

Escrutinio de fragilidad osmótica de los hematíes en la detección de B Talasemia Minor en población aparentemente sana

RAFAEL LLUNA REIG *

NURIA CRESPO SABADELL **

RESUMEN

Se ha ensayado la mayor resistencia osmótica de los hematíes, como punto de partida de escrutinio de B talasemia minor en una gran masa de población sana procedente de toda España (29.489 Reclutas) y en un medio no hospitalario y, por tanto, falto de material y con personal no especialista.

Se detectaron 119 casos de aumento de resistencia osmótica mediante la prueba de un solo tubo, y las muestras de sangre correspondientes fueron remitidas a nuestro Hospital Militar Regional de Barcelona. Se comprobó la existencia de 44 casos de B talasemia minor con VCM menor que 75fL, lo que representa 1,49 ‰ de la población estudiada.

Se establecen los parámetros analíticos significativos, incidencia de los cambios demográficos y conclusiones respecto a una posible labor en la Selección del Contingente y Medicina Preventiva de esta anomalía genética, que puede afectar en estos momentos a más de 50.000 españoles.

SUMMARY

We have found the greatest osmotic of red cells, as a starting point, when investigating B Thalassemina Minor amongst a large volume of helathy population from all over Spain (29.489 Recruits), in a non-hospital situation where there was a lack of materials and specialized staff.

119 cases of osmotic resistance were detected by means of a single saline test tube test and the corresponding blood samples were sent to our Regional Military Hospital in Barcelona.

We have observed the existence of 44 cases of B Thalassemia Minor With VCM 75 fL, which reprints 1,49 ‰ of the group studied.

The analytic parameters of the group studied are established, the incidence of demographic changes and the conclusions in respect of a posible task in the Selection of Recruits and the preventitive action to be taken concerning the genetic anomaly which may affect, ar the moment, more than 50.000 spaniards.

INTRODUCCION

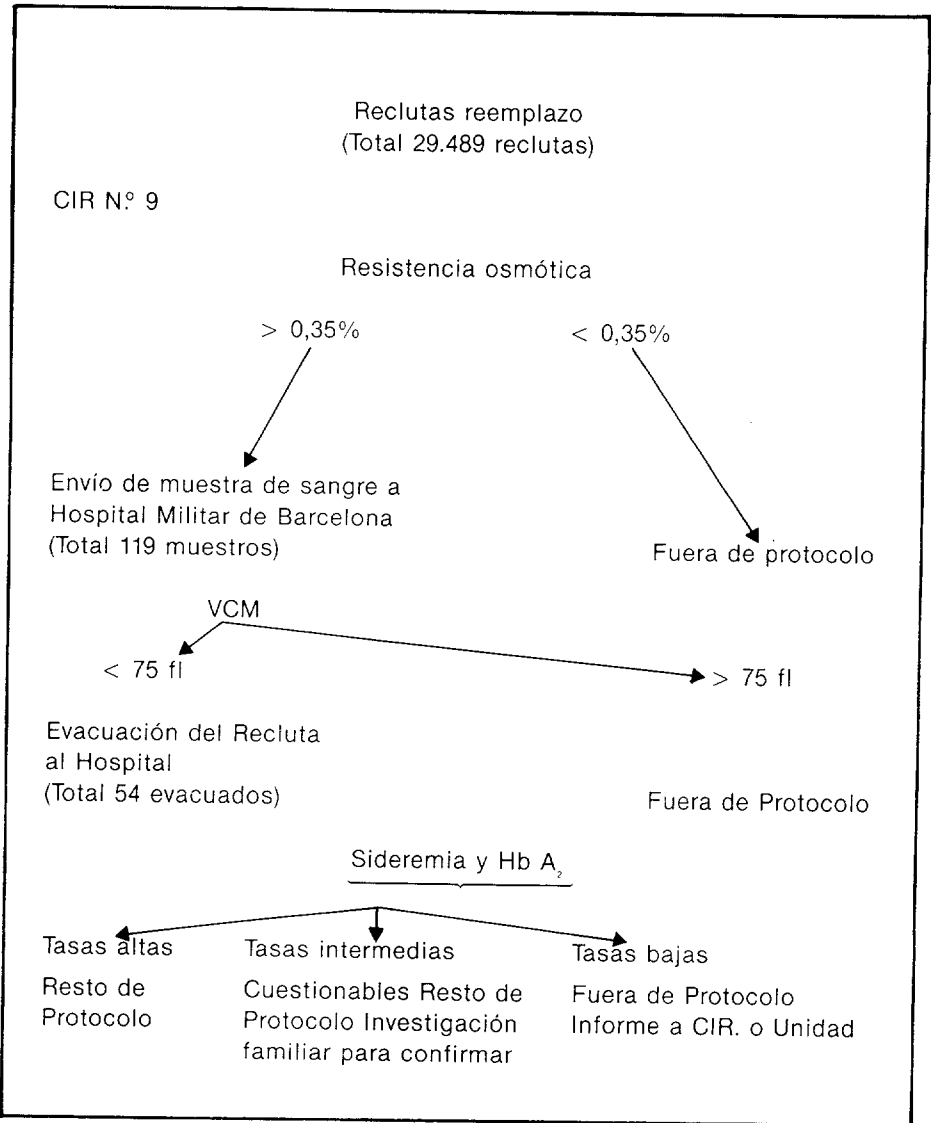
Son ya varios los trabajos en nuestro país (3, 4, 13) de escrutinio de microcitosis o B talasemia minor. Pero en parte se han basado en una población que

AGRADECIMIENTO

A todos aquellos que colaboraron día a día en este trabajo, los A.T.S. de Hematología del Hospital Militar de Barcelona: Paquita Martín-Caro, Antonia Cano y Quica Barón, personal del Laboratorio de Análisis Clínicos y personal Sanitario del C.I.R. 9 de San Clemente de Sasebas. A todos ellos queremos agradecer además de su labor, el interés mostrado. Ello ha servido para cooperar a preservar la salud de nuestros Reclutas y abrir una posible vía para el futuro. Asimismo, al Capitán Médico D. Francisco Hervás Maldonado, por su cooperación en el análisis estadístico y al Servicio de Hematología del Hospital de la Santa Cruz y de San Pablo de Barcelona por la colaboración prestada.

* Comandante Médico Jefe del Servicio de Hematología del Hospital Militar de Barcelona
 ** Hematólogo del Hospital Comarcal de Mataró (Barcelona).

ESQUEMA DEL ESCRUTINIO DE B. TALASEMIA MINOR BASADO EN LA FRAGILIDAD OSMOTICA DE LOS HEMATIES COMO PUNTO DE PARTIDA



CUADRO Nº 1

DESVIACIONES SIGNIFICATIVAS

Prueba de comparación de una muestra grande con media X a una Población media m y de varianzas σ^2

$$Z = \frac{x - m}{\sqrt{\sigma^2/n}}$$

Hematies	Z = 19,2	P < 0,001
Hemoglobina	Z = 142	P * 0,001
Hematocrito	Z = 29,9	P < 0,001
VCM	Z = -178	P < 0,001
HCM	Z = -61,66	P < 0,001
CHCM	Z = -10,48	P < 0,001
HB A ₂	Z = 7,8	P < 0,001
Reticulocitos	Z = 6,9	P < 0,001
Sideremia	Z = 2,8	P < 0,01
Transferrina	Z = 15,742	P < 0,001
Bilurrubina T	Z = 4,5	P < 0,001
Bilurrubina D	Z = 10,3	P < 0,001

CUADRO Nº 2

acude a un hospital por distintas razones y, por tanto, no es una población sana.

Ello nos movió a realizar este escrutinio en personal aparentemente sano y sin relación con el Hospital, por lo que

pensamos en el C.I.R. 9 de San Clemente de Sasebas, en razón al número de hombres procedentes de toda España,

PARAMETROS ESTUDIADOS EN LOS GRUPOS DE ENFERMOS Y CONTROL, INDICANDO LOS VALORES DE LA MEDIA Y DESVIACION STANDARD

	X10 ^{9/l}	X10 ^{12/l}	ENFERMOS							U.S.I.	U.S.I.	U.S.I.	U.S.I.
	LEUCOCITOS	HEMATIES	Hb g/100 ml.	Hto. %	VCM. 1	HCM. pg	CHCM	Hb %A ₂	Ret. %	Sid.	Tf.	Bil.T.	Bil.D.
X	7,04	6,17	13,1	41,5	68	21,3	31,6	4,88	18	20,3	22,3	13,2	5,38
σn	2,14	0,39	0,88	2,72	2,43	1,07	1,30	2,05	7,91	4,41	7,56	6,28	3,79
GRUPO CONTROL													
X	7,09	5,02	15,6	46,5	92,5	31,3	33,7	2,52	8,25	19,1	38,2	9,11	2,01
σn	1,45	0,30	0,78	2,46	3,53	1,36	0,63	0,72	3,26	6,44	6,68	4,12	1,47

CUADRO Nº 3

Escrutinio de fragilidad esmótica de los hematíes en la detección de B talasemia menor en población aparentemente sana

que pasan por el mismo y al gran entrenamiento de su personal sanitario, al realizar continuamente exploraciones, vacunaciones, etc., de tipo masivo.

Si bien su personal sanitario está muy entrenado, evidentemente en un C.I.R. se carece de contadores electrónicos que detecten la microcitosis, parámetro aceptado como uno de los principales indicadores de esta anomalía, por lo que tuvimos que acudir a otro dato, también considerado capital en esta enfermedad y que guarda relación con la microcitosis: el aumento de la resistencia osmótica de los hematíes (6, 5, 8, 11).

Esta prueba realizada en su modalidad de un solo tubo (8, 14) ha demostrado ser perfectamente accesible a un personal sanitario no especializado, que incluso preparaba el reactivo y por los resultados obtenidos, ha puesto de manifiesto su dedicación.

MATERIAL Y METODOS

Desde abril de 1982 a marzo de 1984 se practicó la prueba de fragilidad osmótica en un solo tubo a 29.489 Reclutas procedentes de todas las provincias de España, en el C.I.R. 9 de San Clemente de Sasebas.

Prueba de fragilidad osmótica en un solo tubo (8) (14). Solución stock de Cl-Na tamponada:

ClNa.....	90 gr.
PO ₄ HNa ₂	13,65 gr.
PO ₄ H ₂ Na H ₂ O...	2,43 gr.
H ₂ O destilada csp	1.000 ml.

Solución de ClNa al 0,35%:

Solución stock..	35 ml.
H ₂ O.....	965 ml.

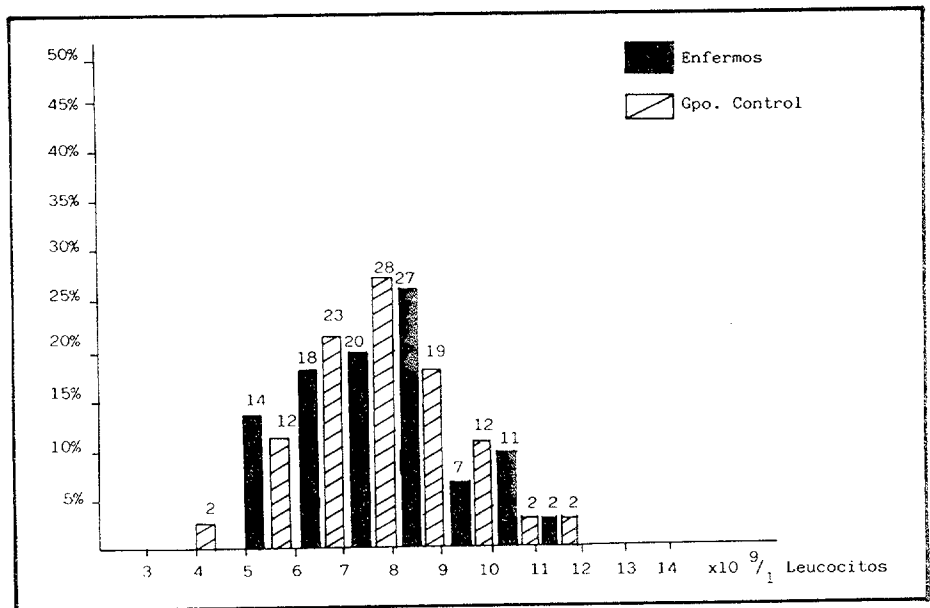


FIGURA 1

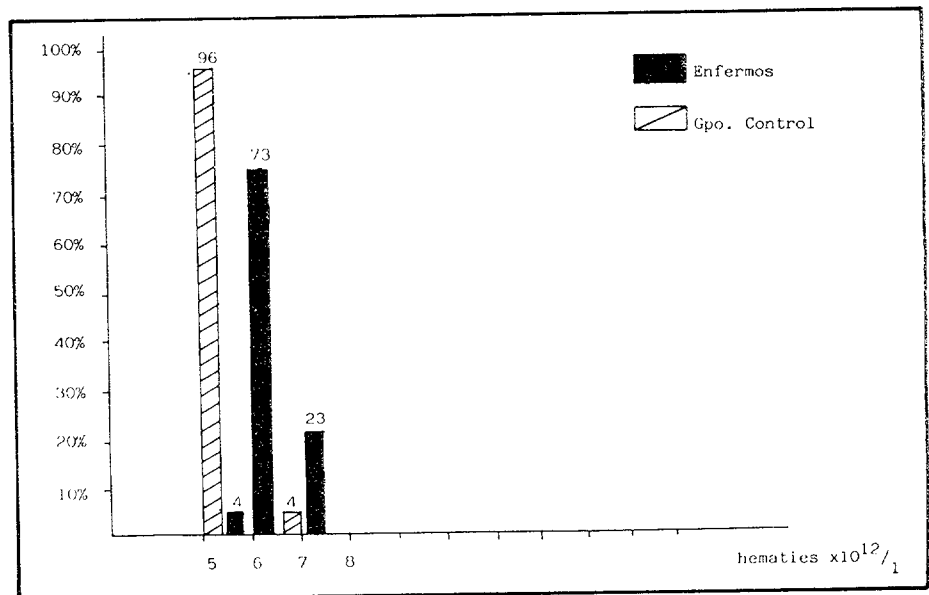


FIGURA 2

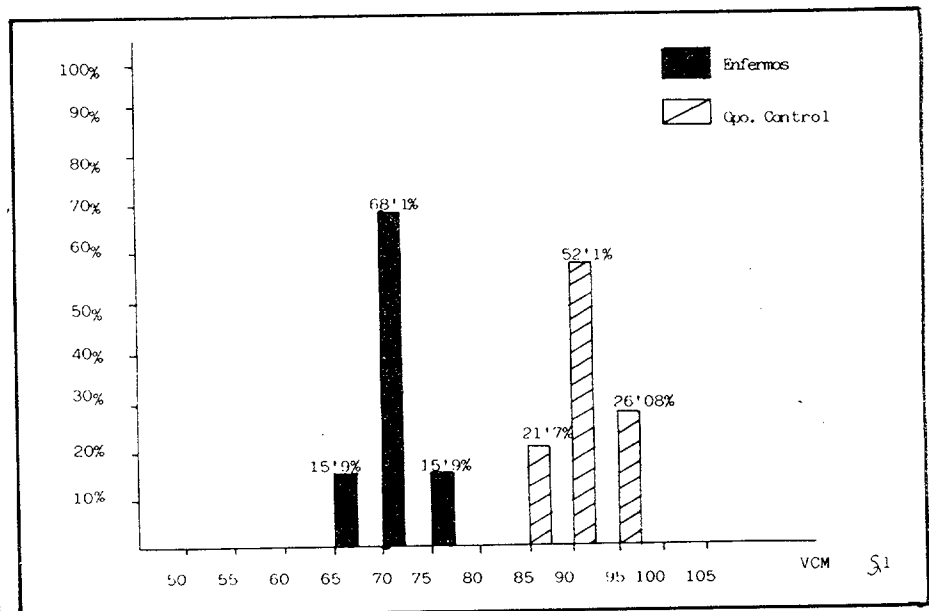


FIGURA 3

Método: a 5 ml. de la solución de CINA al 0,35%, añadir una gota de sangre total anticoagulada.

Mezclar y dejar 30-60 minutos a temperatura ambiente. Se observa entonces la transparencia de la Solución, la cual es indicadora de hemolisis en un 90-99% por una fragilidad osmótica normal.

Si permanece turbia, translúcida, debido a los hematíes en suspensión que no se han hemolizado: es por una resistencia osmótica de los hematíes aumentada.

En este último caso, las muestras de sangre, con anticoagulante Edta dipotásico, eran remitidas desde el C.I.R. 9 a nuestro Hospital Regional para pasar a protocolo (Cuadro I).

Una vez en el hospital, esas muestras se pasaban por el Coulter S a fin de determinar fundamentalmente si el Volumen Corpuscular Medio (VCM) era inferior o superior a 75 fL, nivel arbitrario que fijamos previamente para limitar las evacuaciones de personal por los trastornos que ello ocasionaría y conseguir el mayor rendimiento. Cuando el VCM era menor que 75 fL se consideraba dentro de protocolo y solicitábamos del C.I.R. se nos remitiera al interesado a fin de explorarlo.

En la exploración ulterior se determinaba la sideremia y electroforesis de hemoglobina y/o cromatografía en columna (8, 10).

Los casos de microcitosis con distinta patología informábamos al C.I.R. para su vigilancia y tratamiento.

Los casos con sideremia normal o alta, además una electroforesis o cromatografía patológica o sugestiva, se le practicaba resto de pruebas y exploraciones del Cuadro III.

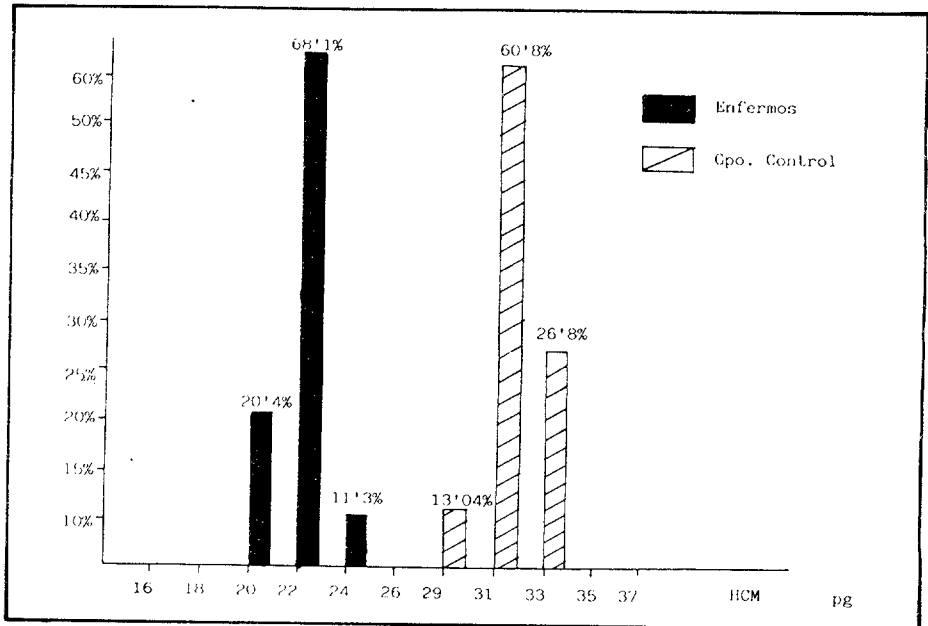


FIGURA 4

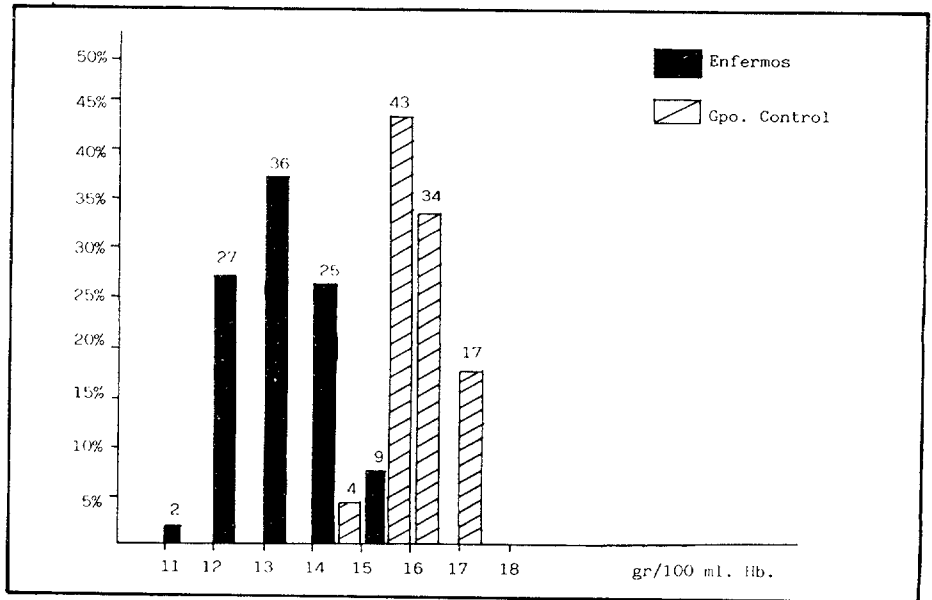


FIGURA 5

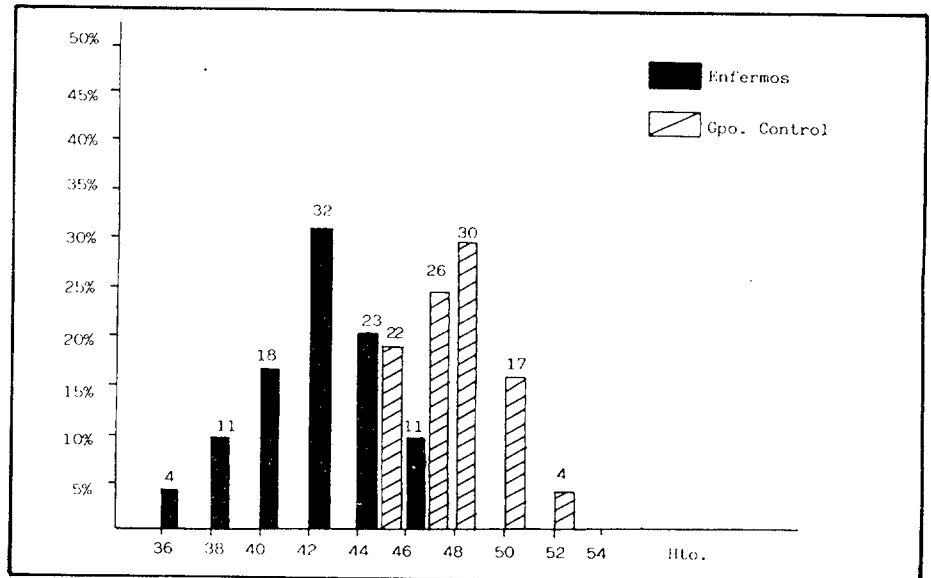


FIGURA 6

Escrutinio de fragilidad esmótica de los hematíes en la detección de B talasemia menor en población aparentemente sana

En los pocos casos muy dudosos, se acudió a estudiar a los familiares si eran de nuestra Región o bien si eran de distinta Región se les informaba para que acudieran al hospital o residencia que le correspondiere, rogándoles su colaboración con lo que conseguimos acabar de etiquetar al Recluta al descubrirse la rama familiar afecta.

En cuanto al grupo control, se hizo en 100 voluntarios sanos, unos para donar sangre, otros que acudían a la revisión previa del voluntariado al Servicio Militar.

RESULTADOS

Se examinaron 29.489 Reclutas.

De ellos, 116 resultaron tener aumento de la resistencia osmótica.

De los 116, 44 eran portadores de gen β talasémico con VCM menor que 75 fL.

El resto, quedaron fuera de protocolo por padecer otra patología (A. ferrúpica, perniciosiforme, etc., o simplemente no se pudo evidenciar otras anomalías. Tres eran talasémicos con VCM superior a 75 fL.

De los 44 portadores se hizo propuesta de exclusión a 11 por presentar anemia y en algún caso, por tener un incremento muy evidente de la eritropoyesis, a veces encubierto por sus cifras periféricas, pero manifiesta en la intensa reticulocitosis.

DISCUSION Y CONCLUSIONES

De estos datos podemos sacar ya dos conclusiones:

1. Los 44 afectados de B Talasemia con VCM menor que 75, representan

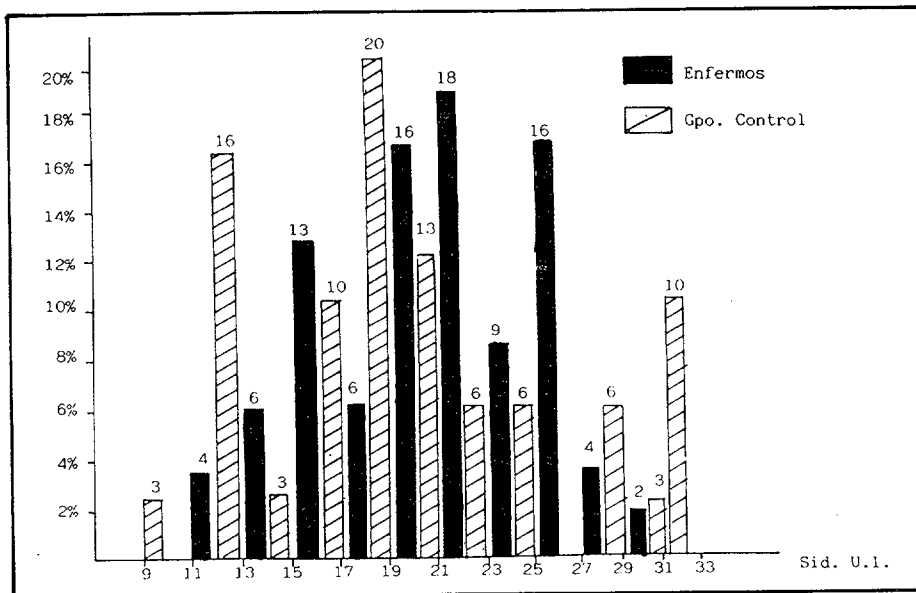


FIGURA 7

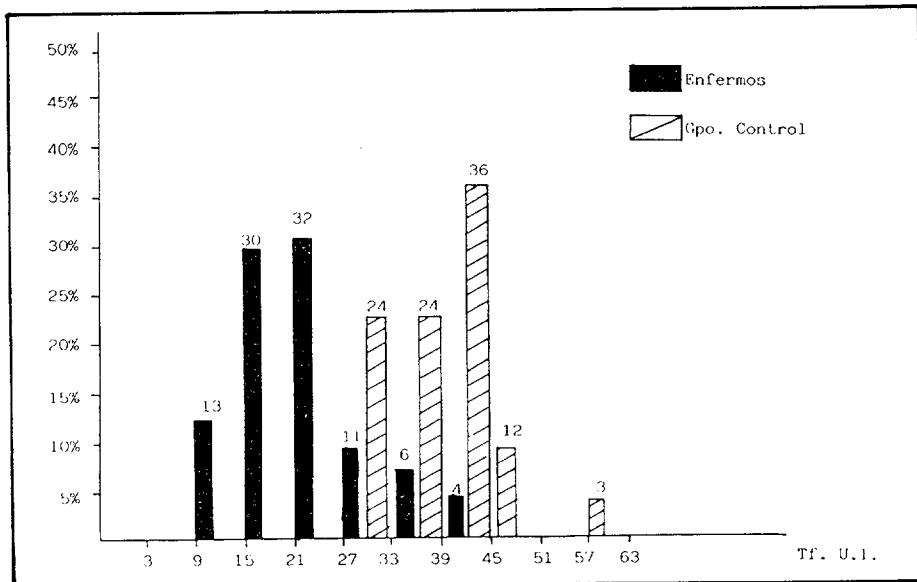


FIGURA 8

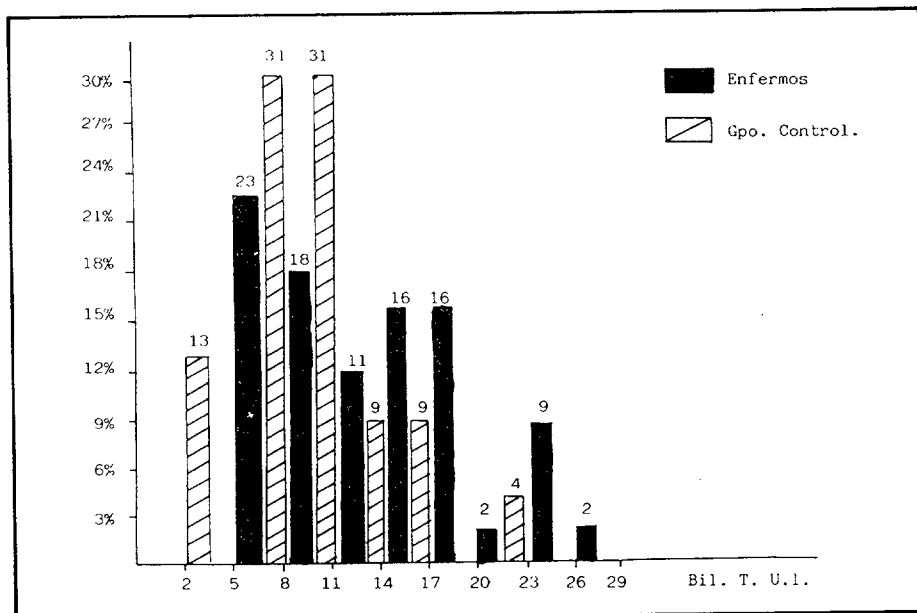


FIGURA 9

el 1,49 ‰ de los 29.489 Reclutas, lo que supone por extrapolación que actualmente pueden estar afectados de esta anomalía genética más de 50.000 españoles.

2. Los 44 afectados representan 38% de positividad de las muestras remitidas por tener un aumento de resistencia osmótica. Por lo que cabe felicitar al personal sanitario del C.I.R. que obtuvo este resultado con muy escasos medios materiales.

De la comparación de la distribución de los padres y abuelos con los Reclutas, vemos las consecuencias de algunos cambios demográficos con afluencia a las grandes Capitales, Madrid y Barcelona. V. figuras 14, 15, 16 y 17.

Aparentemente también sorprende las diferencias estadísticas con la provincia de Cádiz, respecto a los porcentajes obtenidos en otros trabajos (3,4) un 75% y en el estudio realizado por nosotros, en el que no apareció ningún caso en los 621 Reclutas estudiados de esa provincia. Se podría explicar por dos razones. 1) Ese escrutinio fue efectuado en su inmensa mayoría en personal que acudían a un Hospital y sus familiares. 2) Precisamente ese trabajo pudo representar una criba en este aspecto, en el reclutamiento de mozos de esa Provincia.

En lo referente a los distintos parámetros analíticos, obtuvimos cifras significativas en comparación al grupo control: en recuento de hematíes, hemoglobina total, hemoglobina A2, hematocrito, VCM, HCM, CCMH, siderencia, transferrina, reticulocitos, bilirrubina (V. Cuadro II y III).

En los diagramas (figuras 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 y 13) vemos más evidentes estas diferencias significativas.

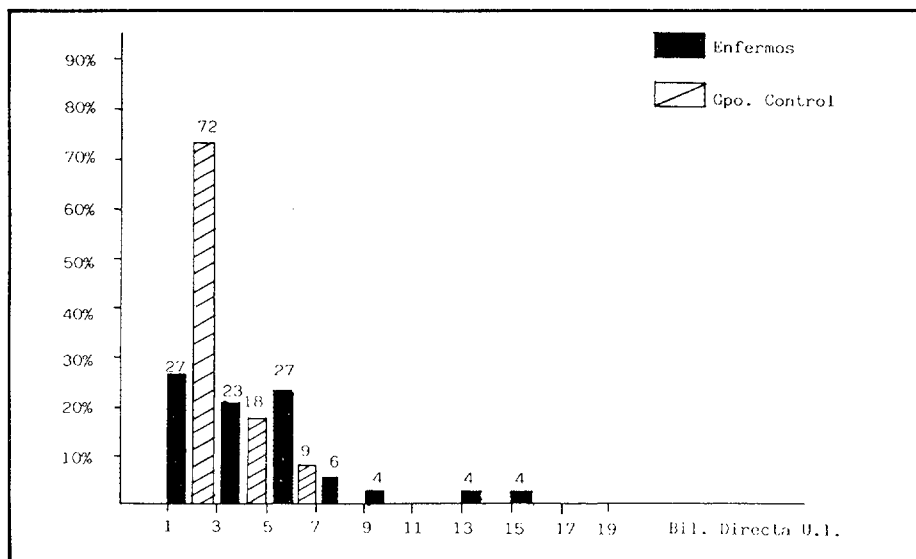


FIGURA 10

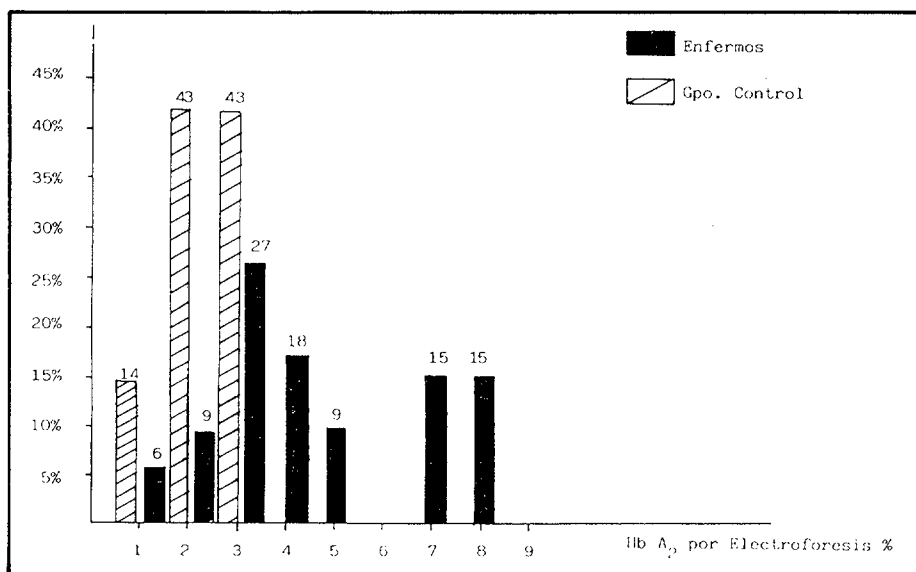


FIGURA 11

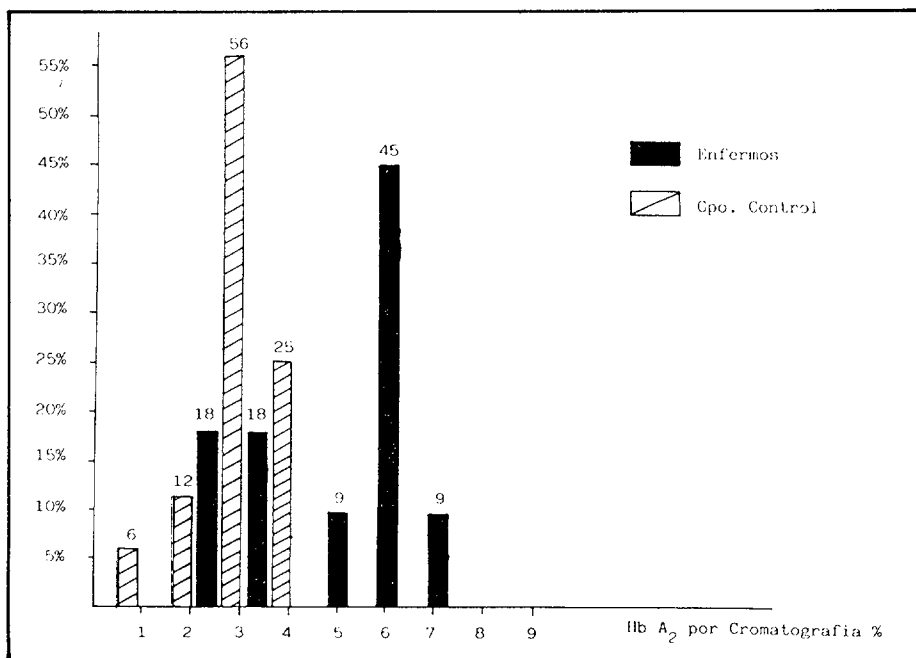


FIGURA 12

Escrutinio de fragilidad osmótica de los hematíes en la detección de B Talasemia Minor en población aparentemente sana en población aparentemente sana

En cuanto a la procedencia de los Reclutas, en los mapas (figuras 14, 15, 16 y 17) vemos algunos de los cambios demográficos en los últimos años, pues mientras la procedencia de padres y abuelos es similar, en el de los Reclutas vemos un aumento considerable en las grandes Capitales, Madrid y Barcelona.

En estos mapas destaca, que los casos se acumulan en el Sur y Este peninsular, llamando la atención la Provincia de Ciudad-Real en la que se refiere a padres y abuelos.

Con este estudio queremos además resaltar que sería posible en nuestro Ejército, sin necesidad de grandes dispendios económicos, una gran labor en este sentido, en la importante Misión de la Sanidad Militar en la selección de del Contingente eliminando a una serie de sujetos que constituirán una rémora en sus Unidades con su permanente astenia y disnea de esfuerzo, síntomas subjetivos capitales.

De otro lado, sería una labor de Medicina Preventiva, para los sujetos portadores aún útiles, en cuanto a prevención de su salud futura, para lo que se le aconseja no fumar, controles periódicos, desaconsejado determinadas profesiones que se deban realizar en atmósferas con mucho polvo o requieran excelentes condiciones físicas (buzos, mineros, etc.) además de consejo genético para impedir la aparición de formas graves.

Al Servicio Sanitario que correspondiera al Recluta, se le enviaba un infor-

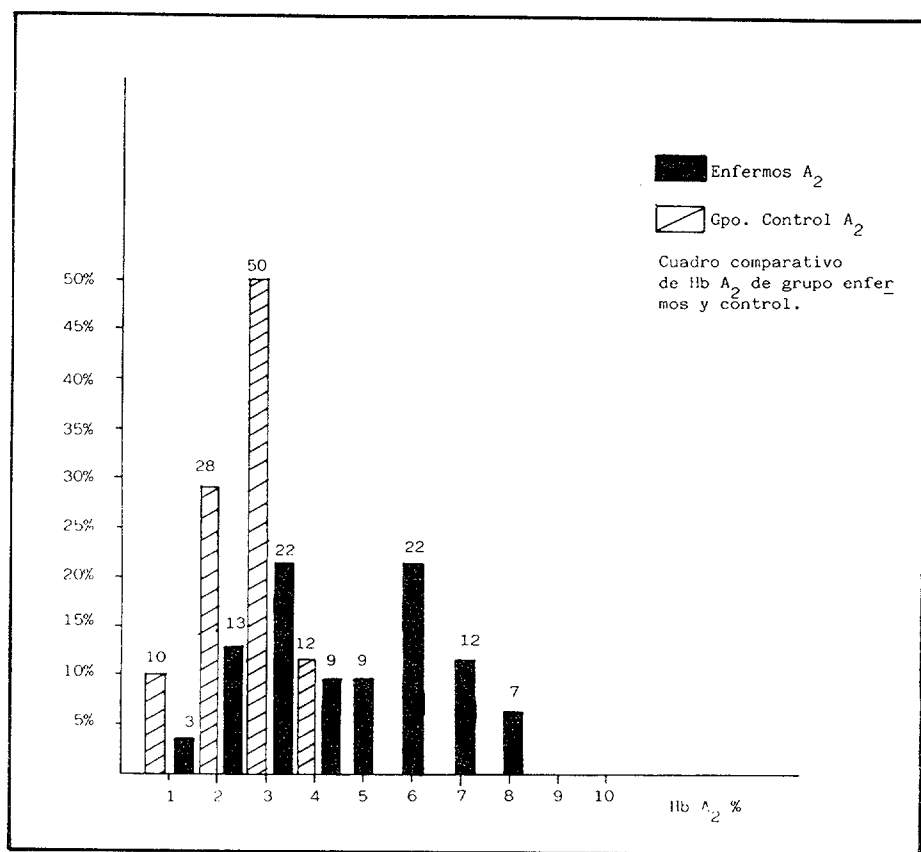


FIGURA 13

me analítico completo, así como una hoja de consejos con el ruego se entregara al interesado días antes de su Licencia.

Creemos que además repercutiría favorablemente en el prestigio de nuestro

Ejército y su Sanidad, al poner de manifiesto una anomalía congénita en un individuo, hasta entonces oculta, que daría lugar en su Provincia de origen, a la búsqueda de portadores familiares.

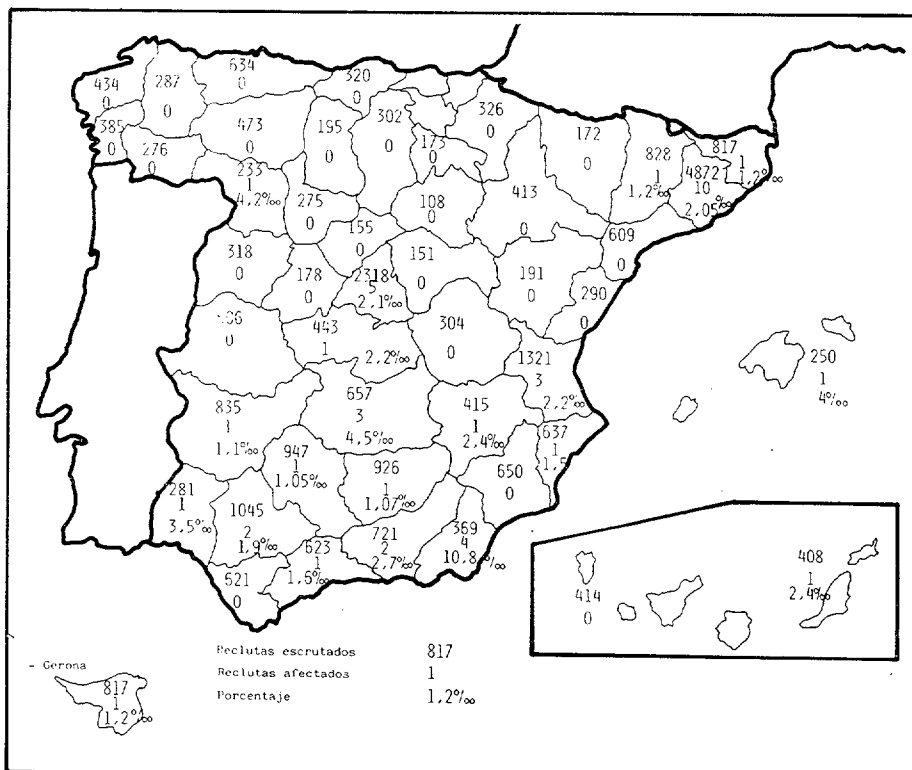


FIGURA 14

BIBLIOGRAFIA

1. BERIS, PH.; BAREAU, C.; KLEIN, D., et MIESCHER, P. A.: «Le despistaje de la B-Thalassemie mineure». *Naw Rev. Fre. Hemat.*, 22. 223-234, 1980.
2. BEUZARD, Y.; GOOSSENS, M., et ROSA, V.: «Classification des thalassemies. Anemias». *RP 1978*, 28, 55. 4391-4402.
3. MUÑOZ, J. A.; GIL, J. C.; MARTIN, V.; RUBIO, A.: «Escrutinio de los microcitosos en la búsqueda de portadores del gen B Talasémico. Caracterización de los microcitosos». *Sangre Vol. 27*, (4) 514-521, 1982.
4. MUÑOZ, J. A.; RISUEÑO, J. L.; GIL, J. L.; MARTIN, V.; RUBIO, A.: «Escrutinio de las microcitosos en la búsqueda de portadores del gen B Talasémico incidencia de la B Talasemia en la Bahía de Cádiz». *Sangre 28*, 311-317, 1983.
5. BEGEMANN, RASTETER, KABTH: «Hematología clínica 50-58». Ed. Científico-Médica. Barcelona 1944.
6. ANICHINI, REYNAUDO, PACIN: «Predictive value of a new osmatic test in the screening of heterorygous B-Thalassemias». *Saand J. Clin Lab. Hubert 43* (2), 171-3, 1983.
7. VIVES CORRONS, J. L.: «Unidades SI en Hematología». *Sangre 25* (5), 628-632, 1980.
8. CISCAR, F.; FARRERAS, P.: «Diagnóstico hematológico. Laboratorio y Clínica». 3ª edic., 1322-1446 Vinis Barcelona 1972.
9. JOHNSON, TEYAS, BEUTIER: «Thalasemia minor: routine erythrocyte measurement and differentiation fraun iron deficiency». *Am. J. Clin. Pathed 80* (1) 31-6, 1983.
10. VILLEGAS, A.; ALVAREZ, J. L.: «Sala del Patro, E. y Espinós, D. Métodos recomendados para la determinación de la hemoglobina A2 Biométrica VII, 2, 87-92, 1982.
11. BRONCATI, C.: «Criterios diagnósticos para la identificación de la talasemia y sus variantes». *Sangre 19*: 1-8, 1974.
12. CASADO, A.; PELLICER, A.: «Frequency of Thalasemia and G-G-P-D deficiency in five provinces of Spain». *Am. J. Hum. Genet 22*: 298, 1970.
13. CATRINA, J. L.; JUARER, C.; LLORENTE, P.; VILLANUEVA, E.; RICO, J.; PEÑA, A.: «Hemoglobinopatias en la Región de Andalucía Oriental. Estudio de las Provincias de Granada y Málaga». *Rev. Clin. Esp. 158*: 121, 1980.
14. DACIE, J. V.; LEWIS, S. M.: «Hematología práctica», 2ª edic., 155-162. Toray, Barcelona 1972.

DISTRIBUCION DE LOS RECLUTAS AFECTADOS

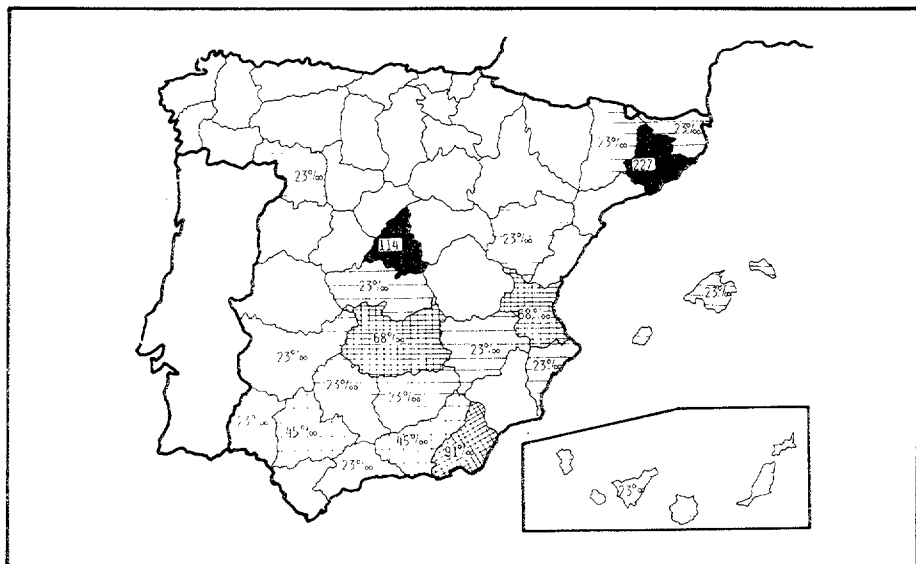


FIGURA 15

DISTRIBUCION DE LOS PADRES DE LOS RECLUTAS AFECTOS

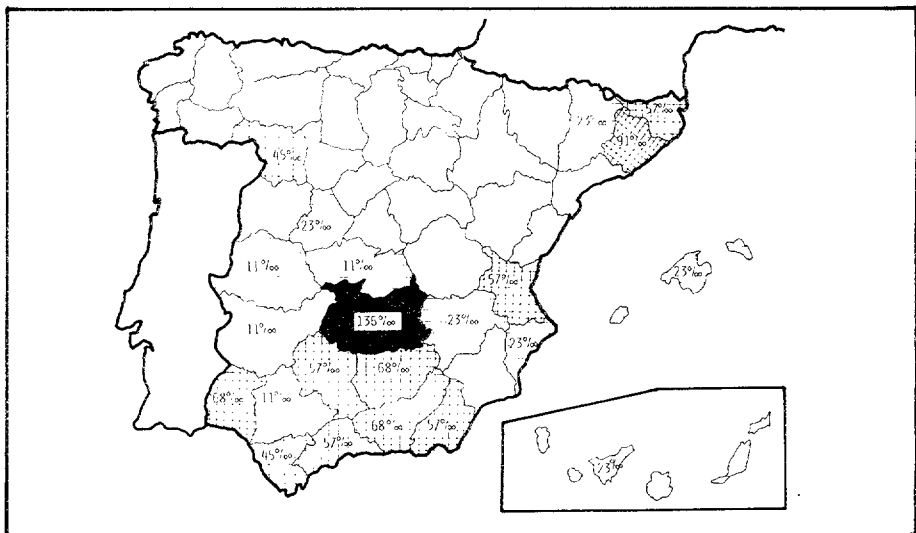


FIGURA 16

DISTRIBUCION DE LOS ABUELOS DE LOS RECLUTAS AFECTOS

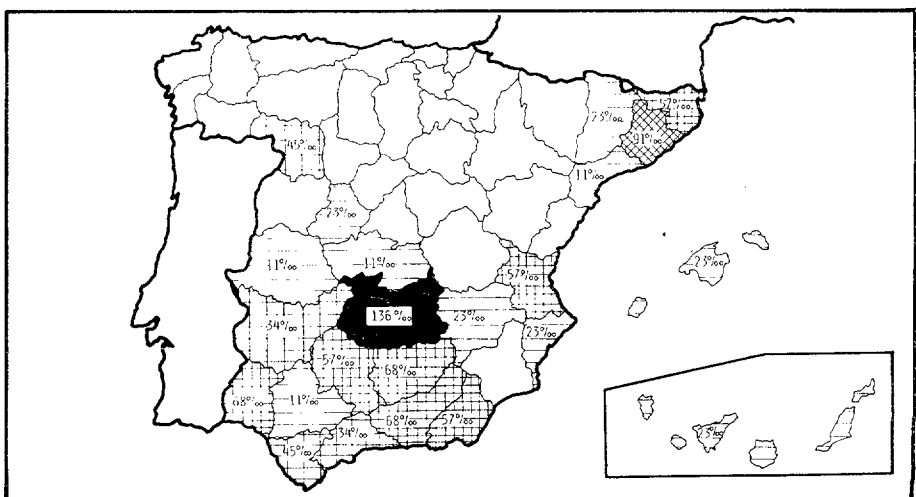


FIGURA 17