

LAS HEMOGLOBINOPATÍAS EN COSTA RICA ASPECTOS HISTÓRICOS, CULTURALES Y EPIDEMIOLÓGICOS

German F. Sáenz*, Mario A. Chaves*, Eugenia Ma. Quintana*

Key Word Index: Hemoglobinopathies, hemoglobins, abnormal

RESUMEN

Se consideran aspectos históricos, culturales y epidemiológicos de las hemoglobinopatías en nuestro país, y se analizan estos problemas hereditarios de la hemoglobina en el contexto de la heterogénea población que étnicamente nos caracteriza. Se ponen en evidencia el impacto médico y social de la Hb S en los grupos raciales de extracción africana, así como de las beta talasemias en caucásicos, y de la alfa talasemia en sujetos de origen oriental. Del estudio global que ha permitido esta comunicación, se pone en evidencia el real y verdadero problema de salud pública que ellos representan en nuestro país. [Rev. Cost. Cienc. Méd. 1986; 7(1):95- 106].

INTRODUCCIÓN

La investigación en torno a las hemoglobinopatías en un país tiene importancia clínica, genética y antropológica. Lo es clínica, porque contribuye al mejor conocimiento de las enfermedades hemolíticas y de algunos otros síndromes patológicos como policitemia y cianosis; genética, ya que siendo "marcadores indelebles", pueden servir para identificación de individuos y estudios familiares. Y, finalmente, son de interés antropológico, ya que pueden dar información sobre la composición étnica del país y la influencia migratoria que ha sufrido (2). Algunos ejemplos de los avances en la medicina en las últimas dos décadas, lo constituyen el tratamiento y erradicación de enfermedades infecciosas así como de la desnutrición. A medida que la medicina ha ido aumentando sus conocimientos sobre esos padecimientos, otras condiciones innatas capaces de producir enfermedad en el ser humano han ido asumiendo mayor importancia, especialmente en la edad pediátrica. Entre ellas vale citar los llamados errores innatos del metabolismo, antes considerados como simples curiosidades médicas o de inves-

tigación y sin tratamiento posible. Los individuos con estas dolencias hereditarias obviamente estuvieron sujetos a infecciones y a la mala nutrición. Es lógico pensar que al ser más susceptibles, probablemente no sobrevivieron los primeros años de vida y que, cuando fueron reconocidos, no constituían un grupo significativo y, por ende, importante dentro de la población. Actualmente, gracias al mejor control clínico, a los mejores conocimientos y a las técnicas de laboratorio más accesibles, los problemas médicos relacionados con los trastornos innatos del metabolismo están siendo reconocidos en una proporción cada vez mayor, y ya se utilizan algunos métodos de tratamiento, así como consejo genético a los núcleos familiares afectados. Dentro del grupo de errores innatos del metabolismo, surge con especial interés para nuestros países, por su frecuencia y nocividad, el problema de las hemoglobinas anormales tipos S y C, y de trastornos afines como la deficiencia de la G6PD y las enfermedades talasémicas.

Aspectos históricos y culturales del país:

Costa Rica, localizada en la región sureste de Mesoamérica, cubre una área de 52.900 Km² y es habitada por 2.5 millones de personas distribuidas en 7 provincias y 81 cantones. Su posición geográfica, como parte de la América Tropical, le da características de un país con una ecología heterogénea. La más encantadora paradoja de Costa Rica es su nombre. Costa Rica no ha sido nunca un país rico, como se podría creer de su nombre rumboso. Fue Cristóbal Colón, soñador impenitente, quien, durante su cuarto viaje, al bordear la costa caribeña del país en 1502, creyó haber descubierto en la región de Almirante, todo el oro del mundo (43). De este hecho se deriva la celebridad legendaria de las riquezas de Costa Rica.

Las consecuencias de esta leyenda colombina hicieron que los primeros conquistadores españoles del país pretendieran penetrar el interior por las costas caribeñas. Cuando el Pacífico fue descubierto en 1512 por Vasco Núñez de Balboa, las costas de este océano, menos expuestas a las tempestades que las del Caribe, se abrieron definitivamente a los conquistadores de

* Centro de Investigación en Hemoglobinas Anormales y Trastornos Afines (CIHATA); Cátedra de Hematología, Facultad de Microbiología, Universidad de Costa Rica; Hospital San Juan de Dios. San José, Costa Rica.

Costa Rica. Asimismo, varios sujetos de raza negra, en 1540, acompañaron desde Panamá, por tierra firme, a Hernán Sánchez de Badajoz (46). Fue desde entonces que comenzó la verdadera historia del país (43). Los conquistadores que tuvieron mayor éxito en esta empresa venían de Nicaragua. Entre los bravos soldados que formaron entonces los cuadros de esta conquista se hallaba don Juan de Cavallón, quien inició su empresa al frente de 50 familias, dentro de las cuales existían algunos individuos de raza negra (46). Cuando éste y sus hombres emprendieron la marcha hacia el interior del país, casi no encontraron núcleos estables de poblaciones indígenas y las pocas que hallaron vivían en una miseria y abandono conmovedores. A pesar de eso, se trataba de poblados indígenas acostumbrados a pelear por la defensa de su tierra y de su libertad (46). Así, pues, los escasos españoles que acompañaron al verdadero iniciador de la Colonia constituyen la base de la futura población costarricense, la cual se acrioló en la época colonial de la historia del país, es decir, del último tercio del siglo XVI hasta la independencia en 1821(46). Se cita que en los principios del siglo XVII había algo más de 15.000 personas en "la provincia", entre ellas 330 españoles, que viven en Cartago, Nicoya y Esparza, y se habla de unos 300 negros, mulatos y mestizos (16).

En el litoral atlántico de Costa Rica (al igual de lo que aconteció en Centroamérica) es donde ha existido, desde el tiempo de la colonización española, la mayor influencia del negro africano.

A mediados del siglo XVI, después del cuarto viaje de Cristóbal Colón, vinieron con los conquistadores los primeros negros y paso a paso los acompañaron en los procesos mismos del sometimiento al indígena, del descubrimiento de los territorios y del asentamiento de las primeras poblaciones (12). En los siglos siguientes, aumentó la migración de raza negra destinada a trabajar en la agricultura, y proveniente en su mayor parte de la población más densa en el África ecuatorial, en especial de la región occidental, en cuyas costas existían los mercados de esclavos de los europeos (13). En 1902, se dio un gran impulso inmigratorio desde Jamaica hacia Costa Rica, motivado por la construcción del ferrocarril que serviría, entre otras cosas, para el desarrollo de la actividad bananera. También la población costarricense del Guanacaste (Pacífico Norte) tuvo la influencia inmigratoria de individuos mulatos y negroides originarios de Cuba, con ocasión del exilio involuntario a que

fuera sometido el prócer cubano Antonio Maceo (12), quien con 20 familias trabajó por algunos años la agricultura en la Mansión, Nicoya. La raza negra que llegó al Guanacaste desde el tiempo de la colonia lo hizo tanto por tierra firme desde Panamá y Nicaragua, como por vía marítima, a raíz de las constantes invasiones de los piratas a la Costa del Pacífico (12). En 1949, el Gobierno de la República de Costa Rica integró a todos los antillanos de color radicados en el país, a la ciudadanía costarricense, intensificándose el entrecruzamiento con otras razas. Sin embargo, Costa Rica mantiene una población fundamentalmente caucásica y caucasoide. Esta mayor proporción de sangre caucásica, en relación con la de raza negra e indígena, es característica en los siglos posteriores a la independencia, diferenciándose en este aspecto de los demás países de centroamérica. Por lo tanto, la población costarricense en los tres siglos posteriores a su conquista y colonización poseía dos grupos étnicos originarios, indígena y español, y cierta proporción de mestizos. La actual se caracteriza, en especial en ciertas regiones, por diferentes grados de entrecruzamiento: la pretérita y universal "América mestiza de Martí". Las raíces étnicas de su componente blanco provienen fundamentalmente de España. Contribuyen también las inmigraciones pretéritas de italianos, ingleses, alemanes, franceses y árabes, particularmente del Líbano, así como un importante grupo de raza judía. En las últimas cinco décadas se ha suscitado una importante inmigración de chinos. La población mestiza o híbrida (por entrecruzamiento de negros, blancos e indígenas, en una mezcla heterogénea-mente fenotípica), constituye aproximadamente el 20 por ciento del total de habitantes del país; no llegan a 10.000 los indígenas puros actualmente en el país y sólo un 8 por ciento de la población es de raza negra (12).

Por tal motivo, la hematología hereditaria de Costa Rica es el resultado de los caracteres genéticos autóctonos de su escasa población indígena, de la aportada en gran medida por el español conquistador y colonizador, y de los inmigrantes posteriores a la colonia (africanos, europeos y asiáticos). Los factores histórico-culturales explican en gran medida, por lo tanto, la existencia de trastornos hereditarios que, como las hemoglobinopatías y trastornos afines, se hallan estrechamente relacionadas con la constitución genética de ciertas poblaciones y, por lo tanto, con la historia de sus migraciones y entrecruzamientos con otros pueblos.

La situación de las hemoglobinopatías en Costa Rica

La primera publicación sobre la existencia de Hbs anormales en Costa Rica se halla en un fascículo de la Revista Médica de Costa Rica del año 1945, en donde Aguilar y Piedra (1) refieren el caso de una mujer de 26 años, soltera, mestiza, de la ciudad de Cartago, que ingresó al Hospital San Juan de Dios por extrema esplenomegalia e ictericia. El reporte de laboratorio indicaba abundantes eritrocitos alargados a manera de drepanocitos, reticulocitosis, eritroblastemia y una Hb de 8,8 g/dl. Los autores mencionan en esta enfermedad -no tanto anemia drepanocítica, sino mas bien, enfermedad doble heterocigota por Hb S y β -talasemia-, que en 1941 Sáenz Herrera y Alvarez Iraeta, a la sazón médicos pediátras de aquel Hospital, ya habían observado por vez primera un caso de "drepanocitemia" en un niño puertorriqueño. Otras fechas históricas sobre hallazgos de hemoglobinopatías las encuentra el lector en el Cuadro 1. La búsqueda intencionada de Hbs anormales, básicamente de la Hb S, se inició en Costa Rica en 1966,

cuando Solano y colaboradores (51) reportan en población híbrida del cantón de Santa Cruz, Guanacaste, un 7,5 por ciento de muestras positivas por drepanocitos con la evidencia electroforética de un caso "homocigota" por Hb S. Otros estudios poblacionales en nuestro país se indican en el Cuadro 2. Luego de 1980, comenzó a gestarse en nuestro país la idea de un abordaje multidisciplinario de estos trastornos hereditarios de la hemoglobina. Fue así como se iniciaron esfuerzos encaminados hacia ese fin por parte de la Cátedra de Hematología y del Servicio de Hematología del Hospital San Juan de Dios. Privé en el ánimo de los miembros constitutivos de tal grupo diseñar protocolos de investigación en núcleos poblacionales seleccionados, y la aplicación de métodos diagnósticos que asegurarán la validez de los resultados, eliminándose la prueba de la inducción de drepanocitos con metabisulfito de sodio para detectar Hb S, dado los falsos positivos y negativos que pueden obtenerse (28, 50).

CUADRO 1

FECHAS HISTÓRICAS SOBRE LOS HALLAZGOS DE Hbs ANORMALES EN COSTA RICA

TIPO DE Hb O CONDICIÓN CLÍNICA	FECHA	Nº	AUTORES	CITA
"Anemia Falciforme"	1941	1	Sáenz y Alvarez	(Cit. 1)
"Drepanocitemia"	1945	1	Aguilar y Piedra	(1)
Drepanocitosis (priapismo)	1961	1	Elizondo	(5)
SC	1965	1	Elizondo y Solano	(6)
AC	1968	3	Rivera y Sáenz	(15)
Korle-Bu	1976	2*	Elizondo <i>et al.</i>	(8)
Cubujuquí	1977	1	Sáenz <i>et al.</i>	(24)
E	1977	3*	Sáenz <i>et al.</i>	(25)
Suresnes	1978	5*	Sáenz <i>et al.</i>	(30)
New York	1980	2	Sáenz <i>et al.</i>	(35)
G-Philadelphia	1981	2*	Sáenz <i>et al.</i>	(38)
A ₂ (B ₂)	1981	32**	Sáenz <i>et al.</i>	(37)
Hb CC	1985	1	Sáenz <i>et al.</i>	(47)

* Casos intrafamiliares

** En 12.000 niños estudiados

CUADRO 2

ESTUDIOS POBLACIONALES EN TORNO A Hbs ANORMALES EN COSTA RICA

LOCALIDAD	POBLACIÓN	AÑO	CITA	Nº	AS	SS	AC	SC
				FRECUENCIA (%)				
GUANACASTE	Mestiza							
Santa Cruz	General	(1966)	(51)	227	7,50	0,20	-	-
Santa Cruz	Estudiantil	(1973)	(19)	1.702	8,80	0,20	0,30	-
Santa Cruz	Pre-escolar	(1984)	(48)	1.000	10,20	0,40	0,10	-
Nicoya	Madres post-parto	(1977)	(26)	300	4,00	-	0,50	-
Liberia	General	(1967)	(52)	539	4,80	-	-	-
TODO EL PAÍS	Heterogénea	(1968)	(15)	947	1,00	-	0,01	0,10
TODO EL PAÍS	Heterogénea	(1970)	(7)	1.053	2,00	-	0,20	-
TODO EL PAÍS	Heterogénea-Niños	(1981)	(37)	12.000	0,60	0,03	0,36	0,03
LIMÓN	RAZA NEGRA							
Centro	General	(1971)	(18)	621	8,20	-	2,40	-
Hospital	Recién nacidos	(1984)	(43)	280	8,20	1,40	3,60	0,70

Para la ejecución de este proyecto se publicó la metodología a usarse en una revista internacional (28,29), los resultados en una revista nacional (34), y el enfoque poblacional del problema fue acogido por el Órgano Divulgativo Oficial de la Organización Panamericana de la Salud (37).

Las Hemoglobinas S y C

Estas hemoglobinas se presentan en nuestra población de raza negra originaria del Africa y en aquellos mestizas o híbridas en donde existe indudable extracción africana, tal el caso de Guanacaste y de Puntarenas. No se tiene conocimiento de la posible contribución de este sentido de europeos o asiáticos. No se encuentra en la población indígena pura ningún polimorfismo de la Hb, al menos dentro de los pequeños grupos que se han estudiado. Para 1980, ya con la creación del CIHATA (Centro de Investigación de Hemoglobinas Anormales y Trastornos Afines, de la Universidad de Costa Rica), se llevó a cabo el más ambicioso proyecto de investigación en Costa Rica en torno a hemoglobinopatías y trastornos afines. Para ello se seleccionó estadísticamente un muestreo de 12.000 niños escolares, diferenciándoseles en forma empírica en caucásico - caucasoides, hí-

bridos o mestizos y de raza negra. En el Cuadro 3 se indica la frecuencia de las Hbs S y C en dichas poblaciones, destacándose, como era de esperar, una alta incidencia de esas Hbs en los escolares de raza negra o de extracción africana (mestizos, híbridos). En Costa Rica, se ha apreciado una significativa diferencia en la frecuencia de Hb C al compararse las cifras de 2,40 y 3,60 por ciento encontradas en raza negra de la provincia atlántica de Limón, con las de 0,30 y 0,50 por ciento que se hallaron en población híbrida de una región del Pacífico Norte de la Provincia de Guanacaste, siendo prácticamente igual en ambas regiones la frecuencia de Hb S (8,2 y 8,8 por ciento) (Cuadro 2), al menos si se compara el estudio realizado en Santa Cruz, Guanacaste (19), con el de la población general (18) o la de recién nacidos (43) de raza negra de Limón. Los datos migratorios permiten, a primera vista, encontrar una explicación a esa diferencia: el tipo de raza negra del Pacífico Norte de Costa Rica debió haber provenido de áreas de África en donde la prevalencia de Hb C no es alta, a diferencia de la inmigración jamaicana que llegó contratada como trabajadores agrícolas a nuestras costas del Atlántico y cuya procedencia lo pudo haber sido de regiones del Africa Occidental que, como Ghana, presentan alta frecuencia de la Hb C. (Cuadro 3)

CUADRO 3

FRECUENCIA (%) DE Hbs S, C Y A₂ (B₂) EN 12.000 ESCOLARES COSTARRICENSES (34)

Genotipo Hb	RAZA		
	Caucásica	Mestiza	Negra
	(n=5911)	(n=2740)	(n=349)
AS	0,84	4,43	10,90
SS	-	0,04	0,29
AC	0,14	0,40	3,72
SC	-	0,04	0,29
A ₂ (B ₂)	0,08	0,29	2,58
Totales	1,06	5,20	17,78

Se carece de buena información sobre la historia natural y el cuadro clínico de la drepanocitosis en Costa Rica, a diferencia de lo que acontece en Cuba, y en Jamaica, países en los cuales se han llevado a cabo estudios en pacientes hospitalizados. Sin embargo, estos estudios han relegado las formas benignas de la anemia drepanocítica, ya que éstas no pueden identificarse a menos que se realicen estudios sistemáticos en una buena parte de la población. En términos generales, y con base en la poca experiencia clínica que se posee, al menos en Costa Rica, se puede asumir que la anemia drepanocítica muestra el mismo amplio espectro de severidad clínica que clásicamente se ha señalado en otros países. Así, observamos pacientes severamente afectados y Otros con manifestaciones benignas. En el Hospital San Juan de Dios, de la ciudad capital de Costa Rica, se hizo una revisión de los expedientes de 29 pacientes con anemia drepanocítica en un período comprendido entre 1967 y 1974 (55). La edad del primer ingreso varió entre los 13 y 45 años, con un promedio de 21 años, y procedían de zonas del país en donde se sabe que hay problema con la Hb S. Estos 29 pacientes fueron internados 114 veces, para un total de 2419 días, con un promedio de permanencia intra-hospitalaria de 21 días, lo que contrasta con el promedio general en ese hospital que era en aquel período de 11,5 días. Los problemas más comunes encontrados fueron: crisis dolorosas, úlceras maleolares, cuadros complejos de ictericia, alteraciones óseas, sintomatología pulmonar, infecciones variadas y cuadros sépticos.

Los síndromes drepanocíticos comprenden todos aquellos cuadros hereditarios en donde concurren la Hb S y otros genes anormales. La anemia drepanocítica es el síndrome patogénico por excelencia, en tanto el rasgo AS es virtualmente asintomático. Los siguientes son los síndromes drepanocíticos que a la fecha se han estudiado en Costa Rica:

Anemia drepanocítica clásica: $\alpha\alpha/\alpha\alpha$; $(\beta^S\beta^S)$ (5, 51)

Anemia drepanocítica + α -talasemia: $\alpha\alpha/\alpha^-$; $\beta^S\beta^S$ (45)

Hb S + α talasemia = $\alpha\alpha/\alpha^-$; β^A/β^S (45)

Hb S + α^0 talasemia = α^-/α^- ; β^A/β^S (45)

Hb S + β^0 talasemia = $\alpha\alpha/\alpha\alpha$; $\beta^S\beta^0$ -tal (31)

Hb S + β^+ talasemia = $\alpha\alpha/\alpha\alpha$; β^S/β^+ -tal (56)

Hb S + δ β talasemia = $\alpha\alpha/\alpha\alpha$; $\beta^S/(\delta\beta)$ "tal (22)

Hb S + Hb C = $\alpha\alpha/\alpha\alpha$; β^S/β^C (6)

Hb S + Hb Korle-Bu = $\alpha\alpha/\alpha\alpha$; $\beta^S\beta^{KB}$ (8)

Hb S + Hb G-Philadelphia + α -talasemia = $\alpha\alpha^{G-Ph}/\alpha\beta^S/\beta^A$ (38)

Desde 1978 se ha intentado identificar correctamente el genotipo hemoglobínico del paciente con síndrome drepanocítico, pues en ocasiones no se establece correctamente el diagnóstico por la falta de criterios analíticos y genéticos adecuados. Es conocido que el patrón electroforético de la Hb tipo S + F lo pueden presentar diversos síndromes drepanocíticos (β^S/β^S), enfermedad por Hb S y δ β^0 -tal (β^S/β^{tal}), enfermedad por Hb S y δ β -tal ($\beta^S/\delta\beta$), rasgo de Hb S y PHHbF tipo negro (β^S/PHHbF), anemia drepanocítica más rasgo de α -tal ($-\alpha/\alpha$; β^S/β^S anemia drepanocítica más gene alto de persistencia hereditaria de Hb F heterocelular (β^S/β^S ; $\delta \uparrow$) y rasgo de Hb S más hemoglobinas anormales de cadena α (por ejemplo, Hb G-Philadelphia) o de cadena β (por ejemplo, Hb KorleBu), (28,29).

Estos dos últimos ejemplos doble heterocigotos, ilustran la historia de dos pacientes de raza negra, actualmente de edad avanzada, a los cuales por muchos años se les diagnosticó como "drepanocíticos atípicos". Un examen analítico cuidadoso que incluya la electroforesis de la Hb a pH alcalino y ácido, una prueba de solubilidad cuantificada, las mediciones de las Hbs A₂ y F y la tinción de Hb F en frotis sanguíneos, en

CUADRO 4
FENOTIPOS DE β -TAL MENOR, Y DE β -TAL CON Hbs ANORMALES
DIAGNOSTICADOS EN COSTA RICA

Procedencia U Origen Étnico	Nº de Casos	Genotipo o Condición	Año / Cita
Caucásica	Varios	β - tal (rasgo)	1961 (Dr. Wintrobe) (53)
Mestizo	2	S/ β^+ - tal	1967 (56)
Hospitalaria	11	β - tal (rasgo)	1973 (57)
Caucasoide	9	$\delta \beta^0$ (rasgo)	1974 (20)
Mestizo	2	S/($\delta \beta^0$) - tal	1976 (22)
Negra	1	β - tal (rasgo) ($A_2 \uparrow$, $F \uparrow$)	1977 (27)
Mestizo	2	S/ β^0 - tal	1978 (31)
Niños Escolares	31/12.000	β - tal (rasgo)	1981 (34)
Itálico (Costa Rica)	2/64	β - tal (rasgo)	1982 (42)
Mestizo	5/1.000	β - tal (rasgo)	1985 (48)
Mestizo	2/1.000	$\delta \beta$ - tal (rasgo)	1985 (48)
Caucásica	4	β - tal severa con cuerpos de inclusión	1985 (Sáenz, G.F. et al)

unión de un estudio familiar, logra por lo general demostrar el verdadero y real genotipo de un paciente dado (29). El estudio hematológico y clínico de rutina en estos casos logra poner sobre aviso al clínico sobre la existencia de un trastorno afín a la clásica drepanocitosis: ayuda mucho el hecho de que la cifra de Hb sea mayor de 9.0 g/dl, que se demuestre microcitosis, que persista esplenomegalia en la edad adulta y que la sintomatología clínica sea ligera o moderada.

También es importante el nivel de reticulocitos y el porcentaje de drepanocitos irreversibles. Si bien factores ambientales, como temperatura y altitud, pueden aminorar el cuadro clínico de la drepanocitosis, los factores socio-económicos son de primera importancia, ya que una mejoría del cuadro clínico y de la esperanza de vida de los pacientes SS, dependería de un mejora-

miento del estándar general de vida. Un ejemplo de tal situación se puede observar al analizar la frecuencia de úlceras que se presentan en las piernas de los habitantes de Jamaica y Cuba, ya que en el primer país están presentes en el 75 por ciento de los adultos, en tanto que en Cuba lo es sólo en el 29 por ciento, y más tardíamente que en los pacientes jamaquinos (3). En Costa Rica hemos observado la enfermedad por Hb S y β - tal (tanto β^0 como β^+) presentándose cuadros clínicos variables, en ocasiones indistinguibles de la SS y, en otros, ligeros o moderados, indistintamente de si son β^0 β^+ - tal, por lo que el pronóstico no puede predecirse en base al patrón de Hb. También hemos constatado el usual y ligero cuadro clínico de la enfermedad por Hb S y C, pero a su vez la grave complicación ocular, con retinitis proliferativa y hemorragia del vítreo (41).

Las Talasemias

La primera evidencia sobre la presencia de beta talasemia (β — tal) en nuestro país se halla registrada en el libro de Hematología del célebre Dr. Wintrobe (53), quien personalmente estudió una familia costarricense de ascendencia española y escocesa. Es lógico pensar que los casos de talasemia encontrados en Costa Rica sean producto de la inmigración de diversos individuos de países en donde estos defectos hereditarios de la Hb son prevalentes o característicos. Se podría aceptar que nuestros aborígenes, al igual que los de otros países latinoamericanos, no poseen genes de talasemia y que los pocos reportes -fuera de Costa Rica- en que se ha citado su presencia sean producto de entrecruzamientos relativamente recientes, tal y como se ha explicado para la presencia de Hb S en dicha raza (11). Es dable pensar que estos padecimientos, al igual que las hemoglobinas anormales, se incrementarán en nuestros países por las mezclas étnicas, las cuales en tiempos pasados estuvieron limitadas o controladas por la segregación racial; sin embargo, en la época actual al romperse esas cadenas sociales y asimilada la etnodilución por las variadas y accesibles comunicaciones del tránsito humano, la situación podría variar ostensiblemente. En tanto que para las hemoglobinas anormales es posible determinar los lugares de su origen (marcadores antropológicos), en las enfermedades talasémicas se tiene el problema de su amplia distribución en las principales poblaciones ancestrales (3). Dada la marcada ascendencia española de nuestras poblaciones, la frecuencia de β — tal en España se puede citar como ejemplo, la cual se halla en el ámbito de 1,1, a 3,43 por ciento (4,14), en tanto que la α — tal parece ser mucho menos frecuente (17). También se encuentran amplias variaciones en la frecuencia de ambos trastornos talasémicos en África y en países mediterráneos. Por otra parte, es imposible la mayor parte de las veces establecer el origen étnico de un gene talasémico específico, ya que el fenotipo clínico de cada forma de talasemia es similar en todos los grupos étnicos (3). Así, por ejemplo, la β — tal, usualmente moderada en raza negra (β^+), en ocasiones muestra el mismo cuadro clínico que se observa en europeos. A nivel molecular se ha demostrado una gran heterogeneidad en cada tipo de talasemia, habiéndose demostrado diferentes lesiones genéticas en los diferentes grupos étnicos. El mapeo de genes ha demostrado variaciones individuales y poblaciones de cada variante de talasemia cuando se han estudiado en indi-

viduos de raza negra, oriental y caucásica. Siendo nuestra América tropical en gran medida una población híbrida, estos análisis genéticos darán mucha luz en futuros estudios antropológicos como también sobre la heterogeneidad fenotípica y genotípica de nuestro componente talasémico (3).

En la literatura nacional, el primer informe sobre la presencia de un gene de β — tal del tipo β^+ , en conjunción con la Hb S, lo brindaron Zomer y Rivera en 1967(56). Posteriormente, en 1973, Zomer y colaboradores (57) evidencia 11 casos de β — tal menor tipo Hb A₂ alta en una muestra hospitalaria seleccionada. En el Cuadro 4 se aprecian otros hallazgos en torno a los genes beta talasémicos.

Desde el punto de vista epidemiológico, es importante destacar la frecuencia de 0,25 por ciento de 13 tal menor en 12.000 niños escolares (34) (Cuadro 5).

CUADRO 5

TALASEMIA MENOR EN 12.000 ESCOLARES COSTARRICENSES (1981) (34)

Fenotipo	No.	%
β — Tal	20	0,17
δ β — Tal	8	0,07
β — Tal (A ₂ y F \uparrow)	3	0,03
α^o — Tal	1	0,01
TOTAL	32	0,28

En 1976, Sáenz y colaboradores (23) describen por primera vez la enfermedad de Cooley o β -tal mayor, en una niña caucásica de 4 años de edad, siendo sus padres poseedores del rasgo de β -tal tipo Hb A₂ alta. La connotación genotípica de la propositus fue β^+/β^+ por cuanto en sus hemolizados pudo cuantificarse un 25 por ciento de Hb A. Dos nuevas evidencias de este severo trastorno se aprecian en el Cuadro 6. Es claro que las talasemias son un grupo de desórdenes heterogéneos en los que existe un desbalance sintético entre las cadenas polipeptídicas de la globina, y son numerosos los puntos metabólicos en donde esa síntesis podría estar trastocada. Por lo tanto, la enfermedad talasémica no es un desorden único a nivel molecular. En las β — tal existe la mayor heterogeneidad, pudiendo ser clasificadas gruesa-

CUADRO 6
ENFERMEDAD DE COOLEY EN COSTA RICA

Procedencia u Origen Étnico	No. de Casos	Genotipo Factible	Año	Cita
Caucásica	1	Cooley (β^+)	1976	(23)
Mulato (Nicaragua)	1	Cooley (β^+)	1981	(39)
Caucásica	1	Cooley atenuado $\delta\beta^0/(\delta\beta)^0$	1984	(44)

mente en dos grupos: β^+ —tal en la cual hay una reducción de la síntesis de cadenas β , y β^0 —tal en donde no existe síntesis del todo. La evidencia presente indica que el defecto molecular de fondo en β^+ —tal, es una producción reducida del mARN, como producto de una anomalía en el proceso de transcripción del mismo o de la maduración del RNA nuclear. Dos tipos de β^+ —tal se pueden diferenciar: el mediterráneo más grave (con cerca de un 10 por ciento de cadenas β sintetizado), y el negro, β^{++} (con producción de por lo menos 50 por ciento de cadenas β).

La β^0 — tal es un desorden aún más heterogéneo a nivel molecular: puede no detectarse mARN en el citoplasma y en otros casos puede que sea anormal, inestable o inactivo, sea por defectos en la maduración del RNA nuclear o de su traducción. En todo caso en las β —tal clásicas los genes de globina β se hallan intactos, contrario de lo que acontece en la variedad (β) 0 y en las α —talasemias, en las cuales hay pérdida (delección) de genes. La distribución hematológica entre los tipos β^+ y β^0 — tal no puede lograrse con los métodos convencionales, a no ser dentro de un marco apropiado que incluya el estudio concomitante o asociado de una variante de la Hb A de cadenas β , o por estudios de síntesis de globina. En la literatura se ha señalado la existencia de genes silenciosos de β —tal. Se han citado al menos dos tipos: Uno, el silente, en el cual no se logra observar ninguna alteración hematológica y son normales los niveles de las Hbs A_2 y F, con una razón sintética β/α disminuida. El otro, en donde tampoco se encuentran cambios en las pequeñas fracciones A_2 y F, pero sí hay un estigma talasémico entrocítico, y una razón de síntesis β/α disminuida. Este tipo se ha denominado portador inactivo

(“quiet”) (53). Al menos para la variedad silenciosa, se cita en Grecia (54) la frecuencia de un caso por cada diez de los clásicos β —tal tipo Hb A_2 alta. En Costa Rica, hemos estudiado dos casos que perfectamente podrían corresponder a cada una de las variedades citadas, pero la imposibilidad de llevar a cabo síntesis de cadenas de globina ha impedido su definitiva caracterización.

El conocimiento sobre la presencia de α —talasemia en Costa Rica, no ha dejado de ser importante. La primera descripción en torno a genes de α —tal se encuentra en un reporte de Sáenz y colaboradores (26) en 1977, en el que utilizaron el marcador de la Hb Bart para detectar este tipo de talasemia en neonatos, obteniéndose un 2,4 por ciento en una población híbrida del Guanacaste (Nicoya) (Cuadro 7). Con el mismo propósito, Sáenz y colaboradores (36), en 1980, analizan sangre de cordón umbilical de niños caucásicos de la provincia de Cartago, demostrándose un 1,20 por ciento de positividad cuantificable de Hb Bart, correspondiendo prácticamente toda la muestra a α^+ tal (pérdida de uno de los genes) (Cuadro 7). Bajo esta misma premisa investigativa, en 1984 (43) vuelven los autores, con fines comparativos, a un estudio de hemoglobinopatías en el periodo neonatal, esta vez en recién nacidos de raza negra de la Provincia de Limón (Cuadro 7). En esta ocasión, se pudo evidenciar la alta frecuencia de α — tal en este grupo étnico al demostrarse un 23,2 por ciento de este trastorno, correspondiente a un 19,3 por ciento a la variedad α^+ —tal ($\alpha\alpha/—\alpha$) y un 3,9 por ciento al rasgo o gene severo, el cual genotípicamente en dicha raza corresponde al genoma $\alpha — /\alpha —$, distinto del genoma de $\alpha —$ globina que impera en sujetos orientales, que es $—/\alpha$. La alta frecuencia de α^+ — tal

CUADRO 7

CUADROS DE ALFA-TAL DIAGNOSTICADOS EN COSTA RICA

Origen Étnico	No. de muestras	% y/o Defecto encontrado	Año / Cita
Mestizo	13/538*	2,40 (α^+ y α^0)	1977 (26)
Mestizo	1/400	0,25 (AS/ α^0)	1979 (32)
Chino-Español	1	Enf por Hb H (α^+/α^0)	1979 (33)
Caucásico-Caucasoide	8/671*	1,20 (α^+ y α^0)	1980 (36)
Mestizo-Chino	2	Enf Por Hb H (α^+/α^0)	1981 (40)
Mestizo-Mulato	4/14 SS	Hb SS + α^+ - tal	1984 (45)
Mestizos	20/93 AS 2/93 AS	Hb AS + α^+ - tal Hb AS + α^0 - tal	1984 (45)
Chino-Europeo	1	Enf. por Hb H $\alpha^0/\alpha\alpha$ TH	1984 (49)
Negra	65/280*	3,9 (α^0) y 19,3 (α^+)	1984 (43)

(silenciosa) en raza negra es un hecho bien establecido en la literatura, luego de que la técnica de mapeo de genes logró demostrar la existencia duplicada de genes a en el haplotipo de la mayoría de las poblaciones mundiales. En cuanto al gene severo, rasgo, ó α^0 —tal, la frecuencia casi que se corresponde con la de la Hb C.

Al menos esa ha sido nuestra experiencia (43) y la de otros autores (9,10). La segunda vez que se mencionó en la literatura nacional la presencia de α 1 tal (32) fue en 1979 en relación con el informe de un rasgo de Hb S (AS) concomitantemente con α^0 — tal en un niño mestizo o híbrido de 9 años de edad. Luego de 1978, se suscitan tres publicaciones sobre la presencia de α —tal doble heterocigot o enfermedad por Hb H (Cuadro 7). En el primer reporte, de 1979, (33) se destaca a un propositus orientaloides de 7 años de edad, de padre caucásico y madre de raza china. En esta última y en un hijo restante pudo demostrarse el rasgo de α^0 —tal. En la segunda comunicación (40), se relata el hallazgo de enfermedad por Hb H (talasemia intermedia) en una niña de 3 años de edad, de padre nicaraguense con rasgos orientaloides, y madre costarricense híbrida, oriunda del Guanacaste, de abuelo paterno fenotípicamente asiático. Se demostró en

ella el rasgo de α^0 — tal. Otro hijo del matrimonio también poseía el mismo trastorno hemoglobinopático de α —tal (— —/ α). Finalmente, el tercer caso de enfermedad talasémica importante (49), se pudo demostrar en un estudiante panameño que radicaba en nuestro país, de fenotipo orientaloides, de madre caucasoide y padre oriental. Analíticamente, el padre resultó ser portador del rasgo ó α^0 — tal, posiblemente con el haplotipo clásico de los orientales(— —/ $\alpha\alpha$).

Debe aceptarse que la frecuencia de α —tal en Costa Rica es el resultado de una población híbrida, mediando por lo tanto la influencia caucásica (europea) como la negra (africana) y la asiática (en especial de la china continental).

Con el deseo de dar una imagen cuantitativa de los problemas hereditarios de la Hb en nuestra población de raza negra, observamos en el Cuadro 8 la variedad de hemoglobinopatías que pudimos demostrar en recién nacidos de esa raza, con un total de 35 por ciento. Si a esta cifra se suman un 5,4 por ciento de deficiencia de la G6PD, se obtiene aproximadamente un 40 por ciento de trastornos hereditarios, los cuales son de aproximadamente un 10 por ciento en población mestiza del Guanacaste (26) y de menos del 1 por ciento en población caucásica del Valle Central (36).

CUADRO 8

HEMOGLOBINOPATÍAS EN 280 RECIÉN NACIDOS DE RAZA NEGRA (43)

Patrón Hb	Genotipo Adulto	No.	%	Haplotipo Presuntivo de α - Talasemia								
FA	AA	182	65,0	NORMAL								
FA-BART	AA(+ α TAL)	65	23,2	<table style="border: none;"> <tr> <td style="border: none;">{</td> <td style="border: none;">3,9</td> <td style="border: none;">—</td> <td style="border: none;">α^0</td> </tr> <tr> <td style="border: none;">{</td> <td style="border: none;">19,3</td> <td style="border: none;">—</td> <td style="border: none;">α^+</td> </tr> </table>	{	3,9	—	α^0	{	19,3	—	α^+
{	3,9	—	α^0									
{	19,3	—	α^+									
FA-S	AS	17	6,1									
FA-C	AC	10	3,6									
FS	SS	4	1,4									
FSC	SC	2	0,7									

TOTAL HBPTIAS = 35%

CUADRO 9

FENOTIPOS DE PHHbF DIAGNÓSTICADOS EN COSTA RICA

Procedencia U Origen Étnico	No. de Casos	Fenotipo o Condición	Año / Cita
Universitarios	2/1.500	Tipo griego	1974 (20)
Mestizo	5/1.702	Tipo negro	1975 (21)
Mestizo	2/1.000	Negro	1985 (48)

Finalmente, hacemos referencia de los hallazgos en el país de la persistencia hereditaria de la Hb F en Costa Rica (Cuadro 9), un trastorno inocuo, genético y molecularmente muy interesante, e íntimamente relacionado con los diversos genotipos de beta-talasemia.

ABSTRACT

Historical, cultural and epidemiological aspects of hemoglobinopathies in Costa Rica are reviewed, and these hereditary problems are analyzed in the context of this country's heterogeneous population. Medical and social impacts of HbS are made evident, in racial groups of African origin, as well as those of alpha thalassemia in oriental

subjects.

As presented in this article, these constitute a very real public health problem in Costa Rica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Aguilar, E. & Piedra, A. Un caso de drepanocitemia en una mujer costarricense. *Rev. Méd. Costa Rica* 1945; 139:560-562.
2. Arends, T. *Hemoglobinopathies and enzyme deficiencies in Latin American populations*. Charles C. Thomas, Publisher. Chapter 16, 1971; 509-559.
3. Colombo, B. & Martínez, G. Hemoglobinopathies, part 2: Tropical America. In: *Clinics in Haematology* 1981; 730-756.
4. Cotrina de Luna, J. L., Llorente, P., Villanueva, F., Rico, J., & Peña, A. Hemoglobinopatías en la Provincia de Granada. *Rev. Clin. Española*. 1980; 157:373-377.

5. Elizondo, J. Anemia de células falciformes. Reporte de un caso de priapismo por drepanocitosis. Estudio de una familia costarricense. Comunicación al IX Congreso Centroamericano de Medicina (Costa Rica). 1961; 162-171.
6. Elizondo, J. & Solano, L. Hemoglobinopatías SC. *Acta Méd. Cost.* 1965; 8:15-19.
7. Elizondo, J. & Zomer, M. Hemoglobinas anormales en la población asegurada costarricense. *Acta Méd. Cost.* 1970; 13:249-254.
8. Elizondo, J., Sáenz, G.F., Alvarado, M.A. & Ramón, M. Hallazgo de la Hemoglobina Korle -Bu (alpha₂-beta₂ 75 aspn) en Costa Rica. *Sangre.* 1976; 1:54-59.
9. Higgs, D.R.; Pressley, L.; Clegg, J.B.; Weatherall, D.J.; Serjeant, G.R. "Alpha thalassaemia in black populations". *Johns Hosp. Med. J.* 1980; 146:300-304.
10. Higgs, D.R.; Lamb, J.; Aldridge, B.E.: Inadequacy of Hb Bart's as an indicator of alpha-thalassaemia". *Br. J. Haematol.* 1982; 51 :117-121.
11. Livingstone, F.B. *Abnormal hemoglobins in human populations.* Aldine Publishers, Chicago. 1967; 122-135.
12. Meléndez, C. & Duncan, Q. *El negro en Costa Rica* 3a. Ed. 1972; 13-48, 61-93.
13. Meléndez, C. *Historia de Costa Rica* 3ra. Ed. Editorial Universidad Estatal a Distancia. 1981; 39-48, 60-79.
14. Pellicer, A. & Casado, A. Frequencies of thalassaemia and G-6-PD deficiency in five provinces in Spain. *Am. J. Hum. Genet.* 1970; 22:298-302.
15. Rivera, A. & Sáenz, G.F. Datos numéricos y estadísticos mínimos sobre la incidencia de hemoglobinas anormales en Costa Rica. *Rev. Méd. Hosp. Nal. Niños.* 1968;2:95-102.
16. Rodríguez, E. *Biografía de Costa Rica*, 1a. Ed. Editorial Costa Rica. 1980; 13-21.
17. Rozman, C., Capdevila, J., Woessner, S. & Martí, I. Hemoglobinopatía H en una familia española. *Rev. Clin. Española.* 1966; 103:373-378.
18. Sáenz, G.F., Arroyo, G., Jiménez, J., Gutiérrez, A., Barrenechea, M., Brilla, E. & Valenciano, E. Investigación de hemoglobinas anormales en población de raza negra costarricense. *Rev. Biol. Trop.* 1971; 19:251-260.
19. Sáenz, G.F., Alvarado, M.A., Atmetlla, F., Arroyo, G., Jiménez, R. & Valenciano, E. Investigación de hemoglobinas anormales en población costarricense del Guanacaste. *Acta Méd. Cost.* 1973; 16:147-152.
20. Sáenz, G.F., Alvarado, M.A., & Arroyo, G. F (Delta-Beta) talasemia en Costa Rica. *Acta Méd. Cost.* 1974; 1:63-70.
21. Sáenz, G.F., Alvarado, M.A., & Arroyo, G. F(Delta-Beta) talasemia en Costa Rica. *Acta Méd. Cost.* 1974; 1:63-70.
22. Sáenz, G.F., Sánchez, G. & Monge B. Síndromes drepanocíticos en Costa Rica. IV. Hemoglobina S/beta-delta talasemia (S/F-Talasemia). *Acta Méd. Cost.* 1976; 4:3-11.
23. Sáenz, G.F., Monge, B., Arroyo, G. & Alvarado, M.A. Enfermedad de Cooley (Beta' talasemia mayor) en Costa Rica. *Sangre* 1976; 1:117-122.
24. Sáenz, G.F., Alvarado, Ma. de los A., Elizondo, J., Arroyo, G., Atmetlla, F. y cols. Chemical characterization of a new haemoglobin variant. Haemoglobin J Cubujuqui (alpha₂ 141 (HC3) Arg-Ser beta₂). *Biochim. Biophys. Acta.* 1977; 494:48-51.
25. Sáenz, G.F., Elizondo, J., Colombo, B., Alvarado, Ma. de los A., Arroyo, G. & Atmetlla, F. Hallazgo de la Hemoglobina E (B.eta²⁶ glu-lis) en Costa Rica. *Sangre* 1977; 5:652-659.
26. Sáenz, G.F., Alvarado, M., Alfaro, E., Barrenechea, M., Jiménez, J. & Montero, A.G. Diagnóstico neonatal de hemoglobinopatías. *Sangre.* 1977; 22:339-344.
27. Sáenz, G.F., Elizondo, J., Arroyo, G., Montero, G. & Jiménez, J. Talasemia A₂F en raza negra costarricense. A propósito de un caso. *Acta Méd. Cost.* 1977; 4:373-377.
28. Sáenz, 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* 1978; 23:358-363.
29. Sáenz, G.F., Alvarado, M., Elizondo, J., Arroyo, G., Almetlla, F., Jiménez, J., Montero, G., Chaves, R., Valenciano, E. & Jiménez, R. Hemoglobinopatías y trastornos afines. II. Presentación de la metodología preconizada. *Sangre.* 1978; 23:489-494.
30. Sáenz, G.F., Alvarado, Ma. de los A., Arroyo, G., Alfaro, E., Montero, A.G. & Jiménez, J. Hemoglobin Suresnes in a Costa Rican woman of Spanish-indian ancestry. *Haemoglobin.* 1978; 4:383-386.
31. Sáenz, G.F., Elizondo, J., & Páez, C.A. Hallazgo del gene beta⁰-talasémico (supresor) en Costa Rica. V. Síndrome de heterocigosis doble S/beta₀-talasémico (supresor) en Costa Rica. V. Síndrome de heterocigosis doble S/beta⁰-tal. *Sangre* 1978; 2:196-202.
32. Sáenz, G.F., Elizondo, J., Arroyo, G., Jiménez, J. & Montero, A.G. Síndromes drepanocíticos en Costa Rica. VI. Síndrome de heterocigosis doble S/alfa-talasemia. *Sangre.* 1979; 24:205-209.
33. Sáenz, G.F., Jiménez, J. & Mora, L. Enfermedad por Hemoglobina H en Costa Rica. *Sangre.* 1979; 3:333-341.
34. Sáenz, G.F., Elizondo, J., Arroyo, G., Valenciano, E., Rojas, L.F., Jiménez, J., Montero, A.G. & Sánchez, J.E. Hemoglobinopatías en 12.000 escolares. *Acta Méd. Cost.* 1980; 23:39-48.
35. Sáenz, G.F., Elizondo, J., Arroyo, G., Jiménez, J. & Montero, A.G. Finding of the Hemoglobin New York in Costa Rica. *Hemoglobin* 1980; 1:101 -105.
36. Sáenz, G.F., Blanco, E., Jiménez, J., Montero, A.G., Valenciano, E., Arroyo, G., & Sánchez, J.E. Diagnóstico neonatal de alfa-talasemia en población caucásica. *Rev. Cost. Cienc. Méd.* 1980; 2:97-102.
37. Sáenz, G.F., Elizondo, J., Arroyo, G., Jiménez, J., Montero, A.G. & Valenciano, E. Diagnóstico de hemoglobinopatías y trastornos afines. Enfoque poblacional del problema. *Bol. Of. Sanit. Panam.* 1981; 2:127-133.
38. Sáenz, G.F., Elizondo, J., Arroyo, G., Valenciano, E., Jiménez, J., Montero, A.G., Sánchez, E. & Grant, S. Hallazgo de la Hemoglobina G-Philadelphia (alfa 68 (E 17) Asn-Lis) en Costa Rica. Consideraciones bioquímico-genéticas. *Sangre.* 1981; 2:224-230.

39. Sáenz, G.F., Navarrete, M., Mora, L., Jiménez, J., Montero, A.G. & Arroyo, G. Beta talasemia mayor (Enfermedad de Cooley). Consideraciones sobre biología molecular y estudio de una nueva familia. *Acta Méd. Cost.* 1981; 2:143-149.
40. Sáenz, G.F., Briceño, J., Montero, A.G., Jiménez, J. & Chaves, M. Enfermedad por Hemoglobina H. Estudio de una nueva familia. *Acta Méd. Cost.* 1981; 2:151-160.
41. Sáenz, G.F., Ramírez, V. & Chaves, M. Enfermedad por hemoglobina SC y patología ocular. A propósito de un caso. *Acta Méd. Cost.* 1982; 3:249-254.
42. Sáenz, G.F., Chaves, M., Arroyo, G., Valenciano, E., Jiménez, J., Montero, A.G., Sánchez, J.E., Vega, C. & Contreras, P. Escrutinio de hemoglobinopatías y G6PD en una población italiana radicada en Costa Rica. *Rev. Cost. Cienc. méd.* 1982; 2:185-189.
43. Sáenz, G.F., Chaves, M.; Grant, S.; Barrenechea, M.; Arroyo, G.; Valenciano, E.; Jiménez, J.; Montero, A.G. Hemoglobinas anormales, alfa talasemia y deficiencia de la G6PD eritrocítica en recién nacidos de raza negra. *Sangre.* 1984; 29:861-867.
44. Sáenz, G.F., Carrillo, J.M., Mora, L., Chaves, M., Rojas, L.G., Jiménez, R., Jiménez, J. & Montero, A.G. Beta talasemia intermedia de genotipo β^0 (β)⁰. Reporte de un caso. *Sangre.* 1984; 29:467-472.
45. Sáenz, G.F., Chaves, M., Castro, E., Ramón, M., Barboza, M., Jiménez, J., Montero, A.G., Arroyo, G. & Valenciano, E. Síndromes drepanocíticos en población de la provincia de Puntarenas. *Acta Méd. Cost.*, 1984; 27:179-182.
46. Sáenz, G.F., Altafulla, M.; Sancho, G.; Salgado, M. Hemoglobinas anormales y enfermedades talasémicas en Centroamérica y Panamá. Situación actual. *Bol. Of. San. Pan.* 1986; 27:179-182.
47. Sáenz, R.I., Sáenz, G.F., Muñoz, C. & Chaves, M. Enfermedad homocigótica por Hb C. Primer reporte nacional *Rev. Méd. Hosp. Nal. Niños*; 1985; en prensa.
48. Sáenz, G.F., Chaves, M., Briceño, J., Quintana, E., Arroyo, G., Valenciano, E., Montero, A.G. y Jiménez, J. Polimorfismo de la hemoglobina y de la G-6-PD eritrocítica en población preescolar, de Santa Cruz, Guanacaste. *Rev. Cost. Cienc. Méd.*, 1986; en prensa.
49. Sáenz, G.F., Castillo, M. & Salazar, L. Talasemia intermedia. A propósito de un caso de alfa talasemia tipo enfermedad por Hb H. *Acta Méd. Cost.* 1986; en prensa.
50. Schneider, R.G., Alperin, J.B. & Lehmann, H. Sickling test. Pitfalls in performance and interpretation. *JAMA.* 1967; 202:117-122.
51. Solano, L., Cabezas, M. & Elizondo, L. Estudio sobre drepanocitosis y hemoglobina "S" en Santa Cruz de Guanacaste. *Acta Méd. Cost.* 1966; 9:59-63.
52. Solano, L. & Mainieri, F. Estudio sobre drepanocitosis y hemoglobina S en Liberia, Guanacaste. *Acta Méd. Cost.* 1967; 10:175-178.
53. Wintrobe, M.M. *Hematología Clínica* 2º tomo., 4ta. edición, Inter-Médica, Buenos Aires. 1961; 708.
54. White, J.M. The Haemoglobinopathies. Chap. 6 In: *Post-graduate Haematology* (Ed. hoffbrand, A.V. & Lewis, S.M.), 2nd. edit., William Heinemann Medical Books Ltd., London, 1981; 190-228.
55. Zomer, M. Anemia drepanocítica. Experiencia en el Hospital San Juan de Dios (1967-1974). Trabajo presentado al Colegio de Médicos y Cirujanos para su incorporación como especialista en Hematología. San José, Costa Rica 1974.
56. Zomer, M. & Rivera, A. Primer caso de Hemoglobinopatía S-talasemia en Costa Rica. *Acta Méd. Cost.* 1967; 19:71-75.
57. Zomer M., Elizondo, J. & Quesada, E. Análisis de 11 casos de Beta talasemia en Costa Rica. *Acta Méd. Cost.* 1973; 2:129-133.