



Universidad de Carabobo  
Facultad de Ciencias de la Salud  
Escuela de Bioanálisis  
Departamento de Investigación y Desarrollo profesional  
Trabajo de Investigación



**Incidencia de hemoglobinas C y S en neonatos de la Unidad de Obstetricia del Hospital “Dr. Adolfo Prince Lara” del Municipio Puerto Cabello. Edo. Carabobo, periodo Enero-Junio 2013**

**Autores:**

Almarza Patricia C.I 20.465.608

Apunte Ingrid. CI 20.731.973

Carrero Kemmbly CI. 19.820.609

**Tutor:**

Magíster Haifah Kuder

**Asesor Metodológico**

Prof. (a) Smirna Castrillo

Valencia, 11 de Diciembre de 2013



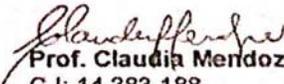
## ACTA DE EVALUACIÓN

Quienes suscriben, miembros del Jurado designado por la Coordinación de la Asignatura Trabajo de Investigación, para evaluar el trabajo titulado: "INCIDENCIA DE HEMOGLOBINA C Y S EN NEONATOS DE LA UNIDAD DE OBSTETRICIA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO "DR. ADOLFO PRINCE LARA" DEL MUNICIPIO PUERTO CABELLO, ESTADO CARABOBO. ENERO – JUNIO 2013.", realizado por las estudiantes: **ALMARZA PATRICIA, APUNTE INGRID Y CARRERO KEMMBLY**, titulares de la Cédula de Identidad No. V- 20.465.608, V- 20.731.973 y V- 19.820.609, respectivamente; y tutorado por la Profesora: **HAIFA KUDER**, titular de la Cédula de Identidad No. V- 12.077.839. Hacemos de su conocimiento que hemos actuado como jurado evaluador del informe escrito, presentación y defensa del citado trabajo. Consideramos que reúne los requisitos de mérito para su **APROBACIÓN**.

En fe de lo cual se levanta esta Acta, en Valencia a los 11 días del mes de Diciembre del año dos mil trece.

  
**Prof. Saira Castrillo**  
C.I: 7.118.329  
Jurado Principal

  
**Prof. Núñez Ana**  
C.I: 13.988.841  
Jurado Principal

  
**Prof. Claudia Mendoza**  
C.I: 14.383.188  
Jurado Principal



## **DEDICATORIA**

A mi familia; mi hermana María Fernanda, mi prima Adriana, mis padres Alejandro y Migdalia y a mi tía Marina, por todo el apoyo y cariño que me han brindado.

A mi hermano Alejandro que siempre ha estado para ayudarme y motivarme a continuar con mis estudios y ser mejor profesional.

Y a mi jefe el Dr Julio Cesar por darme la oportunidad de trabajar y conocer más esta hermosa carrera, y que con su experiencia ha ayudado a formarme como una persona bien preparada.

**Almarza Patricia**

## **DEDICATORIA**

Este trabajo de investigación se la dedico a Dios quién supo guiarme , darme fuerzas para seguir adelante y no darme por vencida frente a los problemas que se presentaban, enseñándome a encarar las adversidades sin perder nunca la dignidad ni desfallecer en el intento.

A mi familia que es mi pilar y por ellos soy lo que soy; A mis padres, Margoth Robalino y Luis Apunte por apoyarme, por sus consejos, comprensión y amor incondicional; quienes me han inculcado valores y principios que me han ayudado a realizar una de mis grandes metas.

A mis hermanos Michelle y Luis Apunte por estar siempre presentes, acompañándome y brindándome todo su apoyo.

A mis amigos y futuros colegas con quienes compartí momentos tantos buenos como malos e hicieron de esta experiencia una de las más especiales.

**Apunte Ingrid**

## **DEDICATORIA**

Principalmente a dios todo poderoso por haberme acompañado y guiarme siempre por el camino más idóneo y quien ha hecho posible culminar en feliz término la elaboración de esta tesis .

A mi madre y hermano por haberme brindado su apoyo, cariño, comprensión, tiempo , dedicación y sobre todo haber depositado en mi toda su confianza , he aquí el resultado que le dedico con mucho cariño .

A mi abuela, tíos, primos y amigos en especial a Ingrid y a patricia con quien estuve en todo momento en la elaboración de esta tesis; también al señor Jesús Antonio mora franco , familia medina escobar y familia vieira Ferreira quienes me brindaron tiempo , motivación, y colaboración incondicional a lo largo de este trayecto.

A todos un millón de gracias por haberme brindado la motivación necesaria para seguir adelante.

**Carrero Kemmbly**

## ÍNDICE GENERAL

<b>AGRADECIMIENTO.....</b>	iv
<b>DEDICATORIA.....</b>	v
<b>INDICE GENERAL.....</b>	viii
<b>INDICE DE TABLAS.....</b>	.ix
<b>RESUMEN.....</b>	x
<b>INTRODUCCIÓN.....</b>	1
Objetivo General.....	5
Objetivo específico.....	5
<b>MATERIALES Y METODOS.....</b>	6
<b>RESULTADOS.....</b>	8
<b>DISCUSIÓN.....</b>	11
<b>CONCLUSIÓN.....</b>	13
<b>BIBLIOGRAFIA.....</b>	14

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Nº de Gráfico</b>	<b>Descripción</b>	<b>Página</b>
1	Frecuencia de hemoglobinas normales y anormales en muestras de sangre venosa de neonatos de la Unidad de Obstetricia del Hospital “Dr. Adolfo Prince Lara” del Municipio Puerto Cabello, enero-junio 2013	8
2	Incidencia de las variantes hemoglobínicas identificadas en neonatos de la Unidad de Obstetricia del hospital “Dr. Adolfo Prince Lara” del Municipio Puerto cabello, enero-junio 2013.	9

**Incidencia de hemoglobinas C y S en neonatos de la Unidad de Obstetricia del Hospital “Dr. Adolfo Prince Lara” del Municipio Puerto Cabello. Edo. Carabobo periodo Enero-Junio 2013**

Autoras: Almarza Patricia, Apunte Ingrid, Carrero Kemmbly

Tutor(a): Magister. Haifah Kuder

Realizado en la Unidad de Obstetricia del Hospital “Dr. Adolfo Prince Lara” y en laboratorio de Prácticas Profesionales de Hematología.

Financiamiento a través de recursos propios

---

**Resumen**

Las hemoglobinopatías corresponden a un grupo de trastornos hereditarios que se caracterizan por presentar alteraciones en la estructura de la hemoglobina. Las alteraciones cualitativas de la hemoglobina, son ocasionadas por cambios en la secuencia de aminoácidos de una de las cadenas de globina y dentro de esta clasificación se encuentran las hemoglobinas S y C, La frecuencia de las hemoglobinopatías es muy elevada y su distribución geográfica es muy variable. La presencia de variantes hemoglobínicas S y C en la población Venezolana está íntimamente relacionada con la colonización y su distribución responde a un patrón determinado por la manera como estas poblaciones se establecieron en el territorio nacional, siendo mayor la frecuencia en zonas costeras. En el presente estudio se determinó la **incidencia de hemoglobinas C y S** mediante la electroforesis de Hemoglobina en acetato de celulosa a pH 8,6; con una muestra total de 155 neonatos 86 (55%) del sexo masculino y 69 (45%) del sexo femenino. 7,1% (11 recién nacidos) presentaron alguna alteración estructural conocida de la hemoglobina, siendo la de mayor incidencia el fenotipo heterocigoto AS con 6,45%, seguido por el fenotipo homocigoto SS con 0.45%; estos resultados proporcionan una actualización de la epidemiología de estas alteraciones, teniendo en cuenta que en el Municipio Puerto Cabello no existen datos al respecto.

**Palabras Clave:** Hemoglobina S, Hemoglobina C, Electroforesis,

---

## INTRODUCCIÓN

Las hemoglobinopatías corresponden a un grupo de trastornos hereditarios que se caracterizan por presentar alteraciones en la estructura de la molécula hemoglobina. Se estima que alrededor de 250 millones de personas en el mundo (4,5%) son portadoras de un gen de la hemoglobina potencialmente patológico, según un informe de la secretaria de la Organización Mundial de la Salud publicado en mayo del 2006. Cada año a nivel mundial nacen más de 300.000 niños con algún tipo de hemoglobinopatía grave, representando un problema de salud pública (1,2, 3).

La presencia de las hemoglobinas anormales (Hemoglobina S y Hemoglobina C) en neonatos se debe a trastornos hereditarios autosómicos recesivos, mutaciones que se caracterizan por presentar cambios en la secuencia de aminoácidos de una de las cadenas de globina. Como consecuencia de estas anomalías cualitativas, la vida media los eritrocitos disminuye de 10 a 20 días; cuando la vida media de la normal es de 120 días (1).

Los genes de hemoglobina S y C puede expresarse bajo tres formas diferentes: heterocigota conocida como rasgo de hemoglobina (HbAS y HbAC), en la que solamente se presenta la afección en un alelo del gen de la molécula de globina, por lo que se produce un poco más de hemoglobina A ( Hb normal) que de la hemoglobina anormal (HbS o Hb C) y por ello se tiene suficiente hemoglobina normal en los eritrocitos para el correcto transporte del oxígeno por el cuerpo, siendo un portador asintomático pero con capacidad de transmitir el defecto a sus descendientes (4,5).

Si uno de los padres tiene el rasgo de hemoglobina C o S y el otro padre tiene hemoglobina normal, existe un 50 por ciento (1 de 2) de posibilidades por cada embarazo de que el hijo tenga el rasgo de hemoglobina C o S (4).

La forma homocigota (HbSS Y HbCC) y doble heterocigoto (hemoglobina C falciforme) presentan la afección en los dos alelos del gen de la molécula de globina. En el caso de que una persona herede el gen de hemoglobina anormal de sus dos progenitores, se producirá y estará presente en el eritrocito sólo esa hemoglobina anormal y por ende sufrirá la enfermedad (4).

La hemoglobinopatía tipo C (HbCC) es causada por una mutación en el gen de la  $\beta$  globina, causando la sustitución estructural del ácido glutámico en la posición 6 de la cadena  $\beta$  por lisina. La mayoría de las personas con la enfermedad de hemoglobina C (Hb CC) no tienen problemas de salud graves. Sin embargo, deberán mantener un control clínico para evitar esplenomegalia, ictericia o cálculos en la vesícula biliar (5,6).

En la anemia drepanocítica o falciforme (HbSS) se produce un cambio de aminoácido en la posición 6 de beta globina normal, cambiando ácido glutámico por valina, lo que disminuye la solubilidad de la proteína, de tal manera que la hemoglobina S forma polímeros produciendo eritrocitos rígidos en forma de hoz, cuando ha liberado el oxígeno. Estos glóbulos rojos falciformes no son flexibles y forman tapones en los vasos sanguíneos pequeños, produciendo una interrupción de la circulación de la sangre que puede dañar los órganos de cualquier parte del cuerpo (7).

El componente hemo de la hemoglobina tiende a liberarse de la proteína debido a episodios repetidos de la polimerización de la hemoglobina S. Algunos de estos grupos hemo libres tienden a alojarse en la membrana de los hematíes, el hierro de este grupo promueve la formación de componentes muy peligrosos llamados especies reactivas de oxígeno. Estas moléculas dañan los componentes lipídicos y proteicos de la membrana de los glóbulos rojos, produciendo su destrucción (hemólisis) y en consecuencia anemia hemolítica crónica (7).

El doble heterocigoto (hemoglobina C falciforme, Hb SC) que se da cuando el individuo hereda un gen de célula falciforme y otro de Hemoglobina C. Esto hace que los glóbulos rojos de la sangre pasen algunas veces de su forma redonda muy flexible a otra rígida de media luna u "hoz". Los glóbulos rojos falciformes pueden impedir la circulación normal de la sangre. Los síntomas de la enfermedad de hemoglobina C falciforme incluyen un mayor riesgo de infecciones, periodos dolorosos y un bazo agrandado (5).

La presencia de estas variantes hemoglobínicas en la población venezolana está íntimamente relacionada con la colonización, que ha llevado a Venezuela a ser un país multirracial. En Venezuela la distribución de esta hemoglobinopatía sigue un patrón muy relacionado con el desplazamiento de poblaciones de origen africano en el territorio nacional y las mayores frecuencias se encuentran en poblaciones costeras (8).

El municipio Puerto Cabello por ser una de las zonas costeras más importantes de Venezuela con mayor intercambio comercial y cultural, es una de las regiones más sensibles a presentar casos de hemoglobinopatías tipo C y S con un impacto negativo en la salud pública (9).

De acuerdo a las estadísticas reportadas por García Jiménez y colaboradores, en Venezuela para el año 2009, de 101.301 neonatos analizados, se observó que el 1,96% (1989) de los neonatos fueron portadores de alguna variante; el fenotipo más frecuente fue el Hb As (67,92%) seguido por el fenotipo Hb AC (23,18%) (10).

Aunque las hemoglobinas anormales están presentes cuando nace el bebé, los síntomas no aparecen hasta después de los seis meses, esto se debe a que todos los seres humanos tienen en su sangre hemoglobina fetal antes de nacer. La hemoglobina fetal protege al feto y al recién nacido ya que evita la formación de las hemoglobinas defectuosas (HbC, HbS, HbS/C) (11).

Sin la detección temprana de estas patologías y su control, aumenta la posibilidad de gravedad de la enfermedad como la disminución de la oxigenación de los tejidos y la obstrucción de los vasos sanguíneos que puede llegar a producir crisis dolorosas, infecciones bacterianas graves, necrosis, y en muchos casos la muerte. Además, es importante el conocimiento del tipo de hemoglobina en la toma de decisiones durante la planificación familiar, que proporcionaría la información sobre sus probabilidades de tener un niño futuro con anemia drepanocítica o hemoglobinopatía C (4, 11).

**Objetivo General:**

Establecer la incidencia de hemoglobinas C y S en niños recién nacidos de la Unidad de Obstetricia del Hospital “Dr. Adolfo Prince Lara” del Municipio Puerto Cabello, durante el período enero-junio 2013

**Objetivos Específicos:**

Determinar la presencia de hemoglobina C en recién nacidos de la Unidad de Obstetricia del Hospital “Dr. Adolfo Prince Lara” del Municipio Puerto Cabello.

Detectar la presencia de hemoglobina S en recién nacidos de la Unidad de Obstetricia del Hospital “Dr. Adolfo Prince Lara” del Municipio Puerto Cabello.

Identificar la presencia de la forma homocigoto y heterocigoto de hemoglobina C y S en los niños nacidos en la Unidad de Obstetricia del hospital “Dr. Adolfo Prince Lara” de Puerto Cabello, Estado Carabobo, período enero-junio 2013.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una investigación no experimental, descriptiva, transversal, en recién nacidos de ambos sexos nacidos en la Unidad de Neonatología del centro hospitalario “Dr. Adolfo Prince Lara” del Municipio Puerto Cabello, Estado Carabobo durante un lapso de seis meses (enero-junio 2013).

A cada representante de los neonatos que ingreso en la Unidad de Neonatología, se le solicitó una autorización, mediante la utilización de un formulario de consentimiento informado, para la realización de esta investigación. Posteriormente se procedió a tomar las muestras, mediante la técnica de punción venosa, se extrajo 3mL de sangre venosa a nivel del pliegue del codo de cada paciente previamente seleccionado para la investigación, colocándose en tubos de 12x75mm con EDTA como anticoagulante, identificados adecuadamente y conservados a 5°C hasta el momento de su procesamiento (12, 13).

Las técnicas utilizadas en este estudio fueron la coloración de Azul Cresil Brillante (ACB), este colorante supravital tiene la propiedad de penetrar in vivo en la célula para demostrar estructuras preexistentes, esta coloración sirve para observar drepanocitosis. Para la realización de esta prueba se utilizó una lámina porta-objetos previamente coloreada con Azul de Cresil Brillante, en la misma se colocó una gota de sangre sobre la cual posteriormente se coloca una laminilla cubre-objeto cuyos bordes se sellaron con parafina para crear un ambiente hipóxico; y la técnica de la electroforesis de hemoglobina (12, 13).

La Hemoglobina como toda proteína tiene un punto isoeléctrico, es decir, un valor de pH en el cual las cargas eléctricas de la molécula, positiva y negativa, están equilibradas y, por lo tanto, no hay migración hacia ninguno de los polos de un

campo eléctrico. Cuando una proteína se coloca con un medio con pH por encima de su punto isoeléctrico, la molécula queda cargada negativamente y entonces migra hacia el ánodo, lo inverso ocurrirá si el pH del medio es inferior al punto isoeléctrico (13,14).

Para la realización de esta prueba se llevó a cabo en primer lugar la preparación del hemolizado que consta de añadir 1mL de sangre total en un tubo de centrifuga, posterior a esto se colocó 9mL de solución salina fisiológica para realizar los lavados correspondientes en centrifuga. Una vez realizados los lavados se tomó 200 $\mu$ L del paquete celular y se le añadió 2,3mL de agua destilada para la hemolización de los glóbulos rojos, este hemolizado fue guardado a 5°C hasta su utilización (14).

Finalmente, la electroforesis se realizó en acetato de celulosa en una cámara electroforética a 260V con buffer TEB a pH 8,6 en su interior, el cual se colocó en contacto con la lámina de acetato de celulosa previamente cargada con las muestras. Después de 35 minutos, la lámina de acetato de celulosa se retiró y se tiñó. Luego de la corrida la cantidad de hemoglobina en cada banda fueron comparadas con una muestra control normal y patológico para Hemoglobina (14,15).

## RESULTADOS

El análisis de las muestras de sangre de los 155 provenientes de neonatos del hospital Dr. Adolfo Prince Lara que incluyeron a 86 (55%) del sexo masculino y 69 (45%) del sexo femenino, obtenidas mediante la técnica de punción venosa; evidenciaron la presencia de 11 (7,1%) recién nacidos con alguna alteración estructural conocida de la hemoglobina (tabla 1).

**Tabla 1. Frecuencia de hemoglobinas normales y anormales en muestras de sangre venosa de neonatos de la Unidad de Obstetricia del Hospital “Dr. Adolfo Prince Lara” del Municipio Puerto Cabello, enero-junio 2013**

Hemoglobina	Neonatos	
	Nº	%
Hb normal	144	92,9
Hb anormal	11	7,1
Total	155	100

**Hb= hemoglobina**

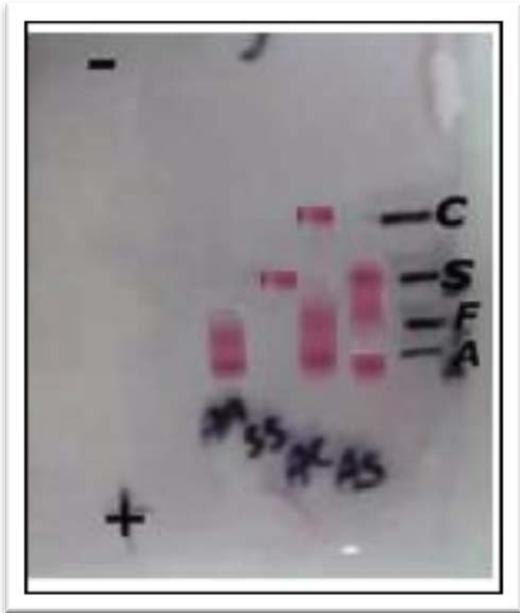
Los fenotipos más frecuentes obtenidos por la técnica de electroforesis a pH 8,6 fueron: HbSA (heterocigoto/ rasgo falciforme) con un 6,45%, seguido de HbSS (homocigoto) con un 0.65% (tabla 2, figura 1). La técnica de azul de cresil brillante no reveló el fenómeno drepanocítico a las 2 ni 24 horas en ambiente hipóxico.

**Tabla 2. Incidencia de las variantes hemoglobínicas identificadas en neonatos de la Unidad de Obstetricia del hospital “Dr. Adolfo Prince Lara” del Municipio Puerto Cabello, enero-junio 2013.**

Variantes hemoglobínicas	N de neonatos	Incidencia %
Hb SA	10	6,45
Hb SS	1	0,65
Hb CA	0	0
Hb CC	0	0
Hb SC	0	0
Total	11	7,1

**HbSA:** hemoglobina heterocigoto SA; **HbSS:** hemoglobina homocigota SS; **HbCA:** hemoglobina heterocigoto CA; **HbCC:** hemoglobina homocigota CC, **HbSC:** doble heterocigoto SC.

**Figura 1. Electroforésis de hemoglobina a pH 8,6 en acetato de celulosa a. 260v, titan power supply**



**(-) origen, AF (hemoglobina fetal), SS (hemoglobina SS), AC (hemoglobina AC), AS (hemoglobina AS)**

## DISCUSIÓN

Alrededor de 250 millones de personas en el mundo son portadoras de un gen de la hemoglobina potencialmente patológico. Estas alteraciones como la HbS y C están íntimamente relacionadas con la colonización, siguiendo un patrón que concuerda con el desplazamiento que poblaciones de origen africano han tenido en el territorio nacional, encontrándose mayormente en poblaciones costeras (8,10).

La incidencia de variantes estructurales en este estudio fue de 7,1%, similar a la encontrada en las investigaciones realizadas en las últimas décadas a nivel nacional. Los estudios realizados por Arends y colaboradores durante los últimos cuarenta años en diversas regiones de Venezuela reportan en promedio 9% de hemoglobinopatías siendo la variante más frecuente la S seguida de la C y D; Mirabal en el 2012 evidenció uno de los valores más bajos con 5%(8).

En Europa debido al fenómeno de inmigración se han incluido programas de cribado para hemoglobinopatías, evidenciando 7,7% por cada mil recién nacidos vivos, de los cuales solo 15,23% era de padres españoles, y en mayor proporción 53,8 % de padres centro y suramericanos (16).

Aunque no todas las alteraciones estructurales con fenotipo heterocigoto de la hemoglobina producen manifestaciones clínicas, es necesario que se conozca este rasgo, considerado importante en la toma de decisiones a la hora de formar una familia; especialmente los homocigotos para HbS (anemia falciforme), HbC (HbCC) y dobles heterocigotos SC con manifestaciones clínicas que deben ser tratadas oportunamente (17).

En el Municipio Puerto Cabello, Estado Carabobo no hay registros sobre la incidencia de hemoglobinopatías S y C, pero uno de los estudios más recientes fue realizado en el municipio Valencia en recién nacidos del Hospital Materno Infantil

“Dr. José María Vargas”, encontrando 1.97% de incidencia de hemoglobina SA (heterocigoto), siendo menor a la de este estudio con 6,45%, lo cual se corresponde con la teoría que fundamenta mayor distribución en regiones costeras (18).

Las técnicas empleadas hasta ahora para el estudio de las hemoglobinas son diversas y van desde la simple observación de la morfología eritrocitaria con el azul de cresil brillante, al análisis genético mediante técnicas de biología molecular. En las hemoglobinopatías estructurales el método diagnóstico de elección es la electroforesis de hemoglobinas a diferentes valores de *pH* y entre ellas la más empleada en la práctica clínica es la electroforesis de zona a *pH* alcalino, esto se debe a que es más accesible económicamente y a su vez ha mostrado gran sensibilidad y especificidad (18).

Aunque la electroforesis es muy útil por todo lo expresado anteriormente una vez dado un resultado positivo en esta prueba, se debe confirmar con otras pruebas como cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) y isofocalización (IEF), que presentan una mayor sensibilidad y especificidad que la electroforesis, reduciendo así casos de falsos positivos y falsos negativos (18).

Es necesario establecer de manera permanente el estudio de hemoglobinopatías en toda Venezuela, además de optimizar el canal de comunicación entre el laboratorio, los diferentes centros hospitalarios y los familiares (18).

## CONCLUSIONES

La incidencia de hemoglobinas estructurales anormales en recién nacidos del hospital **Dr. Adolfo Prince Lara” del Municipio Puerto Cabello. Edo. Carabobo periodo Enero-Junio 2013**, específicamente las variantes S y C representan un problema de salud pública, evidenciando que la de mayor incidencia es la Hemoglobina S: hemoglobina S heterocigoto (AS) seguida de la hemoglobina S homocigota (SS) entre los neonatos estudiados, por lo que se ve la necesidad de establecer de manera permanente el estudio de las hemoglobinopatías en la población venezolana, aportando información no solo genética y clínica, sino también antropológica.

## **RECOMENDACIONES**

Los beneficios del diagnóstico de las alteraciones hemoglobínicas S y C y la intervención precoz tienen una amplia difusión en todo el mundo. La estrategia más apropiada para iniciar la prevención de las hemoglobinopatías es ofrecer un diagnóstico prenatal a las parejas no conocedoras de este riesgo. Si bien es cierto que no existe todavía un tratamiento ideal definitivo, también es cierto que existen una serie de medidas preventivas simples que ayudan a prevenir la morbi-mortalidad en los primeros años de vida y retrasan el daño crónico que la enfermedad le impone al individuo.

Este trabajo podría aproximarnos a la verdadera incidencia de las hemoglobinopatías en el municipio puerto cabello y puede ser el punto de partida para incorporar la detección de hemoglobinas anormales en recién nacidos. Por otro lado, esta información proporciona a los trabajadores de la salud una oportunidad para realizar supervisión médica precozmente a los neonatos, incorporarlos al tratamiento profiláctico, y darles asesoramiento genético y orientación a sus familiares.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Phoenix Children's Hospital. Anemia Drepanocítica o de Células Falciformes Pheonex. Biblioteca Pediátrica De la Salud. [Actualizada en diciembre 2009; acceso 15 de mayo de 2012]. Disponible en:

<http://phoenixchildrens.staywellsolutionsonline.com/Spanish/Pediatric/Blood/90,P05436>.

2. A Raviña, M Díaz. Cribado neonatal de hemoglobinopatías. Santiago de Compostela: Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia, avalia-t Subdirección Xeral de Planificación Sanitaria e Aseguramento Servicio Galego de Saúde; 2004. Serie informes: INF2004/04.

3. World Health Organizations. Document, Iron Deficiency Anemia: Assessment, Prevention and Control. A guide for programme managers. Genève: World Health Organization. 2001.

4. St. Jude Children's Research Hospital, Departamentos de Hematología, Educación del Paciente y Comunicaciones Biomédicas. Manual de Asesoramiento sobre Rasgos: Rasgo de Célula Falciforme y Rasgo de Hemoglobina C: Biomedical Communications; 2008.

5. Washington State Department of Health. Newborn Screening Program. Washington. 15 de febrero de 2000 [fecha de acceso 15 de mayo de 2012]. Disponible en: <http://www.doh.wa.gov/ehsphil/phl/newborn/pubs/CSPA.PDF>

6. Avera Health Services [sitio web]. West Palm Beach: Todd Gersten; 2011 [actualizado 8 de febrero de 2012; acceso 15 de junio de 2012]. Enfermedad de la hemoglobina C. Disponible en:

<http://averaorg.adam.com/content.aspx?productId=118&pid=5&gid=000572>

7. G Saenz, W Rodríguez, M Chávez. Variantes estructurales de la hemoglobina en Iberoamérica. Revista de biología tropical. 1993; 41 (3): 393-403.

8. A Arends., M Chacín, M Urquiola, S Montilla, J Guevara, D Velásquez, et al. Hemoglobinopatías en Venezuela. Interciencia. 2007; 32 (8): 516-521.

9. Puerto Cabello en red [sede red]. Puerto cabello, Carabobo, Venezuela; 2006 [acceso 4 de marzo de 2012]. P.P.M.T. Historia de Puerto Cabello. Disponible en:

[http://puertocabelloenred.blogspot.com/2006\\_03\\_01\\_archive.html](http://puertocabelloenred.blogspot.com/2006_03_01_archive.html)

10. O. García, M. Chacín, M. Bravo, G. Gómez, Diagnóstico de hemoglobinopatías a partir de sangre del talón de recién nacidos en diferentes centros hospitalarios de Venezuela. *An Pediatr (Barc)*. 2009; 71(4):314–318.
- 11 R. Dante, A. del Pilar, R. Wilson, U. Víctor, T. Ernest. Búsqueda de hemoglobinas anormales en los recién nacidos en las grandes alturas. *Med Hered [revista en línea]* 1997 [acceso 20 de mayo de 2012]; 8(3):87-91. disponible en : <http://www.scielo.org.pe/pdf/rmh/v8n3/v8n3ao1.pdf>
12. Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS). Pautas éticas internacionales para la investigación biomédica en seres humanos. Ginebra 2002
13. Bartlett. Rapid Cellulose acetate electrophoresis, qualitative and quantitative hemoglobin. *Clin Chem* 9:9325-329, 1963.
14. E Beutler, M Lichtma,. *Hematology*. 5ta ed. United States of America: McGraw-Hill. 1995.
15. B Joyanes, M Moro, P Ropero, O Briceño, E Dulín c, A Villegas. Cribado de hemoglobinopatías en una cohorte de recién nacidos en la Comunidad de Madrid. *Medicina Clínica*. Madrid. 2006; Vol. 126(8): 290-292.
- 16.A. Mirabal. Evaluación de la Frecuencia de Variantes Hemoglobínicas en Recién Nacidos del Hospital Universitario de Caracas, Mediante las Técnicas Cromatografía Líquida de Alta Precisión de Intercambio Catiónico (Hplc- Ce) e Isoelectroenfoque (Ief). Universidad de Oriente Núcleo de Sucre. Venezuela. 2012.
17. I Varela, A Sequera, R Olivero. Detección de hemoglobinopatías en recién nacidos del Hospital Materno Infantil “Dr. José María Vargas” de la ciudad de Valencia, Venezuela. *Salus*. 2013. Vol 17(2): 6-12.
18. R Hoffman et al. *Thalassemia syndromes, Hematology: Basic Principles and Practice*, 3d. New York, Churchill Livingstone. 2000, 485-510.