

*Criterios revisados, acordados por el Consejo Interterritorial, que deben cumplir los CSUR para ser designados como de referencia del Sistema Nacional de Salud, actualizados según los criterios homologados por el Consejo Interterritorial*

## **67. ERITROPATOLOGÍA HEREDITARIA**

La Eritropatología hereditaria incluye un conjunto de enfermedades raras que suponen un gran reto asistencial por la dificultad de su diagnóstico en algunos casos y la necesidad de un seguimiento clínico especializado que requiere una atención multidisciplinar.

La **Eritropatología hereditaria** abarca entre otro tipo de anemias a las “**anemias raras**”, siendo las más frecuentes y graves las **Hemoglobinopatías estructurales** (drepanocitosis o anemia falciforme) y **cuantitativas** (talasemia mayor e intermedia). La prevalencia de estas enfermedades está aumentando por la mayor supervivencia (avances científicos) y por la inmigración de población procedente de continentes con mayor incidencia. También se incluyen otras patologías consideradas como “**anemias muy raras**” que pueden suponer problemas diagnósticos que necesiten laboratorios acreditados de referencia, pero que en general no precisan seguimiento clínico por centros de alta especialización salvo excepciones puntuales graves, como las: **enzimopatías** y **membranopatías** (ver anexo I).

Por tanto, **las patologías objeto de atención en este tipo de CSUR, dirigido a población infantil y adulta**, son:

- **Hemoglobinopatías** graves (drepanocitosis o anemia falciforme, talasemia mayor e intermedia) **CIE-10: D56.1, D57.0, D57.2**
- Otras anemias raras (**membranopatías D58.0** y **enzimopatías D55**) que se comporten clínicamente como graves de forma crónica (transfusiones múltiples y eventual necesidad de trasplante) o con dificultades diagnósticas.

El **tipo de atención** que debe proporcionar el CSUR es: diagnóstico prenatal o neonatal, diagnóstico, seguimiento clínico multidisciplinar y prevención de complicaciones y tratamiento.

- **Diagnóstico:** es necesario para la realización de un correcto diagnóstico tener acceso a un laboratorio especializado.
- **Seguimiento clínico y prevención de complicaciones:** la mayoría de pacientes con una anemia hereditaria grave presentan una importante sobrecarga férrica debida a la hemólisis crónica y al tratamiento basado en transfusiones periódicas de concentrado de hematíes. Esta acumulación de hierro en los tejidos es la responsable de una gran parte de la morbilidad y mortalidad asociada y requiere de una correcta monitorización de los depósitos de hierro. Los pacientes con enfermedad de células falciformes presentan ciertas peculiaridades respecto al resto de pacientes con anemias hereditarias graves dada la naturaleza vaso-oclusiva de su enfermedad. La prevención de complicaciones graves agudas es básica en el manejo de estos pacientes. Por ello, en general, estos pacientes requieren una atención médica multidisciplinar.
- **Tratamiento:** requiere de un enfoque multidisciplinar, siendo el trasplante de precursores hematopoyéticos (TPH) el tratamiento curativo en casos seleccionados.

Los procedimientos más recientes de diagnóstico, la prevención de complicaciones, el acceso a ensayos clínicos y los tratamientos más avanzados, sólo pueden aplicarse en pocos centros con experiencia en el manejo de este tipo de pacientes.

### ***A. Justificación de la propuesta***

<p>► <b>Datos epidemiológicos</b> de la eritropatología hereditaria:</p>	<p><b>Datos de las patologías graves más frecuentes:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Prevalencia Hemoglobinopatías (talasemias mayor, intermedias y drepanocitosis: 700 enfermos registrados (Registro Español-SEHOP), 15 pacientes/1000000 habitantes.</li> <li>- Incidencia drepanocitosis: 1/6137 recién nacidos (fuente: AECNE).</li> <li>- Otras incidencias estimadas en patologías menos graves o silentes: esferocitosis 1/5000 recién nacidos, portador talasemia 0.1-2%, rasgo alfa talasemia 0.8%, eliptocitosis 1.5/5000, estomatocitosis 1/1000000, xerocitosis 1/10000.</li> </ul>
--	---

### ***B. Criterios que deben cumplir los Centros, Servicios o Unidades para ser designados como de referencia para la atención de eritropatología hereditaria***

<p>► <b>Experiencia del CSUR:</b></p> <p>- <b>Actividad:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Número de pacientes que deben atenderse o procedimientos que deben realizarse al año para garantizar una atención adecuada de la eritropatología hereditaria:</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 50 pacientes en seguimiento con enfermedad drepanocítica y talasemias mayor (CIE-10: 56.1, 57.0, 57.2) atendidos en el año en la Unidad, de media en los 3 últimos años. <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ De estos al menos 40 pacientes <math>\leq 14</math> años.</li> </ul> </li> <li>- 5 pacientes nuevos con enfermedad drepanocítica y talasemias mayor (CIE-10: 56.1, 57.0, 57.2) atendidos en el año en la Unidad, de media en los 3 últimos años. <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ De estos al menos 4 pacientes <math>\leq 14</math> años.</li> </ul> </li> <li>- 100 pacientes estudiados con sospecha de eritropatología hereditaria, excluido el cribado neonatal, atendidos en el año en la Unidad, de media en los tres últimos años.</li> </ul>
--	--

<p>- <b>Otros datos:</b> investigación en esta materia, actividad docente postgrado, formación continuada, publicaciones, sesiones multidisciplinarias, etc.:</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- El centro donde está ubicado el CSUR: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 30 Eco-doppler transcraneal en arteria cerebral media en pacientes <math>\leq 14</math> años con drepanocitosis, realizados en el año, de media en los 3 últimos años.</li> <li>▪ 10 RM hepáticas/cardiacas en pacientes (niños y adultos) con hemoglobinopatías, realizadas en el año, de media en los 3 últimos años.</li> </ul> </li> <li>- Docencia postgrado acreditada: participación de la Unidad en el programa MIR del Centro. El centro cuenta con unidades docentes o dispositivos docentes acreditados para pediatría, hematología, radiología, traumatología, cirugía general y digestivo, cuidados intensivos, microbiología, ginecología y obstetricia, farmacia, oftalmología y otorrinolaringología.</li> <li>- La Unidad participa en proyectos de investigación en este campo. <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ El centro dispone de un Instituto de Investigación acreditado por el Instituto Carlos III con el que colabora la Unidad.</li> </ul> </li> <li>- La Unidad participa en publicaciones en este campo.</li> <li>- La Unidad realiza sesiones clínicas multidisciplinarias, al menos mensuales, que incluyan todas las Unidades implicadas en la atención de los pacientes con eritropatología hereditaria para la toma conjunta de decisiones y coordinación y planificación de tratamientos. <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Cuando la Unidad atiende niños y adultos al menos realizará dos sesiones anuales conjuntas con los profesionales que atienden ambos tipos de pacientes.</li> <li>▪ El CSUR debe garantizar la presentación de todos los pacientes de la unidad en sesión clínica multidisciplinar.</li> <li>▪ La Unidad recoge en las Historias Clínicas de los pacientes la fecha, conclusiones y actuaciones derivadas del estudio de cada caso clínico en la sesión clínica multidisciplinar.</li> </ul> </li> <li>- La Unidad tiene un programa de formación continuada en eritropatología hereditaria para los profesionales de la Unidad estandarizado y autorizado por la dirección del centro.</li> <li>- La Unidad tiene un programa de formación en eritropatología hereditaria, autorizado por la dirección del centro, dirigido a profesionales sanitarios del propio hospital, de otros hospitales y de atención primaria.</li> <li>- La Unidad tiene un programa de formación en eritropatología hereditaria dirigido a</li> </ul>
---	---



<p><b>Formación básica de los miembros del equipo<sup>a</sup>:</b></p> <p>- <b>Equipamiento específico</b> necesario para la adecuada atención de la eritropatología hereditaria:</p> <p>► <b>Recursos de otras unidades o servicios además de los del propio CSUR</b> necesarios para la adecuada atención de la patología o realización del procedimiento<sup>a</sup>:</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ El centro cuenta con un protocolo, consensuado por la Unidad y el Servicio de Urgencias y autorizado por la Dirección del centro, de la actuación coordinada de ambos cuando acude a Urgencias un paciente con eritropatología hereditaria.</li> </ul> <p>- Resto personal de la Unidad:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 2 pediatras a tiempo parcial.</li> <li>▪ 2 hematólogos a tiempo parcial.</li> <li>▪ Personal de enfermería.</li> <li>▪ 1 administrativo.</li> </ul> <p>- El coordinador de la Unidad tiene una experiencia mínima de 5 años en el manejo de pacientes con eritropatología hereditaria.</p> <p>- Los miembros de la Unidad multidisciplinar básica tienen una experiencia mínima de 3 años en la atención de pacientes con eritropatología hereditaria.</p> <p>- Personal de enfermería con experiencia en la atención de niños y adultos con eritropatología hereditaria.</p> <p>- Unidad de hospitalización adultos.</p> <p>- Unidad de hospitalización niños.</p> <p>- Hospital de día de hematología de adultos.</p> <p>- Hospital de día de hematología de niños.</p> <p>- Consulta de hematología pediátrica.</p> <p>- Consulta de eritropatología adultos.</p> <p>- Accesibilidad directa de los pacientes y de los centros donde habitualmente tratan al paciente a los recursos de la Unidad, mediante vía telefónica, e-mail o similar.</p> <p>El centro donde está ubicada la Unidad dispone de los siguientes Servicios/Unidades con experiencia en la atención de eritropatología hereditaria en niños y adultos:</p> <p>- Área de laboratorio: la problemática diagnóstica que plantean estas enfermedades es diversa y el apoyo metodológico a través de un laboratorio capacitado es esencial.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ En el <b>anexo II</b> de esta ficha se recogen las técnicas que debe tener disponibles el</li> </ul>
--	--

	<p>laboratorio, señalando las que deben realizarse en el laboratorio del centro donde está ubicado el CSUR y las que pueden realizarse en el propio centro o en un laboratorio de apoyo logístico externo.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ El área de laboratorio debe contar con los siguientes Servicios/Unidades: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hematología.</li> <li>- Bioquímica.</li> <li>- Microbiología.</li> <li>- Inmunología.</li> <li>- Genética y molecular.</li> </ul> </li> <li>▪ El/los laboratorio/os tienen que tener un protocolo para el envío de muestras que refleje cómo se han de recepcionar, preparar, almacenar y custodiar las muestras que se envíen y se haga un seguimiento de las mismas. El protocolo debe estar actualizado y ser conocido y utilizado por el personal del laboratorio/os.</li> <li>▪ En el caso de envío de muestras a otros países, el/los laboratorio/os deberán cumplir los trámites y permisos necesarios de acuerdo con la normativa vigente (Real Decreto 65/2006, de 30 de enero, por el que se establecen requisitos para la importación y exportación de muestras biológicas; Real Decreto 1301/2006, de 10 de noviembre, por el que se establecen las normas de calidad y seguridad para la donación, la obtención, la evaluación, el procesamiento, la preservación, el almacenamiento y la distribución de células y tejidos humanos y se aprueban las normas de coordinación y funcionamiento para su uso en humanos).</li> <li>▪ El/los laboratorio/os es deseable que dispongan de la acreditación frente a la norma UNE-EN ISO 15189 otorgada por un organismo nacional de acreditación que se haya sometido con éxito al sistema de evaluación por pares previsto en el Reglamento (CE) nº 765/2008 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 9 de julio de 2008.</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Servicio/Unidad de hematología.</li> <li>- Servicio/Unidad de pediatría.</li> <li>- Servicio/Unidad de neonatología.</li> <li>- Servicio/Unidad de cardiología pediátrica.</li> <li>- Servicio/Unidad de cardiología.</li> </ul>
--	---

- Servicio/Unidad de cirugía pediátrica.
- Servicio/Unidad de cirugía general y digestivo.
- Servicio/Unidad de cuidados intensivos pediátricos.
- Servicio/Unidad de cuidados intensivos adultos.
- Servicio/Unidad de anestesia.
- Servicio/Unidad de neumología.
- Servicio/Unidad de nefrología pediátrica.
- Servicio/Unidad de nefrología.
- Servicio/Unidad de oftalmología.
- Servicio/Unidad de traumatología y ortopedia.
- Servicio/Unidad de infecciosas.
- Servicio/Unidad de otorrinolaringología.
- Servicio/Unidad de endocrinología.
- Servicio/Unidad de dermatología.
- Servicio/Unidad de digestivo.
- Servicio/Unidad de neurología.
- Servicio/Unidad de neurocirugía.
- Servicio/Unidad de estomatología o maxilofacial.
- Servicio/Unidad de ginecología y obstetricia con diagnóstico prenatal.
- Servicio/Unidad de psiquiatría-psicología clínica, con experiencia en dar soporte a los pacientes con eritropatologías hereditarias y sus familias.
- Servicio/Unidad de rehabilitación, que incluya gimnasio para niños y adultos.
- Servicio/Unidad de diagnóstico por la imagen, que incluya eco doppler transcraneal, RM, angioRM, densitometría.
- Servicio/Unidad de medicina nuclear.
- Servicio/Unidad de transfusión.
- Disponibilidad de trasplante de progenitores hematopoyéticos alogénico infantil y de adultos, realiza, al menos, 2 trasplantes de médula ósea en pacientes  $\leq 14$  años con hemoglobinopatías en el año, de media en los 3 últimos años.
- Servicio/Unidad de trabajadores sociales.

<p><b>► Seguridad del paciente</b>  <i>La seguridad del paciente es uno de los componentes fundamentales de la gestión de la calidad. Más allá de la obligación de todo profesional de no hacer daño con sus actuaciones, la Unidad debe poner en marcha iniciativas y estrategias para identificar y minimizar los riesgos para los pacientes que son inherentes a la atención que realiza:</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- La Unidad tiene establecido un procedimiento de identificación inequívoca de las personas atendidas en la misma, que se realiza por los profesionales de la unidad de forma previa al uso de medicamentos de alto riesgo, realización de procedimientos invasivos y pruebas diagnósticas.</li> <li>- La Unidad cuenta con dispositivos con preparados de base alcohólica en el punto de atención y personal formado y entrenado en su correcta utilización, con objeto de prevenir y controlar las infecciones asociadas a la asistencia sanitaria. El Centro realiza observación de la higiene de manos con preparados de base alcohólica, siguiendo la metodología de la OMS, con objeto de prevenir y controlar las infecciones asociadas a la asistencia sanitaria.</li> <li>- La Unidad conoce, tiene acceso y participa en el sistema de notificación de incidentes relacionados con la seguridad del paciente de su hospital. El hospital realiza análisis de los incidentes, especialmente aquellos con alto riesgo de producir daño.</li> <li>- La Unidad tiene implantado un programa de prevención de bacteriemia por catéter venoso central (BCV) (aplicable en caso de disponer de unidad de cuidados intensivos o críticos).</li> <li>- La Unidad tiene implantado un programa de prevención de neumonía asociada a la ventilación mecánica (NAV) (aplicable en caso de disponer de unidad de cuidados intensivos o críticos).</li> <li>- La Unidad tiene implantado el programa de prevención de infección urinaria por catéter (ITU-SU).</li> <li>- La Unidad tiene implantada una lista de verificación de prácticas quirúrgicas seguras (aplicable en caso de unidades con actividad quirúrgica).</li> <li>- La Unidad tiene implantado un procedimiento para garantizar el uso seguro de medicamentos de alto riesgo.</li> <li>- La Unidad tiene implantado un protocolo de prevención de úlceras de decúbito (aplicable en caso de que la unidad atienda pacientes de riesgo).</li> </ul>
<p><b>► Existencia de un sistema de información adecuado:</b>  <i>(Tipo de datos que debe contener el sistema de información para permitir el conocimiento de la</i></p>	<p>- El hospital, incluida la Unidad de referencia, deberá codificar con la CIE.10.ES e iniciar la recogida de datos del registro de altas de acuerdo a lo establecido en el Real Decreto 69/2015, de 6 de febrero, por el que se regula el registro de Actividad de Atención Sanitaria Especializada (RAE-CMBD).</p>



<p><i>actividad y la evaluación de la calidad de los servicios prestados)</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cumplimentación del RAE-CMBD de alta hospitalaria en su totalidad.</li> <li>- La Unidad dispone de un <i>registro de pacientes con eritropatologías hereditarias</i>, que al menos debe contar con: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Código de Identificación Personal.</li> <li>- Nº historia clínica.</li> <li>- Fecha nacimiento.</li> <li>- Sexo.</li> <li>- País de nacimiento.</li> <li>- Código postal y municipio del domicilio habitual del paciente.</li> <li>- Régimen de financiación.</li> <li>- Fecha y hora de inicio de la atención.</li> <li>- Fecha y hora de la orden de ingreso.</li> <li>- Tipo de contacto (Hospitalización, Hospitalización a domicilio, Hospital de día médico, Cirugía ambulatoria, Procedimiento ambulatorio de especial complejidad, Urgencias).</li> <li>- Tipo de visita (Contacto inicial, Contacto sucesivo).</li> <li>- Procedencia (atención primaria; servicios del propio hospital; otros servicios; servicios de otro hospital/centro sanitario; iniciativa del paciente; emergencias médicas ajenas a los servicios; centro sociosanitario; orden judicial).</li> <li>- Circunstancias de la atención (No programado, Programado).</li> <li>- Servicio responsable de la atención.</li> <li>- Fecha y hora de finalización de la atención.</li> <li>- Tipo de alta (Domicilio, Traslado a otro hospital, Alta voluntaria, Exitus, Traslado a centro sociosanitario).</li> <li>- Dispositivo de continuidad asistencial (No precisa, Ingreso en hospitalización en el propio hospital, Hospitalización a domicilio, Hospital de día médico, Urgencias, Consultas).</li> <li>- Fecha y hora de intervención.</li> <li>- Ingreso en UCI.</li> </ul> </li> </ul>
---	--

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Días de estancia en UCI.</li> <li>- Diagnóstico principal (CIE 10 ES).</li> <li>- Marcador POA1 del diagnóstico principal.</li> <li>- Diagnósticos secundarios (CIE 10 ES).</li> <li>- Marcador POA2 de los diagnósticos secundarios.</li> <li>- Procedimientos realizados en el centro (CIE 10 ES): <ul style="list-style-type: none"> <li>- Procedimientos diagnósticos.</li> <li>- Procedimientos terapéuticos.</li> </ul> </li> <li>- Procedimientos realizados en otros centros (CIE 10 ES).</li> <li>- Códigos de Morfología de las neoplasias (CIE 10 ES).</li> <li>- Complicaciones (CIE 10 ES).</li> <li>- Seguimiento del paciente.</li> </ul> <p><i>La unidad debe disponer de los datos precisos que deberá remitir a la Secretaría del Comité de Designación de CSUR del Sistema Nacional de Salud para el seguimiento anual de la unidad de referencia.</i></p>
<p>► <b>Indicadores de procedimiento y resultados clínicos del CSUR<sup>b</sup>:</b></p>	<p><b>Los indicadores se concretarán con las Unidades designadas.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- La Unidad cuenta con <b>protocolos</b>, que incluyen los procedimientos diagnósticos y terapéuticos y el seguimiento de los pacientes con eritropatología hereditaria en urgencias, hospitalización y consultas, actualizados y conocidos por todos los profesionales de la Unidad.</li> </ul> <p><b>La Unidad mide los siguientes indicadores:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Asistencia clínica: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ N° de Eco-doppler transcraneales realizadas a pacientes con drepanocitosis/n° total pacientes con drepanocitosis (2-16 años) atendidos en el año en la Unidad. (&gt;80%)</li> <li>▪ N° de pacientes con talasemia en los que se ha diagnosticado por RM hepática sobrecarga férrica/ N° de pacientes con talasemia atendidos en la Unidad en el año.</li> </ul> </li> <li>- Diagnóstico de laboratorio:</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tiempo emisión de resultados diagnóstico prenatal &lt; 2 semanas.</li> <li>▪ Tiempo emisión resultados hemoglobinopatías &lt;1 mes.</li> <li>▪ Tiempo emisión de resultados diagnósticos complejos &lt; 3 meses.</li> <li>▪ % pacientes diagnosticados respecto al total de pacientes estudiados por sospecha de eritropatología hereditaria en el año en la Unidad. (&gt;90%).</li> </ul>
--	---

<sup>a</sup> Experiencia avalada mediante certificado del gerente del hospital.

<sup>b</sup> Los estándares de resultados clínicos, consensuados por el grupo de expertos, se valorarán, en principio por el Comité de Designación, en tanto son validados según se vaya obteniendo más información de los CSUR. Una vez validados por el Comité de Designación se acreditará su cumplimiento, como el resto de criterios, por la S.G. de Calidad y Cohesión.

### **Bibliografía:**

- Hematología y Oncología Pediátricas. Editores: L Madero, A Lassaletta, J Sevilla. Capítulos 12 (Alteraciones de membrana. A Cervera), 13 (Deficiencias enzimáticas. JL Vives, M Mañú), 14 (Síndrome talasémico. FA González, P Ropero) y 15 (Drepanocitosis y otras hemoglobinopatías estructurales. E Cela). Ergón 3ª edición. 2015
- Manual práctico de Genética Hematológica. Editores: Asociación Española de Genética Humana. Capítulo 32: “Anemias hemolíticas congénitas”. JL Vives Corrons, M Mañú Pereira. In press
- Guía de práctica clínica sobre Enfermedad de células falciforme pediátrica de la Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas-SEHOP 2010. Accesible en [www.sehop.org](http://www.sehop.org). E Cela, A Cervera, FA González, S Rives.
- Evaluación en el tercer año de implantación del cribado neonatal universal de anemia falciforme en la Comunidad de Madrid. An Pediatr (Barc). 2007;66(4):382-6. E. Cela, E. Dulín, M. Guerrero et al.
- Guía de práctica clínica de la Talasemia mayor e intermedia. SEHOP-2015. Ed CEGE. A Cervera, E Cela, FA González, R Berrueco.
- ENERCA recommendations for centres of expertise in rare anaemias: a white book. Editores: J.L Vives Corrons, María del Mar Mañú Pereira, Pilar Nicolás y Carlos Romeo. ProdrugMultimedia SL. 2014. [http://www.enerca.org/activities/training/white\\_book-recommendations\\_centre.html](http://www.enerca.org/activities/training/white_book-recommendations_centre.html)
- Manual de Técnicas de laboratorio en hematología Editores: Vives Corrons JL y Aguilar Bascompte JL. Capítulo19: “Diagnóstico de las eritroenzimopatías ”MA Pujades , JL Vives Corrons.Elsevier Mason 4ª edición. 2014
- Guía de manejo de las enfermedades falciformes, Grupo de eritropatología de la AEHH. Coordinadores M P Ricard. A Villegas. 2009.
- Utilidad de la resonancia magnética en el diagnóstico de la sobrecarga férrica. Coordinadora A Villegas 2012. Ed CEGE.A.
- Diagnóstico prenatal de talasemias y hemoglobinopatías. Med Clin 2009; 13(2): 53-56. P Ropero, F A González, A Hernández, H Sánchez, E Cela, A Villegas.

## ANEXO I

### ALTERACIONES ENZIMÁTICAS ASOCIADAS A ANEMIA HEMOLÍTICA

Enzima
Adenilato quinasa
Adenosin deaminasa (ADA), hiperactividad
Aldolasa, déficit de
Fosfofructoquinasa (PFK) déficit
Fosfogliceratoquinasa (PGK), déficit de
Glucosa fosfato isomerasa (GPI), déficit de
Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD), déficit de
6 fosfogluconato deshidrogenasa (6PGD) déficit de
Glutamato-cisteina ligasa (GCLM), déficit de
Glutation reductasa (GSR), déficit de
Glutation sintetasa (GSH-S), déficit de
Hexoquinasa (HK), déficit de
Pirimidin 5-nucleotidasa (P5N), déficit de
Piruvato quinasa (PK), déficit de
Triosa fosfato isomerasa (TPI), déficit de

## ALTERACIONES DE LA MEMBRANA ERITROCITARIA

Membranopatía	Comentarios
Esferocitosis Hereditaria (HS)	La manifestación clínica es muy variable desde formas leves-moderadas, mayoritariamente AD, a formas graves, mayoritariamente AR. La ictericia neonatal es el síntoma más importante en neonatos, mientras que en la segunda infancia y en adultos es típica la triada clásica asociada a la anemia hemolítica, anemia regenerativa, ictericia y esplenomegalia, también asociada a la presencia de cálculos biliares.
Eliptocitosis Hereditaria (HE)	Distribución mundial pero mayor prevalencia en regiones endémicas para la malaria. La mayoría de los casos son prácticamente asintomáticos, sin embargo existen casos de anemia hemolítica compensada, con ictericia y esplenomegalia. Las crisis hemolíticas neonatales con ictericia e incluso casos de <i>Hydrops fetalis</i> también han sido descritos.
Piroptocitosis (HPP)	El polimorfismo conocido como SpαLELY es el producto de la combinación de dos mutaciones en el gen <i>SPTA1</i> (exón 40 y exón 45). Su prevalencia en población europea caucásica es del 42% en estado heterocigoto y 9% en estado homocigoto, siendo ambos estados asintomáticos. Sin embargo, su unión <i>en trans</i> con una mutación responsable de HE conduce a la aparición de la HPP, por lo que a esta última se le conoce como la forma grave de la HE.
Ovalocitosis hereditaria del sudeste asiático (SAO)	Distribución geográfica mayoritaria en regiones endémicas para la malaria de Indonesia, Filipinas, Melanesia y sud de Tailandia.
Estomatocitosis hereditaria con hematíes deshidratados (Xerocitosis)	Anemia leve-moderada. Algunas mutaciones se asocian a pseudo hiperpotasemia o edema perinatal.
Estomatocitosis hereditaria con hematíes hiperhidratados	Forma menos frecuente de estomatocitosis, 20 familias reportadas, pero expresión clínica más grave que la xerocitosis.

## ANEXO II

### Técnicas de laboratorio CSUR Eritropatología hereditaria

Técnicas marcadas con X: tienen que estar disponibles en el propio centro.

Técnicas marcadas con X\*: pueden estar disponibles en otro laboratorio de apoyo logístico externo al centro.

TÉCNICAS	Disponibilidad de la Técnica
<b>Laboratorio procedimientos generales</b>	
Morfología de sangre periférica	X
Hemograma completo (recuento sanguíneo completo)	X
Recuento de reticulocitos	X
Bilirrubina sérica total e indirecta	X
Haptoglobina sérica	X
Niveles de LDL y LDLH	X
Hemosiderina urinaria	X
Hemoglobinuria/Mioglobinuria	X
Folato sérico y eritrocitario	X
Cobalamina sérica (Vitamina B12)	X
Sideremia	X
Ferritina sérica	X
Transferrina sérica	X
Receptor de transferrina sérica	X
Índice de saturación de transferrina (IST)	X
Hierro sérico y capacidad total de unión de hierro	X

Examen de médula ósea y tinción hierro (tinción de Perls)	X
<b>Estudio Hemoglobinas</b>	
Se requiere disponer de al menos dos de las siguientes técnicas de separación de hemoglobinas:	
- Electroforesis de Hb: pH alcalino y ácido	X
- Isoelectroenfoque	X
- Electroforesis capilar	X
- Cromatografía líquida de alta resolución (HPLC)	X
Electroforesis de cadenas de globina	X*
Detección de Hb S in vitro: Test de desoxigenación, prueba de solubilidad o Itano.	X
Medida p50 (afinidad del oxígeno) para la afinidad alterada del oxígeno en las Hbs	X*
Hbs inestables: Test isopropanol de estabilidad o termoestabilidad	X
Test Kleihauer (distribución de Hb F)	X
Cuerpos Hb H / Heinz / inclusión- Morfología eritrocitaria	X
Análisis de secuenciación del gen Beta (HBB)	X*
Análisis de secuenciación de los genes Alfa (HBA1 y HBA2)	X*
Análisis de secuenciación de los genes Gamma (HBG1 y HBG2)	X*
PCR multiplex (GAP-PCR) para las mutaciones deleciones comunes alfa talasemia	X*
MLPA de los genes alfa globina (HBA1 y HBA2) y cluster beta (HBG1, HBG2, HBD y HBB)	X*
GAP-PCR para las mutaciones comunes deltabeta talasemia	X*
GAP-PCR para las mutaciones Hb Lepore	X*
<b>Estudio Enzimopatías</b>	
E1. Test de la mancha fluorescente cribado Deficiencia de Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD)	X*
E2. Actividad enzimática Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD),	X*

E3. Actividad enzimática piruvato quinasa (PK)	X*
Actividad enzimática (método de referencia Beutler 1975)	X*
E4. Adenilato quinasa	X*
E5. Adenosin deaminasa (ADA), hiperactividad	X*
E6. Aldolasa	X*
E7.Fosfofructoquinasa (PFK)	X*
E8. Fosfogliceratoquinasa (PGK)	X*
E9. Glucosa fosfato isomerasa (GPI)	X*
E10.Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD)	X*
E11.Glutamato-cisteina ligasa (GCLM)	X*
E12.Glutation reductasa (GSR) (+/- FAD)	X*
E13.Glutation sintetasa (GSH-S)	X*
E14.Hexoquinasa (HK)	X*
E15.Pirimidin 5'-nucleotidasa (P5N)	X*
E16.Piruvato quinasa (PK)	X*
E17.Triosa fosfato isomerasa (TPI)	X*
E18.Cuantificación del Glutation reducido (GSH)	X*
E19.Glutatión peroxidasa (GPx)	X*
E20.AK1	X*
E21.ADA	X*
E22.ALDOA	X*
E23.PFKM / PFKL	X*
E24.PGK1	X*



E25.GPI	X*
E26.G6PD	X*
E27.GCLC	X*
E28.GSR	X*
E29.GSS	X*
E30.HK1	X*
E31.NT5C3A	X*
E32.PKLR	X*
E33.TPI1	X*
<b>Estudio Membranopatías</b>	
M1. Fragilidad osmótica eritrocitaria inmediata	X
M2. Fragilidad osmótica eritrocitaria incubada	X
M3. Test de lisis en glicerol acidificado (AGLT) o Test de PINK	X*
M4. Na y potasio eritrocitario Transporte de Na y potasio a través de la membrana. Flujos Activos y pasivos Medida agua intraeritrocitaria.	X*
M5. Prueba de unión a Eosin-5-maleimida (EMA) mediante citometría de flujo	X*
M6. Estudio de las proteínas de membrana eritrocitaria por electroforesis en gel de poliacrilamida con dodecil sulfato sódico (SDS-PAGE)	X*
M7. Ectacitometría de gradiente osmótico	X*
M8. ANK1	X*
M9. SPTA1	X*
M10. SPTB	X*

M11. EPB3	X*
M12. E3B42	X*
M13. EL11	X*
M14. GYPA	X*
M15. GYPC	X*
M16. PIEZO1	X*