

TAMIZAJE DE HEMOGLOBINOPATÍAS EN NEONATOS DE CALI, COLOMBIA

JOSÉ MARÍA SATIZÁBAL SOTO, M.D.¹, PAOLA ANDREA NEUTA ARCINIEGAS, Bact.²,
JAVIER TORRES MUÑOZ, M.D.³, POLONIO SOMOYAR ORDOSGOITI, M.D.⁴

RESUMEN

El objetivo de esta investigación fue tamizar 10000 recién nacidos de la ciudad de Cali para determinar la frecuencia de las hemoglobinopatías estructurales S, C, D y E en esa población. Para desarrollar el estudio se tomaron muestras de sangre de cordón umbilical a los recién nacidos de los diferentes centros hospitalarios de la ciudad sin tener en cuenta criterios de exclusión y con el único criterio o de inclusión de contar con el consentimiento de los padres, las cuales fueron procesadas para tamizaje de las hemoglobinas alteradas por medio de la técnica de HPLC de intercambio iónico y confirmadas por electroforesis de hemoglobina ácida. Se encontraron 370 recién nacidos positivos para alguna de las cuatro hemoglobinas buscadas (3.70% de la población estudiada), distribuidas entre los diferentes grupos étnicos que conforman la población.

Palabras claves: Hemoglobinopatías, Tamizaje, Electroforesis, Neonatos

SUMMARY

The objectives of the investigation were to screen 10000 newborns in Cali to determine the frequency of the structural hemoglobinopathies S, C, D and E in this population. Umbilical cord blood samples were taken from the newborns at different hospitals of the city without exclusion criteria and only asking for parents permission to include them in the study. These samples were screened to structural altered hemoglobin by HPLC of ionic exchange and confirmed by electrophoresis of acid hemoglobin. 370 positive newborns for anyone of the four looked hemoglobin were found (3.70% of the studied population), distributed between the different ethnic groups which compound the population.

Keywords: Hemoglobinopathies, Screening, Electrophoresis, Newborns

INTRODUCCIÓN

Las hemoglobinopatías son un grupo de enfermedades que comprenden la presencia de fenotipos alterados de la proteína producto de la expresión de genes anormales, cadenas globínicas normales producidas en cantidades erróneas¹ y persistencia de hemoglobinas fetales²; estas alteraciones causan deficiencias en el transporte de oxígeno por parte de los eritrocitos, con el consiguiente daño tisular por lesiones infartantes que se refleja en incapacidad parcial o total y en muchos casos en la muerte de quien las padece.

La presencia de hemoglobinopatías impacta la población no solamente por la severidad de sus síntomas

sino también por la incapacidad y el retraso en el desarrollo que genera la condición en las zonas que las padecen. De acuerdo con Arends (1984) y la Organización Mundial de la Salud (1972), desde el punto de vista estrictamente epidemiológico se puede considerar que toda variante hemoglobínica que tenga una frecuencia mayor del 1%, es endémica para una región determinada².

En muchos países ya sea por la alta prevalencia de hemoglobinopatías o por la conciencia del costo-beneficio, el tamizaje de neonatos para Hb anormales es obligatorio; entre ellos se encuentran Brasil³, Cuba, Costa Rica, y 43 estados de Estados Unidos^{4,5} solamente en nuestro continente. El propósito primario del tamizaje neonatal para hemoglobinopatías es identificar niños con enfermedad de células falciformes para quienes el diagnóstico temprano⁶, la educación de sus padres, la penicilina profiláctica y un cuidado médico interdisciplinario reducen la morbilidad y mortalidad^{7,8}.

La población Colombiana tiene una composición genética triétnica, en donde los genes caucasoides,

¹Profesor Titular, Universidad del Valle. Cali, Colombia

²M.Sc., Docente, Universidad Autónoma de Occidente. Cali, Colombia

³Profesor Auxiliar, Universidad del Valle. Cali, Colombia

⁴Departamento de Ciencias Fisiológicas, Universidad del Valle. Cali, Colombia

Recibido para publicación: enero 15, 2013

Aceptado para publicación: marzo 29, 2013

mongoloides y negroides se han distribuido diferencialmente por las distintas regiones colombianas en virtud de procesos históricos. A pesar de que la población colombiana comparte la mayoría de los genes, lo que hace diferente una región o población de otra es la frecuencia mayor o menor con que se distribuyen esos genes. En el Valle del Cauca, por ejemplo, la distribución genética es de población caucasoide entre el 50 y el 57%, mongoloide entre el 22 y el 29% y negroide alrededor del 21%⁹.

Se han descrito más de 600 Hb anormales. El 90% de ellas se deben a la sustitución de un sólo aminoácido³. El ejemplo clásico de reemplazo, la primera enfermedad genética en ser caracterizada a nivel molecular, es la hemoglobina de células en hoz. En este caso, en las cadenas el residuo normal de ácido glutámico (Glu) de la posición 6 es reemplazado por valina (Val); la mutación que origina la sustitución es el reemplazo de un nucleótido Adenina por una Timina en el codón que codifica para el Glu 6 de la cadena⁴.

La drepanocitosis o anemia de células falciformes es la hemoglobinopatía caracterizada por la presencia de hemoglobina S en los hematíes¹¹. Esta es la causa de la mayoría de las anemias hemolíticas severas. La condición es heredada de forma autosómica recesiva, por tanto se puede presentar en estado homocigoto o estado heterocigoto que confiere el carácter de portador de la condición¹². La primera descripción de la enfermedad se debe a Herrick en 1910, y la naturaleza de la misma que origina la hemoglobina S (HbS), fue descubierta por Ingram en 1956¹³.

El propósito de esta investigación fue determinar la incidencia de las hemoglobinopatías debidas a alteraciones en la estructura de la proteína, tamizando para ello 10000 recién nacidos de la ciudad de Cali.

MATERIALES Y MÉTODOS

Para el estudio se analizaron muestras de 10000 recién nacidos vivos que fueron tomadas en las salas de partos y cirugía de las Clínicas Comfenalco, Versalles, Santiago de Cali, Materno Infantil Los Farallones y los Hospitales Universitario del Valle, Básico Joaquín Paz Borrero, Cañaveralejo, San Juan de Dios, Primitivo Iglesias, Carlos Carmona Montoya y Carlos Holmes Trujillo de la ciudad de Cali. Para participar en el estudio no se contemplaron criterios de exclusión, y bastó con que la

madre o el padre del recién nacido autorizaran mediante la firma del consentimiento informado la utilización de la muestra para los análisis correspondientes. Las muestras tomadas correspondieron a sangre de cordón umbilical tomada al momento del parto, colectada en papel filtro S&S 903®. Las tarjetas con las muestras de sangre fueron remitidas al Laboratorio donde fueron almacenadas a 4°C hasta su procesamiento.

Las 10000 muestras colectadas fueron tamizadas para la presencia de las hemoglobinas S, C, D y E por la técnica de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) de intercambio catiónico, en el equipo VARIANT EXPRESS® de BIO-RAD. Las muestras con resultados positivos fueron confirmadas por electroforesis de hemoglobina ácida por medio del sistema HYDRAGEL ACID (E) Hemoglobin (E) K20® de Sebia. En los casos de recién nacidos positivos cuyas madres respondieron al llamado para tomar las muestras de confirmación, se corrió electroforesis de sangre líquida tanto para el recién nacido como para los demás integrantes de su núcleo familiar con el fin de brindar consejería genética en los casos requeridos; para los neonatos cuyas madres no acudieron a las citas de confirmación, la prueba fue hecha a partir de la muestra de cordón inicialmente tomada; de igual manera se incluyeron en las electroforesis 50 muestras de recién nacidos que arrojaron resultados negativos en el tamizaje, a manera de control negativo.

Además de la muestra colectada en papel filtro fueron remitidos al Laboratorio los consentimientos informados firmados por los padres y las encuestas que adicionaron información acerca del recién nacido y sus padres.

RESULTADOS

En el análisis de las muestras de la población sujeto de estudio (10000 neonatos) se encontraron 370 recién nacidos (3.7%) con alguna de las cuatro alteraciones estructurales de la hemoglobina buscadas (S, C, D y E). En la tabla 1 se muestra la distribución de las variantes hemoglobínicas halladas en las diferentes combinaciones dentro de la población.

Los datos correspondientes a la información recogida en las encuestas de los neonatos con resultados

Tabla 1

Distribución de los tipos de hemoglobinas encontrados en la población

Tipos de Hemoglobina	No. de Recién Nacidos	% de la población general ^a	% de la población positiva ^b
A – S	240	2.4	64.87
A – C	122	1.22	32.97
A – D	3	0.03	0.81
S – C	2	0.02	0.54
S – S	1	0.01	0.27
C – C	2	0.02	0.54
Total	370	3.70	100

positivos fueron tabulados mostrando que las edades de las madres estuvieron entre 14 y 17 años :122 (33%), entre 18 y 24 años: 200 (54.05%), entre 25 y 30 años: 42 (11.35%) y entre 31 y 35 años: 6 (1.60%). Debido a que no se aplicaron marcadores para raza en la población estudiada, se consideraron los datos como la etnia de la población positiva, que se distribuyó como se muestra en la tabla 2.

En los datos de las encuestas también se pudo encontrar que de los 370 niños positivos, 226 viven en estrato 1 (61%), 111 viven en estrato 2 (30%), 26 son de estrato 3 (7%) y 7 son de estrato 4 (2%). La duración de los embarazos de los 370 neonatos positivos fue de entre 30 y 34 semanas para 7 (1.9%), entre 35 y 37 semanas para 22 (5.9%) y entre 38 y 42 semanas para 341 (92.2%) y 187 de ellos fueron niños (50.6%) y 183 fueron niñas (49.4%). En cuanto a los antecedentes de hemoglobinopatías, 7 madres los refirieron (1.9%) mientras que las 363 restantes (98.1%) no los tenían, no sabían o no reconocían la enfermedad.

Tabla 2

Distribución de las etnias de la población positiva para hemoglobinopatías

Etnia	No. de neonatos	% de la población positiva
Negra	257	69.5
Blanca	79	21.4
Indígena	34	9.1
Total	370	100

DISCUSIÓN

Los datos encontrados con el desarrollo de este estudio, arrojan los primeros resultados a cerca de la incidencia con que se presentan las hemoglobinopatías en la ciudad de Cali. La incidencia del 3.7% en los neonatos analizados muestra que la enfermedad debe ser tratada como un problema de salud pública que afecta una buena parte de la población, lo que concuerda con los datos reportados por Pereira y Sáenz¹², a pesar de que este estudio fue realizado en personas con sospecha de hemoglobinopatías.

A pesar de que no fue uno de los objetivos de la investigación demostrar asociación de razas con la presencia de tipos determinados de hemoglobinas alteradas, se pudo ver una concordancia entre la distribución de las hemoglobinopatías en las etnias consideradas en este estudio, con las asociaciones que han sido ampliamente descritas en la literatura mundial.

La estrategia utilizada para la distribución de los porcentajes correspondientes para cada uno de los centros hospitalarios para la recolección de los 10.000 especímenes fue adecuada para conseguir una muestra que fuera representativa de la población; sin embargo la inclusión en el estudio dependió del consentimiento de uno de los padres, lo que podría generar posibles sesgos al momento de coleccionar las muestras, sin embargo, se logró obtener el número requerido de cada centro asistencial lo que apuntaría a que la muestra no presenta sesgos de selección, ya que no se tuvo en cuenta ningún criterio de conveniencia para incluir o no una muestra en el estudio.

A pesar de que nuestra ciudad la presencia de hemoglobinas estructuralmente alteradas es evidente, y lo ha sido desde hace mucho tiempo, uno de los hallazgos de este estudio es la falta de conocimiento de la población que las padece acerca de su propio estado y la falta de sospecha del personal de salud sobre la presencia de estas alteraciones, pues en la gran mayoría de los casos los padres portadores desconocían su condición y la posibilidad de transmitirla a sus hijos.

REFERENCIAS

1. Malcorra JJ. Hemoglobinopatías y Talasemias. BSCP Can Ped 2001; 25: 2
2. Martínez E, Castro JR, Barroso F. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. Ediciones Ergon SA 2001
3. Lopes C, Bueno LM, Moura P, Loureiro L, Castillo S, Farias SM. Triagem neonatal para hemoglobinopatias no Rio de Janeiro, Brasil. Pan Am J Public Health 2003; 13: 2/3
4. Clericuzio C. Issues in Newborn Screening 1998; 15
5. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. Newborn screening for sickle cell disease and other hemoglobinopathies. JAMA 1987; 258: 1205–1209
6. Khoury MJ, McCabe LL, McCabe ERB. Population Screening in the Age of Genomic Medicine. N Engl J Med 2003; 348: 1
7. Gaston MH, Verter JI, Woods G. Prophylaxis with oral penicillin in children with sickle cell anemia. A randomized trial. N Engl J Med 1986; 314: 1593-1599
8. Overturf GD. American Academy of Pediatrics. Committee of Infectious Diseases. Technical report: prevention of pneumococcal infections, including the use of pneumococcal conjugate and polysaccharide vaccines and antibiotic prophylaxis. Pediatrics 2000; 106: 367–376
9. Rodríguez JV. Introducción a la antropología forense. Universidad Nacional de Colombia 1994
10. Creighton T. Proteins: structure and molecular properties. Freeman WH and Company 1993
11. Wolf PL. Electrophoresis of proteins. Philadelphia: WB Saunders 1986: 403–420
12. Pereira FD, Sardi A. Hemoglobinopatías en niños. Acta Pediatr Col 1985; 3: 15-18
13. Ortega JJ. Anemia de células falciformes: una enfermedad emergente en España. An Pediatr 2003; 58: 93-94