

Revista Médica del Hospital General de México

Volumen
Volume 66

Número
Number 3

Julio-Septiembre
July-September 2003

Artículo:

Prevalencia de hemoglobina AS en una población de adolescentes en Panamá

Derechos reservados, Copyright © 2003:
Sociedad Médica del Hospital General de México, AC

**Otras secciones de
este sitio:**

-  [Índice de este número](#)
-  [Más revistas](#)
-  [Búsqueda](#)

***Others sections in
this web site:***

-  [Contents of this number](#)
-  [More journals](#)
-  [Search](#)



[Medigraphic.com](http://www.Medigraphic.com)



Prevalencia de hemoglobina AS en una población de adolescentes en Panamá

Deidy Ferguson,* Efraín Sánchez,** Julieta Rojo***

RESUMEN

El diagnóstico de enfermedad de células falciformes se establece con base en la identificación de la hemoglobina S. En el enfermo, homocigoto, el cuadro clínico está dado por los fenómenos de vasooclusión y/o hemólisis del drepanocito. El portador (AS), generalmente es asintomático. En ambos casos se requieren estudios de laboratorio para confirmar el diagnóstico. En el primero, el frotis de sangre puede mostrar drepanocitos, además de otras alteraciones de la serie roja como hipocromía, poiquilocitosis y microcitosis. En el enfermo y en el portador la presencia de hemoglobina S se determina por las pruebas de inducción de drepanocitos y de solubilidad de la hemoglobina, pero la electroforesis de hemoglobina es la que confirma su presencia. En el presente estudio realizamos la electroforesis de hemoglobina en acetato de celulosa en 777 estudiantes panameños, encontrando un 7.7% de portadores de hemoglobinopatía AS.

Palabras clave: Drepanocitosis, electroforesis de hemoglobina, hemoglobina AS.

ABSTRACT

The diagnosis of sickle cell disease is based on identification of hemoglobin S (HbS). In the homocigote patient, the clinic manifestations are given because of sickling and/or hemolysis. In the sickle trait (hemoglobin AS), there are in general no symptoms. It is necessary in both cases, to make diagnostic laboratory studies. In the first case, the sickle cells and other erythrocyte alterations may be seen in peripheral blood smears. In patients and carriers the hemoglobin S is diagnosed by sickle-cell induction and by solubility tests, but hemoglobin electrophoresis must be done definitively for the diagnosis. In this study we made hemoglobin electrophoresis in 777 blood samples from students and found that 7.7% of them were Hb AS carriers.

Key words: Sickle cell, electrophoresis, hemoglobin AS.

INTRODUCCIÓN

Las alteraciones que pueden ocurrir en la molécula de hemoglobina pueden ser de carácter estructural o por deficiente producción de alguna de sus cadenas. En las primeras, la anormalidad ocurre en la

misma molécula de hemoglobina, como es el caso de la anemia drepanocítica con alteración de las cadenas beta; mientras que en las otras, como las talasemias, hay menor producción de alguna de las cadenas de globina. En América Latina se pueden encontrar ambas patologías; en México son más frecuentes en las costas del Golfo y del Pacífico¹ y en Panamá existe una alta incidencia, sobre todo en las provincias de Panamá y Colón. En un estudio realizado en 1981 en dos hospitales de la ciudad de Panamá, en 850 pacientes, con edades entre seis meses y 56 años, atendidos en la consulta, se encontró un patrón electroforético de hemoglobina A en 73.29%; heterocigotos con hemoglobina AS en

* Servicios de Hematología y Medicina Transfusional, Complejo Hospitalario Metropolitano Dr. Arnulfo Arias Madrid, Panamá, Panamá.

** Laboratorio Clínico, Policlínica Dr. Santiago Barraza, Panamá.

*** Banco de Sangre, Hospital General de México. OD. Facultad de Medicina, UNAM.

18.58%; homocigotos para hemoglobina S en 6.0%; doble heterocigotos SC en 1.29% y con hemoglobina AC en 0.82%.² Aunque no es un estudio de la población sana, presenta un panorama de la gravedad del problema en la República de Panamá, sobre todo en las ciudades de Panamá y Colón, extremos del ferrocarril y del Canal de Panamá y, por ello, de importancia en cuanto a su significado histórico y de inmigración. En otro estudio, hecho en consultas también en 1981, se realizó electroforesis en acetato de celulosa en infantes y adultos jóvenes y se informaron 21.0% de pacientes con hemoglobina SS y 8.8% con hemoglobina AS en la ciudad de Colón; mientras que en otras áreas, como las provincias con menor prevalencia de personas de raza negra, la incidencia es menor: Coclé con 1% de hemoglobina AS y ningún SS, en Azuero (Herrera y Los Santos) 8.44% AS y ninguno con hemoglobina SS y en Chiriquí, 4.5% con hemoglobina AS y 1.5% con SS.³

Desde que Herrick describiera la anemia falciforme en 1910 y Pauling descubriera la hemoglobina S como la causante de esta enfermedad, se han descrito cientos de hemoglobinopatías, siendo las más frecuentes las mutaciones del gen beta, primordialmente la hemoglobina S. Ésta ocurre por la sustitución del ácido glutámico de la posición 6 del extremo N-terminal de la cadena beta, por valina, reemplazo que está determinado por el cambio de una sola base: la adenina en lugar de la timina en la segunda base del codón 6, que codifica el aminoácido, en el cromosoma 11.⁴

Además, pueden existir mutaciones dobles, como por ejemplo, la hemoglobina S/O (Arab), don-

de ocurre la alteración $\beta 6\text{Glu} \rightarrow \text{Val}$ correspondiente a la hemoglobina S, y la $\beta 121\text{Glu} \rightarrow \text{Lys}$, de la hemoglobina O (Arab). En casos como éste, el diagnóstico se logra mediante electroforesis en acetato de celulosa en un pH alcalino y en agar citrato en medio ácido, ya que en el primero la hemoglobina O (Arab) migra a la misma región que la hemoglobina C, y en el agar corre cerca de la hemoglobina S.⁵ Sin embargo, la doble heterocigotidad más frecuente ocurre entre las hemoglobina S y C y con talasemias (Tal): hemoglobina SC, hemoglobina S/B⁰ Tal, hemoglobina S/ β^+ Tal y el estado portador (hemoglobina AS).

La sustitución del aminoácido (Glu $\rightarrow$ Val) le confiere a la molécula de hemoglobina la propiedad física de polimerizarse en un medio desoxigenado transformándose en un gel viscoso con la formación de fibras, con lo que la célula se convierte en drepanocito,⁶ fenómeno que en el enfermo causa la sintomatología, con vasooclusión y anemia hemolítica crónica, al adherirse al endotelio vascular y/o fragmentarse, pero que se considera que lo protege contra la malaria ya que en el bazo se destruyen estos eritrocitos que el parásito necesita para sobrevivir.⁷

El diagnóstico de la anemia falciforme se basa en la identificación de la hemoglobina S. En su estado homocigoto, el cuadro clínico orienta a su diagnóstico, lo mismo que la biometría hemática (BH) y el frotis de sangre periférica (FSP) (Figura 1). Sin embargo, el portador AS puede no ser diagnosticado hasta que se realicen otras pruebas de laboratorio. El fenómeno de drepanocitosis (*sickling*) puede provocarse *in vitro*, mediante:

1. **Inducción de drepanocitos:** En un medio carente de oxígeno (O_2) la hemoglobina S se hace menos soluble y forma agregados cristalinos con la consiguiente formación de drepanocitos. Se coloca una gota de sangre en un portaobjetos, se le agrega metabisulfito de sodio 2%, que es un reactivo consumidor de O_2 , se tapa con un cubreobjetos y se sellan los bordes con petrolato;⁸ en pocos minutos se puede observar el fenómeno (Figuras 2 y 3). Si no se agrega el metabisulfito habría que esperar entre seis y 24 horas para que ocurriera.

2. **Prueba de solubilidad de la hemoglobina:** Aquí también ocurre una desoxigenación de la hemoglobina S, pero utilizando sustancias como el ditionato (comerciales, como Sickledex[®])⁹ la hemoglobina S se hace insoluble y se precipita, observándose turbia la solución. Esta prueba es más fácil y rápida de realizar,

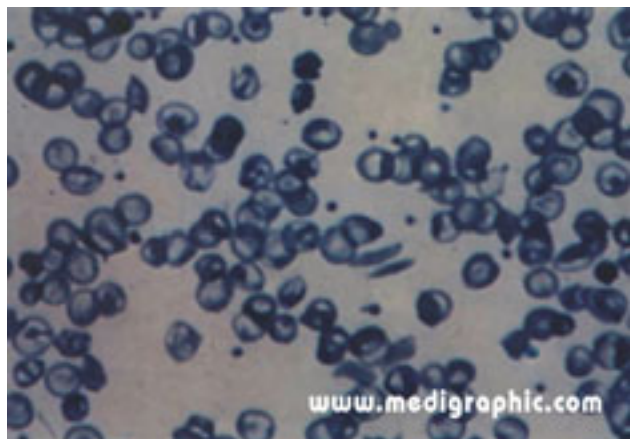


Figura 1. Frotis de sangre periférica de un paciente con enfermedad drepanocítica, no correspondiente a este estudio, para ilustrar la presencia de drepanocitos.

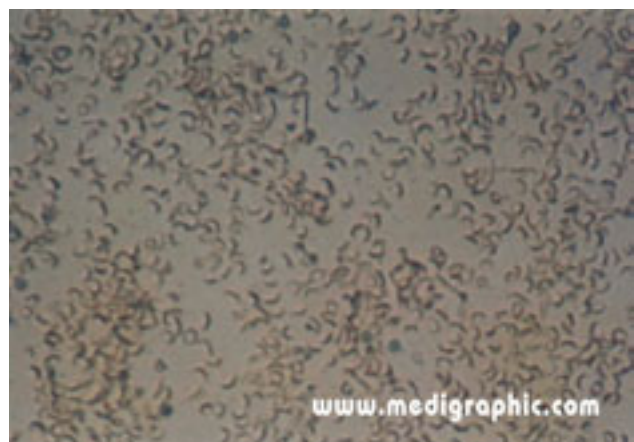


Figura 2. Inducción de drepanocitos en metabisulfito de sodio (aumento 10X) presentes tanto en pacientes con enfermedad falciforme como en portadores de hemoglobina AS.

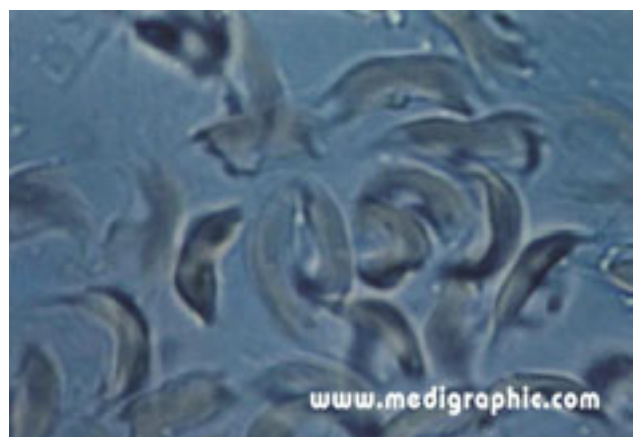


Figura 3. Inducción de drepanocitos en metabisulfito de sodio (aumento 100X).

pero puede dar falsos negativos en los pacientes con anemia severa a menos que se realice en el hematócrito y en casos de hemoglobina F aumentada, y los falsos positivos pueden estar dados por otras causas de turbidez como en las disglobulinemias.⁸

Algunas hemoglobina raras, como la C (Harlem), pueden producir un fenómeno de drepanocitosis⁸ y dar positivas las pruebas mencionadas. Por todo ello, la prueba diagnóstica principal es la electroforesis de hemoglobina, que involucra separación de las diferentes clases de hemoglobina por movilidad diferente según su carga molecular y tamaño.^{6,9} Sin embargo, algunas hemoglobinas migran juntas en un medio alcalino (acetato de celu-

losa) (Figuras 4 y 5) y es necesario repetirla a un pH ácido (agar citrato) en que pueden migrar diferente (Figura 6). Por ejemplo, la hemoglobina C y la A₂ migran juntas en acetato de celulosa, pero

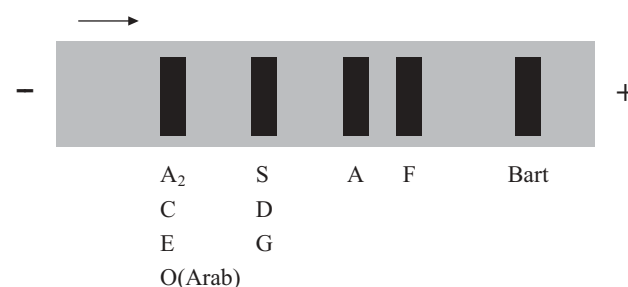


Figura 4. Esquema de marcadores de algunas hemoglobinas en electroforesis en acetato de celulosa, para ubicar su localización.

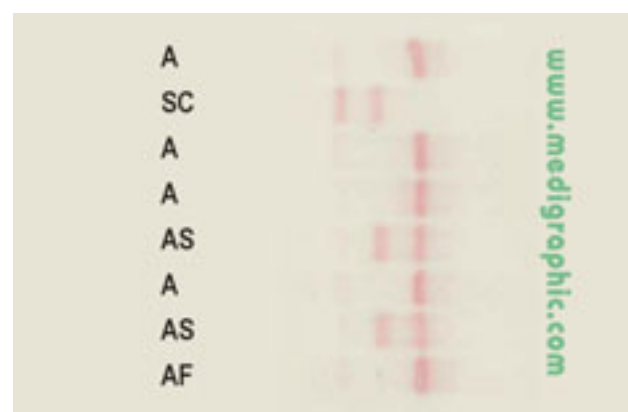


Figura 5. Electroforesis de hemoglobina en acetato de celulosa, a un pH 8.6, para mostrar el sitio de migración de diferentes hemoglobinas.

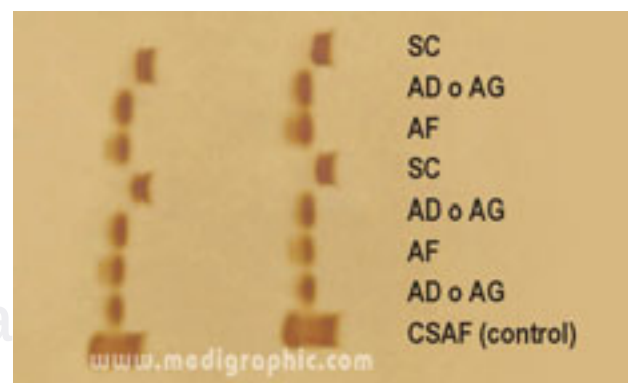


Figura 6. Electroforesis de hemoglobina (Hb) en agar citrato, a un pH 6.2, para comparar con la electroforesis en acetato de celulosa.

separadas en el agar citrato, y en este medio la hemoglobina F también se separa mejor.

Entre las técnicas complementarias utilizadas para identificar hemoglobinas anormales o electroforéticamente "silenciosas", se menciona la isoelectrofocalización como el método de elección por su rapidez y facilidad, además de la seguridad de los resultados.¹⁰ Por eso, se ha utilizado en diversos estudios de rastreo de hemoglobinopatías, sobre todo en estudios de hemoglobina F en neonatos.^{11,12}

MATERIAL Y MÉTODOS

El presente estudio se realizó en una población estudiantil asintomática, en la provincia de Panamá en la que, como ya se mencionó, se ha podido observar la presencia de diversas hemoglobinopatías. Se llevó a cabo en alumnos de tercero y sexto años de bachillerato, 253 hombres y 524 mujeres, con edades entre 13 y 21 años, voluntarios, a los cuales se les realizó electroforesis de hemoglobina en acetato de celulosa previo consentimiento informado de los padres.

En 1990 se dieron pláticas informativas sobre la anemia falciforme y la condición de portador, a los estudiantes de sexto año de bachillerato de una escuela. Luego se les invitó a realizarse la electroforesis. De los 594 estudiantes (250 hombres y 344 mujeres), acudieron 375 (148 hombres y 227 mujeres) al estudio.

En 1993 se realizó la electroforesis de hemoglobina, igualmente en acetato de celulosa, a estudiantes de tercero y sexto años de bachillerato de otro colegio, como parte del Programa de Salud Escolar. En los grupos de tercero hubo un total de 208 alumnos (94 hombres y 114 mujeres), de los cuales participaron sólo 134 (56 hombres y 78 mujeres), con edades comprendidas entre 13 y 15 años (promedio 13.98), mientras que en los de

sexto, de los 324 alumnos (62 hombres y 262 mujeres), aceptaron realizarse el estudio 268 (49 hombres y 219 mujeres) con edades de 15 a 21 años (promedio 17.15).

RESULTADOS

Del total de 777 estudiantes (253 hombres y 524 mujeres) en quienes se realizó la electroforesis de hemoglobina, se encontró que el 91.25% tenían hemoglobina A, mientras que cerca del 8% resultó positivo a hemoglobina AS al igual que lo descrito en la literatura para la población afroamericana; además, siete estudiantes eran portadores de hemoglobina AC y un estudiante presentó hemoglobina AF, misma que se verificó con electroforesis en agar citrato (*Cuadro I*).

En este grupo se evaluó también el hematócrito y, como era de esperarse, no se encontró diferencia

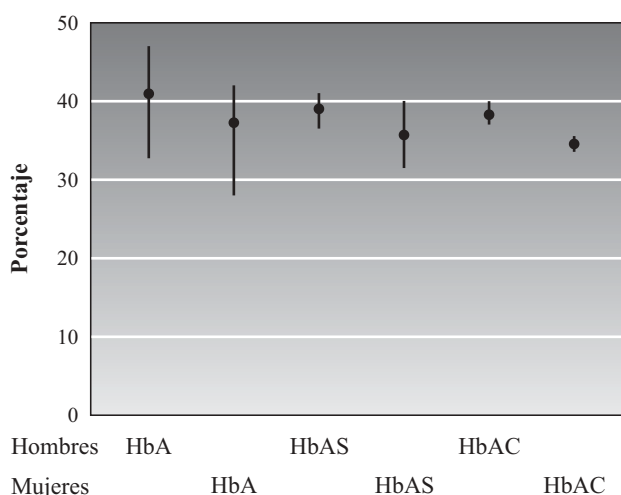


Figura 7. Hematocrito promedio observado en estudiantes, distribuidos por sexo y tipo de hemoglobina: A, AS y AC.

Cuadro I. Resultados de la electroforesis de hemoglobina (Hb) en acetato de celulosa en 777 estudiantes de una población de la provincia de Panamá.

Estudiantes	Hb A		Hb AS		Hb AC		Hb AF		Total
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Hombres	232	91.69	16	6.32	4	1.58	1	0.39	253
Mujeres	477	91.03	44	8.39	3	0.57	0	0.00	524
Total	709	91.25	60	7.72	7	0.90	1	0.13	777

entre las cifras alcanzadas por los estudiantes con hemoglobina A con respecto a los portadores de las otras hemoglobinas (Figura 7).

DISCUSIÓN

La enfermedad falciforme es el prototipo de hemoglobinopatía heredada, y la más frecuente en el Continente Americano. Estadísticas estadounidenses muestran una prevalencia de hemoglobina AS del 5 al 14% en afroamericanos⁸ y otros la ubican en cerca del 8%,⁶ con una incidencia aproximada de un homocigoto por cada 500 afroamericanos;⁹ mientras que en los negros africanos, en áreas endémicas de malaria, se ha podido encontrar hasta un 30% de portadores de hemoglobina AS.

Como se mencionó al principio, los portadores de hemoglobina AS generalmente son asintomáticos, ya que tienen un 35 a 45% de hemoglobina S y el resto son las hemoglobina normales;¹³ pero, en circunstancias de hipoxia severa, pueden llegar a presentar crisis vasooclusivas, como en casos de sepsis, anestesia general, ejercicio extremo. Además, cursan con hipostenuria y, en ocasiones, pueden presentar hematuria macroscópica.

Este trabajo demuestra la importancia que tiene el estudiar a la población clínicamente sana en poblaciones como las de Panamá que tienen una gran mezcla de razas, ya que encontramos cerca del 8% de estudiantes en este grupo con el rasgo falciforme, lo que a la larga va a condicionar la existencia de más enfermos de anemia falciforme. Por ello, hay incontables estudios a nivel mundial para detectar, incluso desde el nacimiento, las hemoglobinopatías.¹¹ En Panamá actualmente se intenta realizar en todos los niños la electroforesis de hemoglobina y es requisito matrimonial el contar también con esta prueba para asesoramiento genético, en un intento por disminuir la incidencia de la anemia falciforme.

Desde 1945 se han hecho estudios en Panamá para detectar a los portadores de la hemoglobina AS con diversos resultados, siempre con mayor índice en los estudios realizados en centros hospitalarios que en la población asintomática. Además, en datos suministrados por el Servicio de Hematología del Complejo Hospitalario Metropolitano Dr. Arnulfo Arias Madrid, de la Caja de Seguro Social entre los años de 1983 a 1987, se ha encontrado una gran cantidad de hemoglobinopatías, no sólo la AS (15.4% de 4,674 pacientes) y SS (12.9%), 10.4% de hemoglobina A/β Tal, el 4.3% con hemo-

globina AC, 3.9% con hemoglobina SC y 1.9% con S/β Tal, sino hasta cifras menores del 1% de hemoglobina AF, variantes S de cadena beta, hemoglobina CC, H, Korle Bu, hemoglobinas rápidas (J, K o N), Q Irán, I, Lepore, A₂Babinga.¹⁴

La persona portadora de hemoglobina AS, como es bien sabido, generalmente es asintomática. Para el enfermo, ya sea homocigoto para hemoglobina S o doble heterocigoto (por ejemplo, hemoglobina SC, S-Tal), el manejo se basa en la prevención de las crisis, con medidas generales, educación en lo concerniente a su enfermedad y, cuando así lo requiera, en el tratamiento de las complicaciones. En los últimos años se ha estado empleando la hidroxiurea en los pacientes que presentan múltiples crisis vasooclusivas, y el trasplante de células hematopoyéticas en los casos severos.

El futuro se contempla en la terapia génica, en la posibilidad de inactivar el gen S o de sustituir las cadenas β.¹⁵

CONCLUSIÓN

Con base en lo anterior, se considera indispensable el realizar un programa de prevención en aquellos países que, como Panamá, cuenten con un alto porcentaje de personas con antepasados provenientes de diversas partes del mundo, para poder detectar sobre todo al portador de hemoglobina AS, orientarlo y darle seguimiento, recordando que estas personas desconocen totalmente su estado mientras no se realicen los estudios adecuados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ruíz-Reyes G. Hemoglobinopatías y talasemias. *Rev Vinculación* 2000; 24-28.
2. Altafulla M. La enfermedad por células falciformes en Panamá. *Rev Med Panamá* 1981; 6 (3): 271-277.
3. Altafulla M. Origen e incidencia del gen falciforme en la República de Panamá. *Rev Med Panama* 1981; 6 (3): 233-239.
4. Vives-Corrons JL. Hemoglobinopatías y talasemias. En: Sans-Sabrafen J: *Hematología clínica*. 3a ed. Mosby/Doyne Libros, 1994; 147-163.
5. Waicman H, Prelu C, Bordekdjan-Miches, Prone D, Rivas J et al. Abnormal hemoglobins: laboratory methods. *Hemoglobin* 2001; 25 (2): 1269-1281.
6. Cotran. *Robbins pathologic basis of disease*. 6th ed. Philadelphia, PA: WB Saunders, 1999; 611-615.
7. Charlene Crabb. Haemoglobin variant gives strong protection against malaria. *Bull WHO* 2002; (80 il): 78 (2).
8. Ravel. *Clinical laboratory medicine*. 6th ed. Mosby-Year Book, 1995; 43.

9. Johns Hopkins. *The Harriet Lane Handbook. A Manual for pediatric house officers*. 16th ed, St Louis, Missouri: Mosby, 2002; 289-291.
10. North ML. Hemoglobin abnormalities diagnosis in the clinical laboratory (trad. del autor, original: Les anomalies de l'hémoglobine: leur diagnostic en biologie clinique). *Ann Biol Clin* (Paris) 1981; 39 (4): 205-11.
11. Daudt LE, Zechmaister D, Portal L, Camargo Neto E, Silla LM, Giugliani R. Neonatal screening for hemoglobinopathies: a pilot study in Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil. *Cad Saude Publica* 2002; 18 (3): 833-841.
12. Reddy MN, Franciosi RA. Rapid quantification of hemoglobin S by isoelectric focusing. *Ann Clin Lab Sci* 1994; 24 (5): 401-406.
13. Honig George R. Chapter 468-Hemoglobin Disorders. En: Behrman. *Nelson textbook of pediatrics*. 16th ed. Philadelphia, PA: WB Saunders, 2000; 1479.
14. *Comunicación personal*: Dr. Max Ramírez, salubrista, asesor de la Asociación Panameña para la Prevención de la Anemia Falciforme (APPAF).
15. Silva-Moreno M. Talasemia y drepanocitosis, de la transfusión a la farmacoterapia. *Rev Hematol* 2001; 2 (3): 128-131.

Dirección para correspondencia:

Deidy Ferguson

Servicios de Hematología y Medicina Transfusional
Complejo Hospitalario Metropolitano
"Dr. Arnulfo Arias Madrid", Panamá, Panamá.
Apartado 6-3372 El Dorado, Panamá
Tel: 269 0222
E-mail: deiferg@hotmail.com