

## Detección de hemoglobina S en neonatos del estado venezolano de Carabobo

### Hemoglobin S detection in neonates of the Venezuelan state of Carabobo

Lic. Haifah Kuder, Lic. Greysi Lover, Lic. Yudith Lugo, Lic. Milagros Espinoza y Lic. Santana Coccione

<sup>1</sup> Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Carabobo, Venezuela.

#### RESUMEN

Se efectuó un estudio descriptivo de 129 neonatos de ambos sexos, nacidos en la Unidad de Neonatología de un Centro de Salud Pública de la ciudad de Puerto Cabello, estado venezolano de Carabobo, desde enero de 2012 hasta junio de 2013, a fin de detectar tempranamente los recién nacidos con hemoglobina S. En la serie predominó el sexo femenino (51,9 %). Se empleó la técnica de electroforesis y se encontró hemoglobina normal (Hb A) en 91,5 %, así como patrones electroforéticos de hemoglobina anormal compatibles con Hb S en 8,5 %. De los 11 casos positivos, 90,9 % correspondieron a Hb SA y 9,1 % a Hb SS. La frecuencia de hemoglobina SA y SS detectadas, aun cuando no se pudieron establecer resultados diagnósticos, representó una alerta para implementar la detección inicial, que condujera a un programa de prevención precoz, y a la profilaxis desde los primeros meses de vida.

**Palabras clave:** hemoglobinopatías, hemoglobina S, anemia falciforme, electroforesis, estado venezolano de Carabobo.

#### ABSTRACT

A descriptive study of 129 neonates of both sexes, born in the Neonatology Unit of a Public Health Center from Puerto Cabello city, Venezuelan state of Carabobo, was carried out from January, 2012 to June, 2013, in order to detect early newborns with hemoglobin S. In the series the feminine sex prevailed (51.9%). The electrophoresis technique was used and normal hemoglobin (Hb A) was found in 91.5%, as well as electrophoretic patterns of abnormal hemoglobin compatible with Hb S in 8.5%. Of the 11 positive cases, 90.9% corresponded to Hb SA and 9.1% to Hb SS. The detected hemoglobin SA and SS frequency, even when diagnostic results could not be established, represented a warning to implement the early detection, which conducted to a program of early prevention, and to prophylaxis from the first months of life.

**Key words:** hemoglobinopathies, hemoglobin S, sickle cell anemia, electrophoresis, Venezuelan state of Carabobo.

#### INTRODUCCIÓN

A escala mundial, el estudio de las hemoglobinopatías ha adquirido importancia en los últimos años, debido al aumento de su incidencia por el creciente fenómeno de la inmigración, y por algunos aspectos de interés: clínico (por ser la causa de enfermedades hemolíticas y otros síndromes patológicos) y genético (por considerarse marcadores de identificación de individuos y familias).<sup>1</sup> Entre las variantes

hemoglobínicas, las de mayor importancia clínica son las hereditarias, que involucran los trastornos de células falciformes y las talasemias.<sup>2</sup> La Organización Mundial de la Salud ha recomendado el desarrollo global de servicios que incluyan programas integrados por el tratamiento, la detección de portadores y el asesoramiento genético.<sup>3</sup>

En tal sentido, desde hace más de una década, en la bibliografía médica se aboga por la necesidad de establecer programas permanentes para la identificación de individuos con hemoglobinopatías; además, se ha observado que muchos de los programas existentes se subordinan a los fines y objetivos que determinan los investigadores o la institución que los establece.<sup>4</sup>

Cabe destacar, que algunos programas se basan fundamentalmente en investigar la presencia de hemoglobina S (Hb S), por ser la variante patogénica más frecuente en todo el mundo. Para llevar a cabo ese tipo de investigaciones, algunos autores insisten en un escrutinio electroforético inicial, para discriminar rápidamente, de manera preliminar, las muestras normales de las anormales, y luego, en dependencia del resultado obtenido, continuar con estudios más especializados.<sup>5</sup>

Los programas de detección neonatal de la enfermedad de células falciformes tienen como finalidad el diagnóstico de la afección en una fase presintomática, para instaurar un tratamiento temprano, con el fin de reducir la morbilidad y mortalidad producida por la anemia falciforme en la niñez; sin embargo, estos programas son una estrategia de prevención secundaria.

El cribado se ha definido como la aplicación de procedimientos de selección a personas asintomáticas, con el objeto de identificar o detectar a aquellas con mayor riesgo de padecer una determinada enfermedad. Una prueba de cribado no es diagnóstica y las personas con resultado positivo o una vez detectadas, deberán someterse a nuevos exámenes que corroboren o descarten la presencia de la afección (pruebas de confirmación diagnóstica).<sup>6</sup>

Se ha demostrado la conveniencia del escrutinio electroforético inicial por asegurar el mínimo requerido en estudios poblacionales sobre trastornos hereditarios, con hincapié en su contribución de manera rápida y costo-efectiva;<sup>7</sup> sin embargo, este tipo de detección, tal como se plantea en este estudio, se entiende como un diagnóstico inicial rápido, muy útil y económico cuando existe limitación de recursos, que permite diagnosticar al paciente con otros sistemas más precisos y métodos más tecnificados, no disponibles de forma rutinaria.

Este tipo de estudio permite realizar un acercamiento a la situación real de las hemoglobinopatías en los pobladores de la zona costera de la región carabobeña, así como destacar su detección en la población neonatal.

## **MÉTODOS**

Se efectuó una investigación descriptiva de 129 neonatos de ambos sexos, nacidos en la Unidad de Neonatología de un Centro de Salud Pública de la ciudad de Puerto Cabello, estado venezolano de Carabobo, desde enero de 2012 hasta junio de 2013, a fin de realizarle un diagnóstico inicial rápido de hemoglobina S.

Fueron excluidos todos los recién nacidos pretérmino y aquellos a término con alguna afección. En el estudio se solicitó el consentimiento de los padres, quienes fueron

informados en detalle de las ventajas de la detección rutinaria inicial de hemoglobinopatías.

Las muestras de los neonatos fueron recolectadas por expertos en la Unidad de Neonatología entre los 2 y 4 días posteriores al nacimiento. Se extrajeron 3 mL de sangre venosa a nivel del pliegue del codo de cada uno, y se colocó en tubos de 12x75 mm con ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) como anticoagulante. Se identificó adecuadamente a cada muestra y se realizó la detección de variantes de hemoglobina mediante la técnica de electroforesis con una solución de Tris-EDTA Borato, a pH 8,6 como sustancia tampón, sobre membranas de acetato de celulosa. También, se realizó electroforesis en gel de agar a pH 6,1 con amortiguador de citrato, para detectar variantes diferentes (la migración de S es diferente de la de G y D) y la comparación de los resultados obtenidos con cada procedimiento suele permitir un estudio más confiable.<sup>8</sup> Aún cuando algunas variantes de hemoglobina importantes son silentes desde el punto de vista electroforético, esta técnica con diferentes soportes y valores de pH, no deja de ser una prueba simple, económica, fiable para la detección sistemática inicial y se encuentra disponible en centros de salud de atención pública.

Ahora bien, los casos positivos detectados fueron notificados al coordinador de la unidad de neonatología para que pudiesen seguir con el esquema protocolizado de hemoglobinopatías, que incluía confirmar el diagnóstico con otras técnicas más especializadas, antes de estudiar y comunicar estos resultados a ambos padres, así como para iniciar consejo genético a la familia, tratamiento, control y seguimiento.

## RESULTADOS

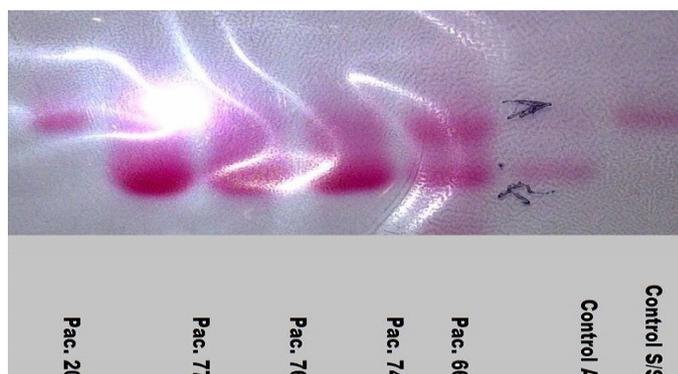
Se evaluaron 129 muestras de neonatos, con un peso medio al nacer de 3.280 g y una edad media de gestación de 38,8 semanas. En cuanto al sexo, se encontró que 62 (48,1 %) pertenecían al masculino y 67 (51,9 %) al femenino. Al realizar el cribado neonatal mediante la técnica de electroforesis se halló que 118 (91,5 %) presentaron hemoglobina normal (Hb A) y 11 (8,5 %) patrones electroforéticos de hemoglobina anormal, compatibles con Hb S

La tabla muestra que de los 11 casos positivos detectados, 90,9 % correspondió a Hb SA y 9,1% a Hb SS.

**Tabla.** Frecuencia de hemoglobina S en los neonatos según sexo

Tipo de Hemoglobina S	Masculino		Femenino		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
Hemoglobina SA	4	36,4	6	54,5	10	90,9
Hemoglobina SS			1	9,1	1	9,1

La figura corresponde a una corrida electroforética en acetato de celulosa a pH 8,6, realizada para las muestras 66, 74, 76 y 77, las cuales fueron detectadas como positivas para Hb SA; sin embargo, la 20 resultó positiva para Hb SS.



**Fig.** Patrón electroforético de hemoglobina S en acetato de celulosa a pH 8,6

## DISCUSIÓN

El cribado neonatal de hemoglobina S ha sido sustentado por algunos estudios,<sup>9</sup> y su objetivo se basa en la detección precoz de este tipo de afecciones, clasificadas como hereditarias.

Al respecto, las hemoglobinopatías hereditarias afectan a un gran número de personas a escala mundial; sin embargo, se ha evidenciado que las más significativas son aquellas que están relacionadas con alteraciones en la cadena beta de la hemoglobina. Asimismo, en Venezuela existen varios trabajos que han permitido detectar y caracterizar las variantes hemoglobínicas localizadas en las poblaciones.<sup>10,11</sup> Las más frecuentes son las hemoglobinas S, C y D, siendo las 2 primeras de importancia. La hemoglobina S en su forma homocigota produce un tipo de anemia conocida como anemia drepanocítica o falciforme. Los individuos que padecen la enfermedad se caracterizan clínicamente por presentar anemia (hemoglobina menor de 10 g/dL), crisis vasooclusivas, hemolíticas y dolorosas; úlceras crónicas, deformaciones óseas, hepatomegalia, esplenomegalia, incremento en la susceptibilidad a infecciones y muerte prematura. Las personas heterocigotas (Hb AS), usualmente son asintomáticas; sin embargo, se han notificado casos con severas manifestaciones clínicas similares al estado homocigoto.<sup>12</sup>

La detección de hemoglobina S se ha impuesto en muchos países por la importante inmigración africana. El estudio "universal" desde décadas atrás teme dejar fuera del cribado a niños enfermos de fenotipo "no oscuro", por lo que el mismo defiende incluir a todos los recién nacidos, independientemente del fenotipo que presenten.<sup>13,14</sup> En este estudio se ha considerado el gran mestizaje, que resulta de la inmigración existente en el país; por tanto, no se consideró solo el color de la piel negro.

La presencia de variantes hemoglobínicas en la población venezolana están íntimamente relacionadas con la llegada de africanos durante el proceso de colonización; es así como la distribución de las mismas responde a un patrón determinado por la manera como estas poblaciones se establecieron en el territorio.<sup>15</sup> En algunas regiones venezolanas, la hemoglobina S es endémica, tal es el caso de Curiepe (estado Miranda) e Isla de Toas, estado Zulia.<sup>16-18</sup>

Se ha seleccionado como técnica la electroforesis de proteína (EF Hb), preferible para la detección inicial rápida, debido a que otras más avanzadas, tales como electroisoelectroenfoque analítico, cromatografía líquida o las técnicas genético-moleculares,

precisan de elevados presupuestos;<sup>19</sup> no obstante, la EF Hb es una técnica adecuada si se realiza correctamente, y está disponible en centros de salud pública, para todos los estratos sociales.

Los resultados de la serie, aun cuando el número de neonatos resulta escaso, permiten hablar de una frecuencia de hemoglobinopatías detectada de 8,5 %. Esta frecuencia indica que no se puede, solo por el color de la piel y el fenotipo caucásico, limitar o dejar de hacer la detección de la enfermedad pesquisada, así como los análisis correspondientes para el diagnóstico, puesto que esta práctica puede traer como consecuencias errores por subestimar la afección. Más bien hay que incentivar para que se realicen las pesquisas de forma masiva y no selectiva.

Varela *et al*,<sup>15</sup> en un estudio reciente realizado en la ciudad de venezolana de Valencia, también detectaron hemoglobinopatías en neonatos y obtuvieron resultados anómalos por electroforesis en 2,7 % de los pacientes, siendo confirmados por cromatografía líquida de alta eficiencia de fase reversa.

Otros estudios avalan la importancia de la detección inicial de la enfermedad en los neonatos y la instauración precoz de medidas profilácticas, que reduzcan considerablemente tanto la morbilidad como la mortalidad (10 % en la primera década, concentrada en los 3 primeros años).<sup>20</sup>

Se concluyó, que la frecuencia de hemoglobina SA y SS detectadas en esta exploración no selectiva, aun cuando no se pudieron establecer resultados diagnósticos, representó una alerta para implementar la detección inicial neonatal como pesquisa rápida en la atención primaria de salud, que posteriormente debe conducir a programas de prevención precoz encaminados al diagnóstico mediante otros estudios, a la prevención y educación de la comunidad, así como a la profilaxis desde los primeros meses de vida para evitar consecuencias mortales.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sáenz Renault GF. Hemoglobinopatías en los países de la cuenca del Caribe. Rev Biol Trop. 1988;36(2b):361.
2. Martini G, Bastos BM, Santos N, Oliveira C, Ruhland L, Da Silva PH, et al. Triagem neonatal e hemoglobinopatias em Santa Catarina, Brasil. Rev Bras Anal Clin. 2009;41(3):185-9.
3. WHO Working Group. Hereditary anaemias: genetic basis, clinical features, diagnosis, and treatment. Bull World Health Organ. 1982;60(5):643-60.
4. Hoppe CC. Prenatal and newborn screening for hemoglobinopathies. Int Jnl Lab. Hem. 2013;35:297-305.
5. Heredero L, Granda h, Altland K. Una solución técnica para hacer un pesquaje de hemoglobinas a gran escala. Rev Cubana Pediatr. 1974;46:213.
6. Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas. Guía de práctica clínica sobre Enfermedad De Células Falciformes Pediátrica. España: SEHOP;2010:7-90.
7. Dulín Iñiguez E, Espada M, Eguileor Gurtubai I. Programas de cribado neonatal. An Pediatr Contin. 2006;4(1):61-5.

8. Clarke GM, Higgins TN. Laboratory investigation of hemoglobinopathies and thalassemias: review and update. *Clin Chem*. 2000;46 (8-2):1284-90.
9. Hoppe CC. Newborn screening for non-sickling hemoglobinopathies. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2009:19-25.
10. Arends T. Epidemiología de las variantes hemoglobínicas en Venezuela. *Gaceta Med. Caracas*. 1984;92:189-224.
11. Arends A, Chacín M, Bravo Urquiola M, Montilla S, Guevara JM, Velásquez D, et al. Hemoglobinopatías en Venezuela. *Interciencia*. 2007;32(8):516-521.
12. Felix AA, Souza HM, Ribeiro SB. Aspectos epidemiológicos e sociais da doença falciforme. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2010;32(3):203-8.
13. Hoppe CC. Newborn screening for hemoglobin disorders. *Hemoglobin*. 2011;35(5-6):556-64.
14. Selekmán J. Update: new guidelines for the treatment of infants with sickle cell disease. Agency for Health Care Policy and Research. *Pediatr Nurs*. 1993;19(6):600-5.
15. Varela I, Sequera A, Olivero R. Detección de hemoglobinopatías en recién nacidos del Hospital Materno Infantil "Dr. José María Vargas" de la ciudad de Valencia, Venezuela. *Salus*. 2013;17(2):6-11.
16. Pineda de Del Villar L, Borjas L. La hemoglobina S en Isla de Toas: es un problema genético de salud pública? *Invest Clín*. 1986;27(1):5-14.
17. Rodríguez E, Silva L, Barbato V, Carrasquero E, Anchustegui M, Arends A. Frecuencia de drepanocitos en varias poblaciones de Barlovento. *Gac Med Caracas*. 1984:33-44.
18. García O, Chacín M, Bravo M, Gómez G, Montilla S, Merzón R, et al. Diagnóstico de hemoglobinopatías a partir de sangre del talón de recién nacidos en diferentes centros hospitalarios de Venezuela. *An Pediatr*. 2009;71(4):314-8.
19. Michlitsch J, Azimi M, Hoppe C, Walters MC, Lubin B, Lorey F, et al. Newborn screening for hemoglobinopathies in California. *Pediatr Blood Cancer*. 2009;52(4):486-90.
20. Peñaloza Espinosa RI, Buentello Malo L, Hernández Maya MA, Nieva García B, Lisker Yurkowitzki R, Salamanca Gómez F. Hemoglobin S frequency in five Mexican populations and its importance in public health. *Salud Publica Mex*. 2008;50(4):325-9.

Recibido: 15 de mayo de 2014.

Aprobado: 10 de junio de 2014.

*Haifah Kuder*. Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Carabobo, Venezuela.  
Correo electrónico: [hkuder@yahoo.com](mailto:hkuder@yahoo.com)