

# Variantes de hemoglobina en pacientes con anemia en el hospital Carlos Centeno, Siuna, Nicaragua

ARTÍCULO ORIGINAL

Hemoglobin variants in patients with anemia at the Carlos Centeno hospital, Siuna, Nicaragua

Emérita Martínez Arauz<sup>1</sup>

emeritadelcarmenmartinezarauz@gmail.com,  
<https://orcid.org/0009-0007-5235-10063>  
Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua,  
UNAN-Managua, Nicaragua

Ligia Lorena Ortega Valdés<sup>2</sup>

lortega@unan.edu.ni,  
<https://orcid.org/0000-0001-5564-4696>  
Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua,  
UNAN-Managua, Nicaragua

DOI

<https://doi.org/10.5377/rcsem.v6i9.20073>

Recibido: 16-05-24

Aceptado: 18-07-24

## RESUMEN

La hemoglobina humana puede presentar alteraciones conocidas como hemoglobinopatías, ocasionadas por trastornos hereditarios autosómicos. Las variantes de la hemoglobina pueden ser de dos tipos: cualitativas o estructurales y cuantitativas, estas son cada vez más frecuentes en la población como consecuencia del aumento de las corrientes migratorias de los seres humanos. La cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) es el método utilizado para la separación de hemoglobinas en este estudio, dado que tiene la capacidad de detectar algunas variantes de hemoglobina, entre las principales están HbE, HbD, HbS, y HbC. El objetivo de esta investigación se centra en el grupo étnico y en la detección de variantes de hemoglobinas en pacientes con anemia, siendo de mucho interés sanitario ya que se debe mantener y cuidar la salud de los grupos étnicos. El área de estudio fue en el Hospital Carlos Centeno de Siuna, ubicado en la Costa Caribe Norte, a 318 km de la capital de Nicaragua, Managua. El estudio se desarrolló con 67 pacientes con anemia de todas las edades y de ambos sexos. En los resultados se encontró que el sexo predominante fue el femenino con el 63%, el rango de edad que más destaca fue de 11-15 años con el 12%, el 75% de los pacientes son de etnia Mestizo, el 12% de etnia Mayangna, el 7% de etnia Miskitu y el 6% de etnia Creoles. El 81% de los pacientes con anemia no tienen diagnóstico de ninguna hemoglobinopatía S y un 19% de los pacientes con diagnóstico de anemia obedece a la presencia de hemoglobinopatías por HPLC.

## PALABRAS CLAVES

*Hemoglobina, variantes, HPLC, grupos étnicos, anemia.*

## ABSTRACT

Human hemoglobin can present alterations known as hemoglobinopathies, caused by autosomal hereditary disorders. Hemoglobin variants can be of two types: qualitative or structural and quantitative, these are increasingly common in the population as a result of the increase in human migration flows. High-performance liquid chromatography (HPLC) is the method used for the separation of hemoglobins in this study, since it has the ability to detect some hemoglobin variants, among the main ones are HbE, HbD, HbS, and HbC. The aim of this research is to focus on the ethnic group and the detection of hemoglobin variants in patients with anemia, which is a topic of great interest in healthcare since the health of ethnic groups must be maintained and cared for. The study area was the Carlos Centeno Hospital in Siuna, located on the North Caribbean Coast, 318 km from the capital of Nicaragua, Managua. The study was conducted with 67 patients with anemia, of all ages and both sexes. The results showed that the predominant sex was female with 63%, the most prominent age range was 11-15 years with 12%, 75% of the patients were of Mestizo ethnicity, 12% of Mayangna ethnicity, 7% of Miskitu ethnicity and 6% of Creole

ethnicity. 81% of the patients with anemia have not been diagnosed with any hemoglobinopathy S and 19% of the patients diagnosed with anemia are due to the presence of hemoglobinopathies by HPLC.

## KEYWORDS

*Hemoglobin, variants, HPLC, ethnic groups, anemia.*

## INTRODUCCIÓN

Durante el desarrollo embrionario y fetal existen cuatro hemoglobinas principales: Hb Gower-1; Hb Gower-2; Hb Portland y HbF. Después del segundo mes de gestación las dos hemoglobinas Gower desaparecen. La Hb Portland puede prolongar su presencia hasta el nacimiento. La HbF representa alrededor del 80% del contenido hemoglobínico en el recién nacido. El declive en la síntesis de HbF es rápido en condiciones normales, de tal forma que a los seis meses de vida sólo se detecta un 5%. Sin embargo, existen fluctuaciones según los grupos étnicos. La síntesis de la HbA comienza en el segundo mes de vida fetal y su progresión es rápida una vez que se ha producido el parto. La HbA2, comienza a sintetizarse en el tercer trimestre del embarazo y está presente en cantidades apenas perceptibles en el momento del nacimiento. Se puede concluir que, hacia la 40<sup>o</sup> semana de vida extrauterina, el niño presenta ya los porcentajes hemoglobínicos propios del adulto. Las hemoglobinas humanas están codificadas en dos grupos de genes estrechamente ligados: los genes de globina similar a  $\alpha$  en el cromosoma 16, y los genes similares a  $\beta$  en el cromosoma 11<sup>1</sup>.

### Las hemoglobinopatías congénitas obedecen a mutaciones en estos genes y sus consecuencias pueden ser:

- Síntesis de una Hb anómala, estructuralmente diferente a la Hb normal (Hemoglobinopatías estructurales).
- Disminución de la síntesis de la Hb normal (Talasemias).
- Ambos defectos simultáneamente (Hemoglobinopatías Talasémicas).
- Persistencia hereditaria de hemoglobina fetal (PHHF)<sup>2</sup>.

Las variantes de hemoglobina se cree que son resultado del cruce de caracteres autóctonos indígenas con poblaciones inmigrantes de europeos, africanos y otros, desde el periodo colonial, que contribuyeron a la mezcla genética presente en la población<sup>3</sup>.

Nicaragua es un país multiétnico con varios grupos raciales divididos en diferentes conjuntos poblacionales como Mestizos, Ramas, Mayangna, Creoles, estos grupos originarios y autóctonos de la región del Caribe Nicaragüense representa un tema de interés sanitario, pues hay que velar por mantener y cuidar las etnias favoreciendo su calidad de vida y brindar seguimiento a aquellas enfermedades que puedan estar afectando a esa población. Esta investigación pone su interés en los grupos étnicos como Mestizos, Ramas, Mayangna, Creoles y en la detección de variantes de hemoglobinas en pacientes con anemia, la detección de las variantes de hemoglobina se llevó a cabo mediante la técnica de Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC), este método por intercambio iónico logra separar de manera efectiva los distintos tipos de hemoglobinas presente en la sangre total y es considerado un método de referencia comprobada por su sensibilidad y especificidad<sup>4</sup>.

Todo individuo posee 3 fracciones de hemoglobina normales como: A1 (HbA 1), Hemoglobina A2 (Hb A2) y Hemoglobina Fetal (Hb F), siendo de utilidad al momento de evaluar alteraciones hematológicas como las hemoglobinopatías y talasemia. El HPLC es el método utilizado para la separación de hemoglobinas en

este estudio, es un método de referencia comprobada por su sensibilidad y especificidad, tiene la capacidad de detectar algunas variantes de la hemoglobina entre las principales son HbE, HbD, HbS, y HbC. Hay estudios en Nicaragua sobre hemoglobinas por Cromatografía Líquida de Alta resolución (HPLC), dirigidos a población sana, que determinaron las fracciones de hemoglobina a sujetos sanos encontrándose 96.03% para la fracción mayor A1, 5.32% para la Hb A1c, 2.92% para la Fracción A2, 0.734% para la fracción menor que corresponde a la Hb Fetal.<sup>5</sup>

La presente investigación, es la primera realizada en la zona de las Minas, Siuna y la Costa Caribe Norte de Nicaragua, debido al valor y la disponibilidad del equipo requerido para este tipo de análisis, aunque aún no se encuentra disponible en las unidades de Salud de Nicaragua. Esta investigación une esfuerzos de la Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua, UNAN-Managua y el equipo investigador, haciendo uso de Metodologías o herramientas para la detección de hemoglobinas anormales, ya que, desde la colonización hasta la época moderna las migraciones siguen contribuyendo al intercambio genético. Solís<sup>3</sup> aduce que las variantes de hemoglobina son el resultado del cruce de caracteres autóctonos indígenas con poblaciones inmigrantes como africanos y europeos, por eso el objetivo de esta investigación se centra en el grupo étnico y en la detección de variantes hemoglobinas en pacientes con anemia.

## MATERIALES Y MÉTODO

La presente investigación es de enfoque cuantitativo, analítico, de corte transversal y prospectivo, el área de estudio fue en el Hospital Carlos Centeno de Siuna, ubicado en la Costa Caribe Norte, a 318 km de Managua, capital de Nicaragua.

El estudio se desarrolló en 67 pacientes con anemia ingresados en el Hospital Carlos Centeno de Siuna-Las Minas, estos pacientes eran de todas las edades y de ambos sexos. La muestra fue seleccionada con auxilio de Questionpro para evitar errores al momento de determinar el porcentaje de la población a investigar, utilizando un nivel de confianza, del 95% y con un margen de error del 5%.

Los pacientes fueron seleccionados de acuerdo con los siguientes criterios de inclusión: muestras tomadas con tubos EDTA k2/k3, con resguardo no mayor a 96 horas desde la toma de la muestra, esto lo establece el manual del equipo de Bio-Rad D-10TM, donde se procesan las muestras para la determinación de las variantes de hemoglobina, los análisis de los pacientes debían mostrar descenso de hematocrito de acuerdo a sus valores de referencia según edad, pacientes con hemoglobinas disminuidas, pacientes con anemia que no tenían un diagnóstico definido y no presentar signos de hemolisis o fibrina. Todo paciente era libre de participar voluntariamente, los datos se resguardaron y se codificaron, se elaboró un consentimiento informado y se usó traductor para las etnias que no tenían el idioma español como lengua nativa. Se excluyeron todos los pacientes en quienes las muestras estuviesen coaguladas, hemolizadas con fibrinas, resguardada incorrectamente, pacientes con diagnóstico de base como hemorragias posparto y producto de esto, anemias megaloblásticas, leucemias, sangrados del tubo digestivo, malaria, entre otras patologías que confirmen la causa de su anemia, también datos aberrantes que no cumplieran con los criterios de normalidad.

Se realizó el control de calidad de los datos registrados, para garantizar la confiabilidad y validez de los resultados, también se implementó una guía de observación que fue revisada por tres observadores especialistas en la materia, encargados de establecer la exactitud del instrumento de recolección de datos. Para detectar las variantes de hemoglobina, se utilizó la técnica de HPLC.

“La cromatografía se trata de una técnica o método físico de separación de dos o más solutos presentes en una mezcla basada en la velocidad de desplazamiento de los mismos. En ella participan dos fases, una móvil (líquida o gaseosa) y otra estacionaria (sólida o líquida)<sup>6</sup>. (p.9)”.

En el caso del Programa Dual de Bio-Rad D-10TM utiliza el método de HPLC por intercambio iónico para lograr separar de manera efectiva los distintos tipos de hemoglobinas presente en la sangre total. El programa diluye automáticamente las muestras y las inyecta en el cartucho de análisis, donde las hemoglobinas se separan en función de sus interacciones iónicas con el material de cartucho y el gradiente de tampones programado con fuerza iónica creciente creado por el D-10. Una vez separadas las hemoglobinas estas pasan una celda de flujo del fotómetro, que mide los cambios de absorbancia a 415nm. Con este principio se puede identificar hemoglobinas según sus interacciones iónicas (tiempo de retención) y el porcentaje de cada uno medido automáticamente por su absorbancia. La determinación del porcentaje de hemoglobina A1, A2 y F, en sangre humana usando HPLC puede usarse para distintos fines de diagnóstico o control de enfermedades, la medición del porcentaje de la HbA2 y la HbF, para cada muestra se genera un informe y un cromatograma, este método también es eficaz para la vigilancia a largo plazo de pacientes con anemia hemolítica por  $\beta$ -talasemia. También es capaz de detectar hemoglobinas anormales e incluso dar una presunta identificación de estas variantes (S, C, D y E). Su uso es exclusivamente profesional para el diagnóstico in vitro<sup>4</sup>.

Se verificó que las muestras cumplieran con los criterios de procesamiento por HPLC, incluyendo el transporte y conservación adecuada. Además, se llevó a cabo y comprobó el control de calidad interno de equipo, que permitió asegurar la calidad de los resultados obtenidos y excluyendo datos aberrantes que no cumplieran con criterios de normalidad.

La información se recolectó en una ficha de recolección de datos, se diseñó la base de datos correspondiente utilizando el software estadístico SPSS, v. 23 para Windows, con el propósito de analizar la información de las variantes de hemoglobina, edad, sexo y etnia de los pacientes.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos después del análisis de los datos fueron los siguientes: el sexo predominante fue el femenino con el 63% de los pacientes, se encontró que el rango de edad que más destaca fue de 11-15 años con el 12% de los pacientes, el 75% de los pacientes son de etnia Mestizo, el 12% de etnia Mayangna, el 7% de etnia Miskitu y el 6% de etnia Creoles (Tabla 1).

**Tabla 1.** Etnia de los pacientes con anemia

Etnias	Frecuencia
Mestizo	75%
Mayangna	12%
Criolles	6%
Miskitu	7%

**Fuente:** Ficha de recolección de datos.

Las variantes de hemoglobina no evidencian diferencias en cuanto al sexo, de acuerdo a la edad, en la drepanocitosis no se presentan síntomas en los primeros 6 meses de vida, según por el predominio de la hemoglobina F, que es antipolimerizante y con fuerte afinidad al oxígeno, al contrario de la Hb. Luego de este periodo con sospecha clínica, podemos observar síntomas clínicos. Hay pacientes con anemias y hemoglobinas anormales que sobreviven a las edades adultas sin mayores complicaciones, debido a la heterogeneidad clínica. En nuestro estudio las pacientes del sexo femenino predominan con anemia, esto puede ser debido a varios factores, por ejemplo: están en la edad de la adolescencia necesitando más requerimientos nutricionales, la menstruación causa sangrados tardados en estas edades causando que las pacientes lleguen a ingresos o causas ya desconocidas.

Según la Fundación para la Autonomía y Desarrollo de la Costa Atlántica de Nicaragua (FADCANIC)<sup>7</sup>, las etnias Mayangna, Creoles y Miskitus, aproximadamente representan el 14% de la población total de Siuna, en los últimos años ha venido disminuyendo por el entrecruzamiento étnico, el 12% de los pacientes con anemia del estudio son Mayangna son una de las etnias más antigua 2000 a.C., descendientes de los proto-Sumu, la etnia Miskitu con el 7% de los pacientes en el estudio, éstos son productos del mestizaje de amerindios Miskitus con europeos y esclavos africanos, generándose así la formación de su fenotipo, los Creoles representan el 6% en el estudio sus orígenes se remontan a finales del siglo XVI, con la llegada de los europeos y africanos a las costas.

El 81% de los pacientes presentaron porcentajes normales de Hb A1 con valores de referencia, citado por los autores<sup>3, 8, 9</sup>, desde 91.6-98 %, el 19 % presentaron valor bajo de Hb A1, de 0.9 a 3.5 el rango de referencia para la fracción de Hb A2, se observa el 7% de los pacientes aumentados y el rango de la hemoglobina fetal en adulto es de 0.7 a 2% de Hb F, recién nacidos: 50-80%; 6 meses de edad: el 8%; después de los 6 meses de edad de 1%, 2%, se observa el 99% de los pacientes en rango normal y el 1% aumentada (Tabla 2).

**Tabla 2.** Fracciones de hemoglobinas normales

Fracciones de hemoglobinas normales	Bajo	Normal	Aumentado
HbA1	19%	81%	0%
HbA2	0%	93%	7%
HbF	0%	99%	1%

**Fuente:** Ficha de recolección de datos.

Los pacientes con anemia presentaron una hemoglobina A1 baja en un 19%, según Morales<sup>10</sup> esto se puede deber a que la variante Hb S eluye entre la Hb A1 y la hemoglobina A2, que al aumentar la hemoglobina S, disminuye la Hb A1 y que la disminución de la funcionalidad de la hemoglobina A se produce por la hemólisis que ocasiona la polimerización de la fracción S dentro del eritrocito.

La determinación de Hb A2 se encontró aumentada en un 7% de los pacientes, juega un papel importante al momento de clasificar o detectar una hemoglobinopatía y quizás en algunos países no se le ha dado la trascendencia necesaria<sup>11</sup>, con sus cifras es posible detectar alteraciones pequeñas que apuntan al diagnóstico de  $\beta$  talasemia. El 1% de la Hb F se observa aumentado, esto se encontró en un paciente con HbS. Los resultados de este estudio demuestran que la HbS es la hemoglobinopatía estructural más frecuente en los pacientes con anemia a estudio.

A través del método HPLC se logró confirmar la drepanocitosis en 22 pacientes, lo cual representa una frecuencia relativa del 7.719% de pacientes con hemoglobina S. El 82% de los resultados positivos estaban dentro de un rango entre 51-88% de HbS, encontrándose similitud con los pacientes con anemia estadia-

dos en Siuna-Las minas, donde podemos afirmar que el HPLC ha sido de gran utilidad para la identificación y cuantificación de la Hb S, representando un aporte diagnóstico para los pacientes.

El 7% de los pacientes presentaron aumento de la hemoglobina A2, según Gaimbona<sup>11</sup> la determinación de Hb A2 juega un papel importante al momento de clasificar o detectar una hemoglobinopatía y quizás en algunos países no se le ha dado la trascendencia necesaria, con sus cifras es posible detectar alteraciones pequeñas que apuntan al diagnóstico de  $\beta$  talasemia. En Nicaragua no se encuentran estudios de frecuencia de b- talasemia menor.

Las fracciones de hemoglobinas anormales o variantes encontradas en los pacientes con anemia por HPLC fueron las siguientes: el 7% estaba en un rango entre 30-45% clasificándolos como portadores hemoglobina AS según literatura<sup>10</sup>, el 2% se encontraban en el rango de 80-93% representado a la hemoglobina SS, pacientes homocigotos para HbS o enfermos (Tabla 3).

El 81% de los pacientes con anemia no tienen diagnóstico de ninguna hemoglobinopatía S, un 19% de los pacientes con diagnóstico de anemia obedece a la presencia de hemoglobinopatías por HPLC, siendo las siguientes: en la etnia Mestiza se encontró, la enfermedad drepanocítica (SS) en un 2%, portador de hemoglobina S(AS) o portador de anemia drepanocítica representa un 7%, un 4% con diagnóstico de b-talasemia menor y un paciente doble heterocigoto Hb S/b- tal menor. En la etnia Creole se encontró 1% portador de HbS (AS) y en la etnia Mayangna se encontró el 1% de b-tal menor.

**Tabla 3.** Fracciones de hemoglobina anormal o variantes

Fracciones de hemoglobina variantes	Frecuencia
AS	7%
SS	2%

**Fuente:** Ficha de recolección de datos.

En Nicaragua no se conoce la epidemiología de las hemoglobinopatías tanto cualitativas o hemoglobinas estructurales como la anemia drepanocítica y la de las alteraciones cuantitativas como los síndromes talasémicos, no se encuentran estudio relacionados a diferentes etnias para comparar los resultados, pero si hay estudios como el de Canales<sup>12</sup> con población no cautiva en una feria de salud donde acudieron por espontaneidad sujetos que se consideraban saludables, la población en estudio son diferentes por que la comparación son con sujetos sanos y enfermos, pero el interés es por la etnia donde se asocian ambas investigaciones, aquí se determinó que el 3.2% eran portadores de hemoglobinas anormales, encontrando similitudes en nuestro estudio. Respecto a la etnia, antiguamente se pensaba que las hemoglobinas anormales solo se presentaban en la raza negra, pero producto de la inmigración y entrecruzamiento de diversas poblaciones europeas y africanas con los grupos amerindios residentes, generó una mezcla racial con la introducción de mutaciones en el gen de la hemoglobina. La accesibilidad de las comunicaciones junto con el tránsito humano ha favorecido que la población blanca americana presente dichas alteraciones<sup>13</sup>, por lo que la presencia de hemoglobina S o de otras hemoglobinas anormales no debe relacionarse únicamente con el grupo étnico negro. En un estudio realizado por Abarca<sup>14</sup> expresa que para poder determinar la prevalencia de las hemoglobinas anormales en el país es necesario un tamizaje neonatal, pero encontró un predominio de drepanocitosis en la etnia mestiza, seguida de un pequeño porcentaje de población blanca.

El 1% de los pacientes mestizo se diagnosticó doble heterocigoto HbS/-tal, se observó aumento de la hemoglobina A2 y hemoglobina S en un 36%, Arends<sup>15</sup>, en un estudio demostraron que la incidencia del doble heterocigoto HbS-b talasemia, jugaba un papel muy importante como modulador del síndrome drepanocítico y determinaron la presencia de los tres diferentes fenotipos HbS-b talasemia en la población.

Por este motivo, se hace indispensable realizar un diagnóstico diferencial entre pacientes drepanocíticos puros y pacientes con drepanocitosis- $\beta$  talasemia, el cual muchas veces son mal diagnosticados por falta de medios diagnósticos o técnica no tan sensibles, pero este problema puede ser resuelto en un futuro con la implementación del HPLC, debido a que la cuantificación de Hb A2, se realiza automáticamente.

## CONCLUSIONES

El sexo femenino predominó en la investigación con un 63%, el rango de edad de 16 a 20 años con el 17%, la etnia Mestiza con 75%, se determinó que un 81% de los pacientes tenían fracciones normales de hemoglobina A1, la fracción de la A2 aumentada en un 7%. Se encontraron variantes de hemoglobina como la hemoglobina S en un 10% de los pacientes, de estos, 7% eran AS y un 2% SS, el 7% son portadores de anemia drepanocítica AS y son de la etnia Mestiza, se encontró 1% de mestizo doble heterocigoto HbS/ $\beta$ -tal, 1% de los pacientes Creole es portador de Hba S (AS) y el 1% de la raza Mayangna es  $\beta$ -tal menor.

## Declaración de conflicto de interés

Durante el desarrollo de la presente investigación, los autores ni las instituciones que incorporamos incurrimos en ningún tipo de conflicto de intereses, esta investigación no recibió financiación de las instituciones participantes para su realización.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Vives J, Sans J, Besses C. Hemoglobinopatías estructurales. En: J. Sans-Sabrafen. Hematología Clínica. Elsevier. Quinta edición. 2006. <https://educate.elsevier.com/book/details/9788481747799>.
2. Medina, JR. Estudio de hemoglobinopatías. CATLAB. 2016. Butlletí (66). [https://www.catlab.cat/uploads/20160122/CI\\_66\\_Hemoglobinopatias.pdf](https://www.catlab.cat/uploads/20160122/CI_66_Hemoglobinopatias.pdf)
3. Solís-Solís Melissa. Detección de variantes de hemoglobina en pacientes examinados por hemoglobina A1c. Acta méd. costarric [Internet]. 2019 Dec [cited 2024 Oct 07] ; 61( 4 ): 160-165. Available from: [http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0001-60022019000400160&lng=en](http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0001-60022019000400160&lng=en).
4. BIO\_RAD. Manual de operaciones BIORAD D10 Química Clínica. 2010. Recuperado el 23 de agosto de 2020, de <http://mdkhospital.com/documents/Hemoglobin%20A1c%20D10.pdf>
5. Ortega L, Vanegas J, Ruiz D. Comportamiento de Fracciones de Hemoglobinas en adultos sanos mediante HPLC. Revista Torreón Universitario. 2022; 11:(31) <http://portal.amelica.org/ameli/journal/387/3873100013/>
6. Pássaro C, Rivera C. Guía sobre principios básicos de cromatografía y sus aplicaciones, Repositorio SENA. 2015. <https://core.ac.uk/outputs/225145615>.
7. Fundación para la Autonomía y el Desarrollo de la Costa Atlántica de Nicaragua (FADCANIC). Caracterización fisiográfica y demográfica de las regiones autónomas del caribe de Nicaragua. 2000. <https://www.uraccan.edu.ni/sites/default/files/2019-10/Manual%20Interpretacio%CC%81n%20Mapas%20-%20WEB.pdf>.

8. Romero-Sánchez Consuelo, Gómez Gutiérrez Alberto, Duarte Yurani, Amazo Constanza, Manosalva Clara, Chila M Lorena et al . Variantes de hemoglobina en una población con impresión diagnóstica positiva para hemoglobinopatías en Colombia. *Rev. méd. Chile* [Internet]. 2015 Oct [citado 2024 Oct 07] ; 143( 10 ): 1260-1268. Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-98872015001000004&lng=es](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872015001000004&lng=es). <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872015001000004>.
9. Villalba.T, Medina. Informes gráficos de estudios de Hemoglobinopatías. CATLAB. 2018. Informa, 13. Butlletí (87) [https://www.catlab.cat/uploads/20180321/CI\\_87\\_Informes\\_grnOficos\\_de\\_estudio\\_de\\_hemoglobinopatias.pdf](https://www.catlab.cat/uploads/20180321/CI_87_Informes_grnOficos_de_estudio_de_hemoglobinopatias.pdf)
10. Morales-Indiano C. Diagnóstico diferencial de las hemoglobinopatías. *Educación continua en el laboratorio clínico Ed Cont Lab Clín.* 2017; 28: 53-71. <https://www.seqc.es/download/tema/13/4413/803351306/2167177/cms/tema-5-diagnositco-diferencial-de-las-hemoglobionopatias.pdf/>
11. Giambona A, Passarello C, Renda D, Maggio A. The significance of the hemoglobin A(2) value in screening for hemoglobinopathies. *Clin Biochem.* 2009 Dec;42(18):1786-96. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2009.06.026. Epub 2009 Jul 8. PMID: 19591816.
12. Canales O, López J, Pérez D. Determinación de Glicohemoglobina HbA1c Dual por el método HPLC en habitantes del Distrito II que asistieron a la feria de la salud realizada por el POLISAL en la Ciudad de Managua, Departamento de Managua en el período Julio-Agosto del año 2020. <https://repositorio.unan.edu.ni/id/eprint/15437/>.
13. Sáenz-Renauld German F Hemoglobinas anormales. *Acta méd. costarric* [Internet]. 2005 Oct [cited 2024 Oct 07] ; 47( 4 ): 173-179. Available from: [http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0001-60022005000400003&lng=en](http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0001-60022005000400003&lng=en).
14. Abarca Gabriela, Navarrete Marta, Trejos Rafael, de Céspedes Carlos, Saborío Manuel. Hemoglobinas anormales en la población neonatal de Costa Rica. *Rev. biol. trop* [Internet]. 2008 Sep [cited 2024 Oct 07] ; 56( 3 ): 995-1001. Available from: [http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-77442008000300002&lng=en](http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-77442008000300002&lng=en).
15. Arends A, Bravo M, Alvarez M, Velásquez D, Salazar R, Guevara JM, Castillo O. Origin and Prevalence of b thalassemia in Venezuela (Resumen). 27th Congress of the International Society of Hematology and the 3er Congress of the European Hematology Association Amsterdam, Netherland. *Br J Hematol.* 1998. 102(1):48B, [https://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci\\_nlinks&ref=1115663&pid=S0535-5133200400040](https://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_nlinks&ref=1115663&pid=S0535-5133200400040).