esclavitud en todas sus formas para todo el territorio, no siendo sino hasta 1862 en que Lincoln emancipa a los negros del Distrito de Columbia, siendo el primero de enero de 1863 en que se da la total libertad a los negros norteamericanos (18).

El 15 de noviembre de 1871 se inicia la obra del ferrocarril a Limón en el gobierno de Tomás Guardia, quien contrató a Mr. Henry M. Keith para la empresa. Esta última demandó mano de obra de trabajadores, que inmigraron de Jamaica. En 1873 el número de habitantes de Puerto Limón era de 800, siendo casi todos de raza negra. A finales del siglo XIX y principios del siglo XX se desarrollaron las plantaciones de la United Fruit Co., introduciéndose tecnologías nuevas, explotación comercial y nuevos mercados internacionales.

El banano requirió una organización basada en principios diferentes a los que habían regido las plantaciones de cacao que eran más de naturaleza familiar. El desarrollo del banano obliga a importar trabajadores de raza negra de las Indias Occidentales. Con esta influencia migratoria se consolida la penetración de la raza negra constituida por súbditos ingleses, de religión protestante, con una cultura diferente que no se asimila inicialmente con el costarricense, ni penetran en él las corrientes culturales nacionales. En 1948 las leyes del país incorporan al negro y surge como una realidad entonces el negro costarricense (21).

El gene "S", por lo tanto, al igual que el "C", se introdujo en el país por una inmigración externa a partir del siglo XVI. A Nicoya llegó por un primer movimiento de población con los conquistadores (tierra firme desde Nicaragua), y más tardíamente por movimientos externos, existiendo un importante influjo condicionado por los colonos cubanos que llegaron al país y que

se asentaron en Nicoya con Maceo, el prócer cubano que fundó una colonia agrícola en La Mansión. La intermezcla a través de las épocas del indio con el español y con el negro, ha dado los famosos pardos, y el cholo que es prototipo étnico del guanacasteco. Las características negroides del héroe nacional de Costa Rica, Juan Santamaría, son indiscutibles (18). El biotipo del negro se ha perdido en Guanacaste, como también ha sucedido con el indio, pero los factores genéticos se mantienen y es preciso conocerlos, en particular para la HbS, a fin de entender y controlar los problemas médicos que pueden inducir. Los indios puros de Costa Rica no poseen polimorfismos para la hemoglobina. Nuestro país, por otra parte, ha recibido también inmigrantes de otras nacionalidades: cubana, alemana, italiana, judía, china, española, libanesa y otras más.

MATERIAL Y METODOS

El protocolo metodológico que se utilizó para el diagnóstico de hemoglobinas anormales, síndromes talasémicos y algunas eritroenzimopatías ya se ha consignado en la literatura (36,37). Dicho protocolo también fue acogido por el Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana (43). La clasificación étnica o racial de la muestra se hizo con

criterios arbitrarios o empíricos, a saber, color de la piel, estructura del cabello y conformación labial. La connotación de mestizo, en forma análoga a Heredero et al. (10), en el sentido de incluir a quienes así fueron clasificados como de estirpe negroide, a pesar de que el término mestizo se usa para señalar al descendiente del cruce de blanco con indio.

RESULTADOS

En los cuadros 2, 3 y 4 se pueden observar los hallazgos obtenidos en la muestra estudiada en cuanto se refiere a mutantes hemoglobínicas, síndromes talasémicos y, la frecuencia de estos trastornos en los diferentes estratos, respectivamente. En el número 5 se observan resultados en los 12.000 niños en cuanto a las frecuentes Hemoglobinas S y C, tipos de talasemias, variante inocua A₂' (B₂) de la Hb A₂, y deficiencia de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa eritrocítica (G-6-FD), de acuerdo al carácter racial que arbitrariamente se aplicó. En el cuadro 6 se aprecia la distribución de la deficiencia de la G-6-FD de acuerdo a la división regional que se hizo del país.

Se logró encontrar en la muestra, un total de 9 casos de persistencia hereditaria de Hb Fetal (8.0 en 1 x 10⁴).

Cuadro 2
HEMOGLOBINAS ANORMALES EN 12.000 ESCOLARES

FENOTIPO	No. CASOS	FRECUENCIA 1 x 10 ⁴ ESCOLARES
SS	3	2,5
AS	306	255,0
SC	3	2,5
AC	43	35,8
AA-B ₂ (A' ₂)	32	26,6
A-Cubujuquí (α ¹⁴¹ Arg-Ser)	1	0,8
A-E (β ²⁶ glu-lis)	2	1,6
A-Suresnes (α ¹⁴¹ Arg-His)	2	1,6
A-New York (β ¹¹³ Val-Glu)	2	1,6
A-G Philadelphia (β ⁶⁸ Asn-Lis)	1	0,8
TOTAL	395	330,0

Cuadro 3
VARIEDADES DE TALASEMIA MENOR EN 12.000 ESCOLARES

FENOTIPO	No.CASOS	FRECUENCIA 1 x 10 ⁴ ESCOLARES
B-tal (A ₂ ↑)	20	16,6
δ B-tal (F ↑)	8	6,6
B-tal (A ₂ ↑, F ↑)	3	2,5
α-tal 1	1	0,8
TOTAL	32	27,0

DISCUSION

Algunos estudios poblacionales llevados a cabo en nuestro país por Solano et al. (44), Rivera y Sáenz (25), Elizondo y Zomer (6) y Sáenz et al. (27), ya habían puesto de manifiesto la importancia que tienen en nuestro país los trastornos hereditarios debidos a hemoglobinas anormales y trastornos relacionados, especialmente en las poblaciones de raza negra o de indudable extracción africana. Ya en trabajos previos se hacía hincapié en la obligación que tenían nuestras autoridades de salud de darle importancia a estos trastornos innatos. Datos aportados por la Organización Mundial de la Salud (22) señalan en particular a la drepanocitosis, como una enfermedad grave que afecta alrededor del 1% de todos los niños que nacen en el Africa Tropical causando su muerte a temprana edad, siendo asimismo una hemoglobinopatía responsable de la muerte aproximada de 80.000 jóvenes al año en aquella extensa zona geográfica.

Menciona el referido informe de la OMS la importancia que en salud pública tienen estos problemas hereditarios y que el verdadero significado de estos desórdenes a menudo no son atendidos como se le merecen ni se conoce su magnitud, aún en países donde ellos asumen una alta proporción, por lo que tal y como sucede con otras enfermedades que regularmente se mantienen bajo control, las hemoglobinopatías y desórdenes relacionados, como la deficiencia de G-6-FD, se observarán en el futuro con más frecuencia. En vista de la alta prevalencia del rasgo de la HbS en nuestro país, parece

prudente hacer algunos comentarios sobre el mismo. Por mucho tiempo se han considerado las formas heterocigotas de las hemoglobinopatías como completamente inocuas. Sin embargo, se ha señalado que la tara drepanocítica (A-S) en determinadas circunstancias puede predisponer al organismo a sufrir infartos en diferentes órganos, especialmente del bazo, durante vuelos aéreos en aviones que no tienen la cabina apresorizada, en grandes altitudes (3) o cuando los pacientes se han encontrado bajo anestesia (48), siendo infrecuente la muerte en individuos de raza negra durante o inmediatamente después de una cirugía abdominal mayor (15). Estas situaciones han hecho que día con día se impongan métodos rápidos que permitan detectar hemoglobina S en pacientes de raza negra, parda o negroide, y en este sentido, ninguna ha sido de más valor que la prueba rápida y específica de solubilidad de Nalbandian (20). Otro hecho importante en la hemoglobinopatía S-S, como también en muchos casos de A-S, es un defecto renal para concentrar orina (12). La patogénesis de la hematuria y de la hipostenuria no se ha explicado satisfactoriamente (13,24), sin embargo, el fenómeno sucede con diferente grado de severidad al comparar el carácter homocigótico (SS) con el heterocigótico (A-S), aunque en ambos casos la sicklemlia ocurre en los capilares médulo-renales (46), como resultado de la combinación de una reducción de la tensión de oxígeno, de la hiperosmolaridad y del pH reducido (14).

En heterocigotos, también se ha descrito (11) muerte súbita mientras el portador se

encontraba bajo un ejercicio físico exagerado, considerándose, al igual de lo que sucede en vuelos aéreos, que la anoxia, la deshidratación y la acidosis sean probablemente responsables de esos ataques (14). Asimismo, se puede limitar la viabilidad de las personas portadoras de este carácter (A-S) que viven en grandes altitudes (5). La sickleemia en heterocigotos también puede provocarse en enfermedad pulmonar severa y en depresión respiratoria (alcoholismo agudo, anestesia profunda) (9,16). Se ha sugerido una posible relación del carácter heterocigota con cardiopatía "primaria" (9). Otras manifestaciones de la enfermedad drepanocítica (S-S) ocasionalmente son encontradas en personas A-S, presumiblemente como resultado de una desoxigenación local y sickleemia intravascular (4). Las manifestaciones clínicas y la patología de la drepanocitosis, es decir de la enfermedad homocigótica, son sumamente variadas y graves y escapan al interés de este trabajo, aunque no está por demás afirmar que es la más severa anemia hemolítica dentro del grupo de hemopatías provocadas por mutación de hemoglobina A, habiendo sido el desorden hematológico que sirvió de ejemplo a Pauling et al. (23) para ejemplarizar la primera enfermedad molecular en medicina en 1949. Desde los primeros trabajos costarricenses que sobre el tema se citaron arriba, se pudo demostrar una diferencia significativa entre la frecuencia de Hb C, en ciertas zonas del Guanacaste (0.4%), y lo encontrado de raza negra de Limón (2.5%), contrario de la semejanza que sí se observa para con la Hb S, de 8.9% en Santa Cruz (29) y de 8.2% en Limón (27), respectivamente.

El presente estudio ha permitido señalar el problema de las hemoglobinopatías en una muestra escolar con significado estadístico. Ha quedado claro una vez más que estos trastornos son prevalentes en los estratos I, II y III, que incluye regiones del Pacífico Norte, Pacífico Sur y Limón, respectivamente, siendo menos importantes en los estratos IV y V, que comprenden zonas del valle central y alledaños y regiones rurales de San José, Alajuela, Heredia y Cartago.

Si se mira en conjunto la muestra analizada, de un total de 395 hemoglobinas —que ofreció una frecuencia de 330 casos por 1×10^4 escolares—, se hace evidente la prevalencia de los fenotipos anormales AS

(2.55%), AC (0.36%), SC (0.025%) y SS (0.025%), hallazgos que coinciden con la condición racial de los escolares ya que fueron, como era de esperar, anomalías relevantes en raza negra y mestiza. Es lógico, suponer que los casos heterocigotas AS y AC, fenotípicamente caucásicos, deben tener ancestros de extracción africana.

En enfermedades talasémicas se obtuvo una frecuencia de 0.27%, prevaleciendo los defectos en los estratos III, IV y V, y, como era de esperarse, en la población caucásica de esos estratos. En cuanto a la deficiencia de la G-6-FD en 5600 varones de todo el país, se observó un 2.29%, prevaleciendo en los estratos I y III en los cuales se encuentra alta proporción de población mestiza y negra, respectivamente. Esta eritroenzimopatía es frecuente en las poblaciones en donde también se encuentra alta prevalencia de Hbs S y C (22) por lo que los resultados obtenidos en este trabajo no hacen sino reafirmar dicha asociación. Saéiz et al. (28) en 1971, habían señalado esta característica en población de raza negra de la provincia de Limón.

Las defensas genéticas contra el paludismo corren a cargo únicamente de los polimorfismos de las hemoglobinas (5), hecho sobresaliente en las mutantes de hemoglobina A, tales como S, C, E y en síndromes talasémicos (19,49). Se ha observado que la alta incidencia de los genes S y C, corre paralela, al igual que la deficiencia de G-6-FD (Fenotipo Gd^-), con la distribución de la malaria producida por *Plasmodium falciparum*, por lo que los "genes antimaláricos" S, C y Gd^- constituirán una protección contra la malaria, siendo a su vez el paludismo un importante factor en la extensión de esos genes mutantes que afectan a los eritrocitos (47).

La PHHbF se encontró en los estratos I, II y III, y por los valores de Hb F obtenidos (8%), se puede inferir de que se trate del tipo africano, hecho ya consignado en nuestra literatura (30).

No cabe duda de que los datos aquí reportados permiten ahora obtener una idea bastante amplia sobre el problema de las hemoglobinopatías y trastornos afines en todo el país. Merece, entonces, especial atención de salud pública, el aborde diagnóstico y preventivo en los casos en que

Cuadro 4
**FRECUENCIA DE HBS ANORMALES Y SINDROMES TALASEMICOS
 EN 12.000 ESCOLARES, SEGUN ESTRATO GEOGRAFICO**

ESTRATO	AA	AS	AC	SC	SS	VARIANTES RARAS	A ₂ '	A ₂ -TAL	F-TAL	A ₂ -F-TAL	α-TAL I
I	2256 94,000%	117 4,875%	6 0,250%	1 0,041%	1 0,041%	2* 0,083%	9 0,375%	3 0,125%	1 0,041%	0 0%	1 0,041%
II	2295 95,625%	87 3,625%	12 0,500%	1 0,041%	0 0%	0 0%	2 0,083%	0 0%	1 0,041%	0 0%	0 0%
III	2276 94,833%	64 2,666%	20 0,833%	1 0,041%	2 0,083%	3** 0,125%	17 0,708%	6 0,250%	4 0,166%	3 0,125%	0 0%
IV	2357 97,500%	26 4,083%	5 0,283%	0 0%	0 0%	1*** 0,041%	3 0,125%	7 0,291%	1 0,041%	0 0%	0 0%
V	2380 99,166%	12 0,500%	0 0%	0 0%	0 0%	2**** 0,083%	1 0,041%	4 0,166%	1 0,041%	0 0%	0 0%
TOTAL	11564 96,366%	306 2,550%	43 0,358%	3 0,025%	3 0,025%	8 0,066%	32 0,266%	20 0,166%	8 0,066%	3 0,025%	1 0,008%

*Hb Suresnes (39); **Hbs New York (42) y G Philadelphia (41); ***Hb Cubujuquí (33); ****Hb F (34)

estos trastornos hereditarios son prevalentes, es decir, en estratos I, II y III, que comprende básicamente las provincias de Limón, Guanacaste y Puntarenas. Un proceso educativo adecuado y un consejo genético discrecional permitirán en el futuro enfocar estos problemas con la atención que se merecen. Finalmente, debemos destacar los hallazgos en este protocolo de hemoglobinas raras (E, New York, Suresnes y G^{Philadelphia}), que no hacen sino señalarlos que las hemoglobinas anormales, como marcadores indelebiles que son, permiten inferir datos acerca de las migraciones raciales o de poblaciones, siendo por lo tanto de un inmenso valor antropológico.

Especial mención debemos hacer de la Hb Cubujuquí, por ser única en el mundo, con alta afinidad por el oxígeno, y encontrada en un escolar caucásico de la provincia de Heredia.

Se hace hincapié en la trascendencia histórica del negro en Costa Rica en relación a las hemoglobinopatías, en el problema de salud pública de estos trastornos y en el aborde futuro que en los planos educativos y de

Cuadro 6
Frecuencia de la deficiencia de G-6-FD
en 5600 varones
distribuidos en los cinco estratos

ESTRATO	Nº CASOS
I	31 (2.767)
II	15 (1.339)
III	56 (5.000)
IV	15 (1.339)
V	11 (0.982)
TOTAL: 128 (2.285%)	

consejo genético se necesitarán imponer.

AGRADECIMIENTO

Los autores desean dejar constancia de su profundo agradecimiento al CONICIT y a la Universidad de Costa Rica por la ayuda económica que brindaron. Al Instituto de Hematología de La Habana, Cuba y a la División de Hematología del Center for Disease Control, Atlanta, Georgia, por la

Cuadro 5
Frecuencia de Hbs S y C y de talasemias en 12.000 escolares costarricenses,
y de la deficiencia de la G-6-FD en 5.600 varones, según carácter racial

FENOTIPO	RAZA		
	BLANCA	NEGRA	MESTIZA
número de especímenes	6908	349	4743
AS	0.82%	10.31%	6.57%
AC	0.14	3.72	0.42
SC	0.00	0.28	0.04
SS	0.00	0.28	0.04
A ₂ '(B ₂)	0.28	2.57	0.08
A ₂ -tal	0.22	0.00	0.08
F-tal	0.04	0.00	0.08
A ₂ F-tal	0.00	0.82	0.00
Def. G-6-FD	0.74	6.60	1.37
TOTALES	2.24%	24.58%	6.57%

colaboración técnica.

A los Ministerios de Salud y de Educación por su cooperación en la toma de muestras sanguíneas. Al Lic. Rodrigo Umaña por su valiosa asesoría en los aspectos estadísticos del proyecto.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- ARENDS, T.: The frequency of abnormal hemoglobins in Venezuela. Archivos del Hospital Vargas, 3:225,1961.
- 2.- ARENDS, T.: Hemoglobinopathies, thalassaemia and glucose-6-phosphate deficiency in Latin America and The West Indies. N. Zeland. Med. J. (Suppl.) 65:831,1966.
- 3.- BUNN, H.F., FORGET, B.G. and RANNEY H.M.: Hemoglobinopathies. Vol. XII, VI + 308 pp., Series Major Problems in Internal Medicine. Edit. W.B. Saunders, Co, Philadelphia, USA., 1977.
- 4.- CONLEY, L. & CHARACHE, S. Mechanism by which some abnormal hemoglobins produce clinical manifestations. Seminars in Roentgenology, 2:53,1967.
- 5.- COON, C.: Las razas humanas actuales, XVI, 539 pp. Ediciones Guadarrama, S.A., Madrid, 1969.
- 6.- ELIZONDO, J. y ZOMER, M.: Hemoglobinas anormales en la población asegurada costarricense. Acta Med. Cost., 13:249,1970.
- 7.- ELIZONDO, J.; SAENZ, G.F., ALVARADO, M.A.; RAMON, M.: Hallazgo de hemoglobina Korle-Bur ($\alpha_2\beta_2$ 6 glu val: 73 asp-asn) en Costa Rica. Sangre, 1:54, 1976.
- 8.- ELIZONDO, J.; SAENZ, G.F., PAEZ, C.A. y ARROYO, G.: Hemoglobinopatías poco comunes en Costa Rica. Rev. Biol. Trop. 27:51,1979.
- 9.- HARRIS, J.W. & KELLERMEYER, R.W.: The Red Cell. XXI + 795 pp. Revised edition, Harvard University Press, Cambridge, 1970.
- 10.- HEREDERO, L., GRANDA, H. y ALTKLAND, K.: Proposición de un plan piloto nacional para detectar el rasgo sicklémico. Rev. Cub. Ped. 46:225,1974.
- 11.- JONES, S.R., BINDER, R.A. & DONOWHO, E.M.: Sudden death in sickle-cell trait. New Engl. J. Med., 282:323,1970.
- 12.- KEITEL, H.G., THOMPSON, D. and ITANO, H.A.: Hyposthenuria in sickle cell anemia: a reversible renal aspect. J.Clin.Invest., 35: 998,1956.
- 13.- KNOCHER, J.P.: Hematuria in sickle cell trait. Arch. Int. Med. 123:160,1969.
- 14.- LEAVELL, B.S. & THORUP, O.A.: Fundamentals of Clinical Hematology, 3a. Ed., XIV + 659 pp. W.B. Saunders Co., Philadelphia, Pa., 1971.
- 15.- LOH, W.P.: Evaluation of a rapid tube turbidity test for the detection of sickle cell hemoglobin. Amer. J. Clin. Path. 55:55, 1971.
- 16.- MAIZELS, M.I., PRANKER, A.J. & RICHARDS, J.D.M.: Hematology in diagnosis and treatment VII + 319 pp., Bailliere Tindall and Cassell, London, 1968.
- 17.- MELENDEZ, C.: Los negros coloniales en la formación étnica del costarricense: Comunicación personal (1976).
- 18.- MELENDEZ, C. y DUNCAN, Q.: El negro en Costa Rica. Editorial Costa Rica, 1976.
- 19.- MOTULSKY, A.: Contributions of hereditary disorders of red cell metabolism to human genetic, p.303-328 en Ernest Beutler, ed., Hereditary Disorders of Erythrocyte Metabolism. Grune & Stratton, New York and London, 1968.
- 20.- NALBANDIAN, R.M.; NICHOLS, B.M., CAMP, F.R.; LUSHER, J.M.; CONTE, N.F.; HENRY, R.I., y WOLF, P.L.: Dithionite tube test-A rapid, inexpensive technique for the detection of hemoglobin S and Non-S sickling hemoglobin. Clin. Chem. 17: 1028,1971.
- 21.- OLIEN, M.D.: The negro in Costa Rica. An Historical perspective. University of Georgia. Thesis. (Without date).
- 22.- Organización Mundial de la Salud: Tratamiento de las hemoglobinopatías y de los trastornos afines. Org. Mund. Salud. Serv. Inf. Téc., No.509,1972.
- 23.- PAULING, L., ITANO, H.A., SINGER, S.J. & WELLS, I.C.: Sickle cell anemia, a molecular disease. Science, 110:543,1949.
- 24.- PERILLIE, P.E. and EPSTEIN, F.H.: Sickling phenomena produced by hypertonic solutions: a possible explanation for the hyposthenuria of sickle cell anemia. J.Clin. Invest., 42:570,1949.
- 25.- RIVERA, A. y SAENZ, G.F.: Datos numéricos y estadísticos sobre la incidencia de hemoglobinas anormales en Costa Rica. Rev. Med. Nac. Niños, 4:95,1968.

- 26.— RUIZ REYES, G.: Hemoglobinas anormales y Talasemia en México. *Sangre* 18:333,1973.
- 27.— SAENZ, G.F., ARROYO, G.; GUTIERREZ, A.; BRILLA, E.; VALENCIANO, E.; JIMENEZ, J. y BARRENECHEA, M.: Investigación de hemoglobinas anormales en población de raza negra costarricense. *Rev. Biol. Trop.* 19: 251, 1971.
- 28.— SAENZ, G.F.; BRILLA, E., ARROYO, G.; VALENCIANO, E. y JIMENEZ, J.: Deficiencia de la dehidrogenasa de la glucosa-6-fosfato (G-6-FD) eritrocítica en Costa Rica. I Generalidades sobre el defecto y hallazgos en población de raza negra. *Rev. Méd. Hosp. Nal. Niños, Dr. Carlos Sáenz Herrera* 6:129,1971.
- 29.— SAENZ, G.F.; ALVARADO, M.A., ATMETLLA, F.; ARROYO, G.; JIMENEZ, R. y VALENCIANO, E.: Investigación de hemoglobinas anormales en población costarricense del Guanacaste. *Acta Méd. Cost.* 16:147,1973.
- 30.— SAENZ, G.F., ALVARADO, M.A., ARROYO, G. & MONTERO, G.: Persistencia hereditaria del Hb fetal en Costa Rica. *Rev. Méd. Hosp. Nal. Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera*, 10:135,1975.
- 31.— SAENZ, G.F., SANCHEZ, G. y MONGE, B.: Síndromes drepanocíticos en Costa Rica IV Hemoglobina S/beta-delta talasemia. (S/F talasemia) *Acta Méd. Cost.* 19:3,1976.
- 32.— SAENZ, G.F., ALVARADO, M.A. y ARROYO, G.: F(delta-beta) talasemia en Costa Rica, *Acta Méd. Cost.*, 17:63,1976.
- 33.— SAENZ, G.F., ALVARADO, M.A., ELIZONDO, J., ARROYO, G., ATMETLLA, F. et al.: Una nueva variante hemoglobínica (alfa 141 arg-ser): Hb Cubujuquí. *Biochim. Biophys Acta*, 494:48,1977.
- 34.— SAENZ, G.F., ELIZONDO, J., COLOMBO, B., ALVARADO, M.A., ARROYO, G. y ATMETLLA, F.: Hallazgo de la Hb E (Beta 26 glu-lis) en Costa Rica. *Sangre*, 22: 652,1977.
- 35.— SAENZ, G.F.; ELIZONDO, J., ARROYO, G.; JIMENEZ, J. y MONTERO, G.: Talasemia A₂-F en raza negra costarricense. A propósito de un caso. *Acta Méd. Cost.* 20: 373,1977.
- 36.— SAENZ, G.F.: Hemoglobinopatías y trastornos afines. I. Esquemas analíticos para su detección, con especial énfasis en las pruebas de escrutinio en masa para la Hb S: Análisis Crítico. *Sangre*, 23:358,1978.
- 37.— SAENZ, G.F., ALVARADO, M.A., ELIZONDO, J., ARROYO, G., ATMETLLA, F., JIMENEZ, J., MONTERO, G., CHAVEZ, R., VALENCIANO, E. y JIMENEZ, R.: Hemoglobinopatías y trastornos afines II. Presentación de la metodología preconizada. *Sangre*, 23:489,1978.
- 38.— SAENZ, G.F.; ELIZONDO, J. y PAEZ, C.A.: Hallazgo del gene B⁰talasémico (supresor) en Costa Rica. V. Síndrome de heterocigosis doble S/Beta⁰-tal. *Sangre* 23:196, 1978.
- 39.— SAENZ, G.F., ALVARADO, M.A., ARROYO, G., ALFARO, E., MONTERO, G. & JIMENEZ, J.: Hemoglobin Suresnes in a Costa Rican woman of Spanish indian ancestry. *Hemoglobin*, 2:383,1978.
- 40.— SAENZ, G.F., JIMENEZ, E. & MORA, L.: Enfermedad por Hb H en Costa Rica. *Sangre* 24:333,1979.
- 41.— SAENZ, G.F., ELIZONDO, J., ARROYO, G., VALENCIANO, E., JIMENEZ, J., MONTERO, G., SANCHEZ, E. & GRANT, S.: Hallazgo de la Hb G Philadelphia (alfa₂ 68 (E17) asn-lis) en Costa Rica. Consideraciones bioquímico-genéticas (*Sangre*: en prensa, 1980).
- 42.— SAENZ, G.F., ELIZONDO, J., ARROYO, G., JIMENEZ, J. y MONTERO, G.: Finding of the hemoglobin New York in Costa Rica. *Hemoglobin*, 4:101,1980.
- 43.— SAENZ, G.F., ELIZONDO, J., ARROYO, G., JIMENEZ, J., MONTERO, G. y VALENCIANO, E.: Diagnóstico de hemoglobinopatías y de trastornos afines. Aborde poblacional del problema. *Boletín OPS* (En prensa, 1980).
- 44.— SOLANO, L.; CABEZAS, M. y ELIZONDO, J.: Estudio sobre drepanocitosis y hemoglobina "S" en Santa Cruz de Guanacaste. *Acta Méd. Cost.*, 9:59,1966.
- 45.— SOLANO, L., y MAINIERI, F.: Estudio sobre drepanocitosis y hemoglobina "S" en Liberia, Guanacaste. *Acta Méd. Cost.*, 10: 175,1967.
- 46.— STATIUS VAN EPS, L.W., PINEDO-VEELS, C., De VRIES, G.H. & De KONING, J.: Nature of concentrating defect in sickle-cell nephropathy. *Microradiographic studies. Lancet*, 1:450,1970.
- 47.— THOMPSON, J.S. & THOMPSON, M.: *Genética Médica*, XII + 351 pp. Salvat Edit., S.A. Barcelona, 1968.
- 48.— WALLEY, L. and ROBINSON, J.B.: *Human Haemoglobin variants and their identification*, X + 56 pp. Butterworth & Co., London, 1970.

- 49.— World Health Organization: Haemoglobinopathies and Allied Disorders. Wld. Hlth. Techn. Rep. Ser., 338, 1966.
- 50.— ZOMER, M. y RIVERA, A.: Primer caso de hemoglobinopatía S-talasemia en Costa Rica. Acta Méd. Cost. 10:71,1967.
- 51.— ZOMER, M.; ELIZONDO, J. y QUESADA, E.: Análisis de 11 casos de beta talasemia en Costa Rica. Acta Méd. Cost., 16:129, 1973.