

REVISTA CHILENA DE PEDIATRÍA

SciELO Chile

www.revistachilenadepediatria.cl

www.scielo.cl

Rev Chil Pediatr. 2020;91(4):568-572 DOI: 10.32641/rchped.v91i4.1438

COMUNICACIÓN BREVE

Importancia de la detección temprana de hemoglobinopatias en la población pediátrica en países en desarrollo

Importance of early detection of hemoglobinopathies in the pediatric population in developing countries

Marisol Aguirre^a, Diego Medina^{b,c}, María Valeria Araujo^b, María Alejandra Campo^b, Andrés Castro^a, Liliana Fernández-Trujillo^{b,d}, Mercedes Alcalá^e, Luz Fernanda Sua^{b,e}

Recibido: 23 de septiembre de 2019; Aceptado: 7 de junio de 2020

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

Las hemoglobinopatías son enfermedades monogénicas recesivas frecuentes. Identificar las características de los pacientes permite apoyar la recomendación de implementar un programa de tamizaje en países en desarrollo con alta prevalencia.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

En esta cohorte retrospectiva de 152 pacientes en quienes se realizó electroforesis capilar, el 42,7% presentó algún tipo de hemoglobinopatía, siendo la HbS la más frecuente. La edad de diagnóstico fue mayor a los 7 años, usualmente la prueba fue solicitada por un especialista en hematología.

Resumen

Objetivo: Alertar al personal de la salud sobre la importancia de la detección temprana de las hemoglobinopatías, dado que es el trastorno monogénico recesivo más frecuente. **Pacientes y Método:** Estudio retrospectivo del resultado de eletroforesis capilar (CE) de 152 pacientes entre 0 y 18 años que durante el año 2017 fueron evaluados por sospecha de hemoglobinopatías en un Hospital Universitario de Colombia. La información se tomó de los registros médicos y del Laboratorio de Hematología y Hemostasia, asegurando la privacidad de los datos y aprobado por el Comité de Ética local. **Resultados:** De 152 pacientes, 48,6% tenía entre 7 y 18 años. La frecuencia de hemoglobinopatías fue de 42,7%. La variante más frecuente fue el rasgo de células falciformes (Hb S) con

Palabras clave:

Tamizaje Neonatal; Hemoglobinopatías; Anemia Falciforme; Prevención Primaria; Células falciformes

Correspondencia: Liliana Fernández-Trujillo lilianafernandeztrujillo@gmail.com

Cómo citar este artículo: Rev Chil Pediatr. 2020;91(4):568-572. DOI: 10.32641/rchped.v91i4.1438

^aCentro de Investigaciones Clínicas, Fundación Valle del Lili. Cali, Colombia

^bFacultad de Ciencias de la Salud, Universidad Icesi. Colombia

^cDepartamento de Pediatría, Unidad de Trasplante, Fundación Valle del Lili. Cali, Colombia

^dDepartamento de Medicina Interna, Servicio de Neumología, Neumología Intervencionista, Fundación Valle del Lili. Cali, Colombia

^eDepartamento de Patología y Medicina de Laboratorio, Fundación Valle del Lili. Cali, Colombia

14,5%. El hematólogo fue el profesional que más frecuentemente solicitó EC. **Discusión:** Se detectó que las hemoglobinopatías se diagnostican usualmente en niños mayores de siete años. Esto puede favorecer las complicaciones y progresión de la enfermedad, y aumento en los costos de la salud. Se requiere más información y educación a los médicos generales y pediatras para un diagnóstico más temprano.

Abstract

Objective: The objective of this study is to spread awareness among health personnel about the importance of early detection of hemoglobinopathies since it is the most frequent monogenic recessive disorder worldwide. **Patients and Method:** Retrospective study of the results of capillary electrophoresis (CE) of 152 patients aged between 0 and 18 years who were evaluated in 2017 due to suspected hemoglobinopathies in a University Hospital in Colombia. The information was collected from medical records and the Hematology and Hemostasis Laboratory, ensuring data privacy and approved by the local Ethics Committee. **Results:** Of 152 patients, 48.6% were aged between 7 and 18. The frequency of hemoglobinopathies was 42.7%. The most frequent hemoglobin variant was the sickle cell trait (Hb S) with 14.5%. The hematologist was the professional who most frequently requested CE. **Discussion:** We found that hemoglobinopathies are usually diagnosed late in pediatric patients. This may favor complications and progression of the disease and increase healthcare costs. More information and education are required for general physicians and pediatricians in order to achieve early diagnosis.

Keywords:

Neonatal Screening; Hemoglobinopathies; Sickle Cell Anemia; Primary Prevention; sickle cell trait

Abreviaturas

EC: electroforesis capilar

Hb: hemoglobina

HPLC: cromatografía líquida de alta eficacia

OMS: Organización Mundial de la Salud

Introducción

Las hemoglobinopatías abarcan todos los trastornos genéticos de la proteína de la hemoglobina (Hb), en las cuales las variaciones genéticas resultan en una estructura anormal de las cadenas de globina y persistencia de Hb fetal¹. Estas alteraciones constituyen la mayoría de las enfermedades monogénicas recesivas en el mundo², dado que más de 300.000 niños nacen cada año con alguna hemoglobinopatía, 83% con anemia de células falciformes y 17% con talasemia³. Las hemoglobinopatías causan el 3,4% de muertes en niños menores de cinco años².

La población latinoamericana no es frecuentemente evaluada para desórdenes de la Hb. La prevalencia de hemoglobinopatías en Venezuela ha sido reportada alrededor de 1,97%, en Brasil 1,6% y en Costa Rica 1,26%⁴. En Colombia, son consideradas enfermedades endémicas⁵. Un estudio descriptivo en ocho ciudades capitales en Colombia en 2016, mostró una prevalen-

cia de 1,3% de variantes de Hb, siendo las más frecuentes la hemoglobina S (Hb), seguida de la Hb C. Las ciudades con mayor prevalencia fueron Barranquilla, Cartagena y Cali⁶.

El Reporte Nacional Bisemanal Epidemiológico de Colombia en 2017 mostró que los desórdenes de la Hb en la infancia son diagnosticados alrededor de los 9 años de vida⁷. Esto conlleva un aumento en los costos en salud, deterioro de la calidad de vida, aumento de la mortalidad relacionada con infecciones, afección cardiopulmonar y musculoesquelética, aumento de dolor y crisis aplásicas, así como de retraso en el crecimiento, entre otros⁵. Es por esto que la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda el tamizaje neonatal para hemoglobinopatías en poblaciones de riesgo. Esto reduce la morbilidad y la mortalidad en la infancia temprana⁸.

La técnica de diagnóstico utilizada es la electroforesis capilar (CE por sus siglas en inglés), ya que la cromatografía líquida de alta eficiencia (HPLC por sus siglas en inglés) aún no está disponible. Reportamos la prevalencia de diferentes tipos de hemoglobinopatías en una muestra de pacientes pediátricos en riesgo, que se sometieron a electroforesis capilar (CE) en un hospital universitario. Este estudio tiene como objetivo crear conciencia entre los profesionales de la salud sobre la importancia de la detección temprana de hemoglobinopatías en la población pediátrica en un país en desarrollo como Colombia.

Pacientes y Método

Estudio retrospectivo del resultado de la CE de 152 pacientes entre 0 y 18 años que durante el año 2017 se sometieron a CE (CAPILLARYS 2 FLEX PIERCING por Sebia) para el diagnóstico de trastornos de Hb en un Hospital Universitario de Colombia.

El análisis por CE de la Hb se basó en la separación de diferentes fracciones de Hb en función de su diferencia de carga. Las cadenas de Hb se separaron en un tubo de sílice cargado negativamente, que ofrece ventajas significativas tales como: mayor discriminación de las variantes de hemoglobina, bajo volumen de muestras requeridas y automatización en el desempeño de la prueba con un mayor número de muestras procesadas en un tiempo más corto⁹. La información se tomó de los registros médicos y el registro del Laboratorio de Hematología Especial y Hemostasia de nuestro Hospital Universitario a lo largo de la duración del estudio.

Toda la información se recopiló asegurando la privacidad de los datos y siguiendo los estándares de buenas prácticas en investigación clínica y aprobada por el Comité de Ética. Los análisis estadísticos se realizaron con Stata v. 14®.

Resultados

Se incluyeron un total de 152 pacientes en este estudio, de los cuales el 57% eran mujeres. La frecuencia según distribución de edad fue: ≤ 28 días, 4 niños; 28 días-3 meses, 7 niños; 4-12 meses, 19 niños; 13-24 meses, 14 niños; 3-6 años, 34 niños; y 7-18 años, 74

niños. El 98,1% tenía seguro médico. La frecuencia de los profesionales que solicitaron la EC fue así: hematólogo (107 exámenes; edad de 7,3 \pm 5,07 años), pediatra (40 exámenes; edad de 5,9 \pm 5,4 años) y neonatólogo (5 exámenes; edad de 2,6 \pm 4,7 años). Las indicaciones para la EC fueron: estudio de anemia (102 niños), monitoria de hemoglobinopatía (32 niños), tamizaje (10 niños) y como estudio por historia familiar (8 niños). El 42,7% de los casos presentó algún tipo de hemoglobinopatía, siendo el rasgo de células falciformes (Hb S) el más frecuente, seguido de la enfermedad de células falciformes (Hb SS) y Hb C (figura 1).

Discusión

En este estudio, la mayoría de las pruebas de CE se realizaron en niños de entre 7 y 18 años, que se sometieron a estudios para detectar anemia. Estos pacientes no tuvieron una evaluación previa a pesar de tener acceso a la prueba debido a la cobertura del seguro de salud. Se observó un patrón similar en el boletín epidemiológico del mismo año para la enfermedad de células falciformes, donde la edad media de diagnóstico fue de 9 años7. La hemoglobinopatía más frecuente fue el rasgo de células falciformes (Hb S) con 14,5%, seguido de la enfermedad de células falciformes (Hb SS) con 11,8%, que fue similar a estudios nacionales e internacionales previos^{1,2,6,10,11}. Es importante mencionar que los resultados de CE reportados en este estudio fueron calculados para niños en riesgo siendo estudiados por anemia, y no con fines de tamizaje, por lo tanto, la prevalencia pue-

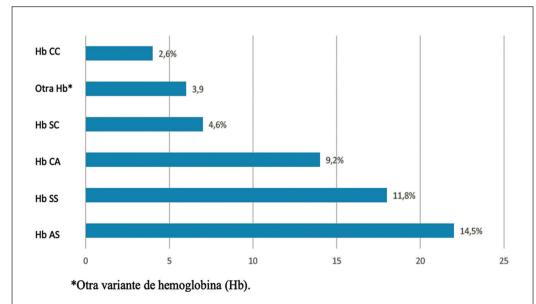


Figura 1. Distribución de hemoglobinopatías diagnosticadas por electroforesis capilar en un hospital de Cali, Colombia.

de ser mayor en comparación con otros hospitales en Colombia. Además, dado que este es un Hospital Universitario, al que se remiten muchos casos complejos para estudios especializados que no están disponibles en otros laboratorios, la prevalencia puede ser mayor. Las hemoglobinopatías cualitativas no se evaluaron en este estudio; sin embargo, como eran de menor prevalencia, no afectaron significativamente la investigación.

Las tendencias migratorias mundiales han cambiado la epidemiología de las hemoglobinopatías. Los trastornos de Hb se originaron en África, Asia y la cuenca mediterránea, y se han distribuido en todo el mundo debido a la migración de estos grupos de población12. Esto ha provocado un cambio en el panorama demográfico y ha aumentado la aparición de esta condición en áreas donde la prevalencia es baja como en América del Norte y Europa¹³. Según el registro epidemiológico de la OMS, el 71% de los países del mundo sufre de hemoglobinopatías, siendo un importante problema sanitario³. Estas tendencias migratorias han sido especialmente marcadas en América Latina y el Caribe¹², esto podría explicar la alta prevalencia en países como Venezuela, Brasil, Colombia y Costa Rica. La migración actual de venezolanos a países vecinos puede generar un aumento significativo de las hemoglobinopatías en otras poblaciones con una prevalencia previa más baja o inexistente4.

La anemia falciforme es la principal hemoglobinopatía estructural. Las causas más conocidas de morbilidad y mortalidad debido a estas alteraciones son infecciones (33%-38%), seguidas de accidentes cerebrovasculares (9,8%) y secuestro esplénico (6,6%)¹⁴⁻¹⁶. Se ha reportado que las infecciones tienen un pico entre 1 y 3 años de edad con una tasa de mortalidad de 35% a 50% debido a septicemia, principalmente en niños menores de 3 años¹⁷. En los países desarrollados, la supervivencia ha mejorado debido al diagnóstico oportuno a través de la detección neonatal, ya que permite el inicio temprano de la profilaxis, vacunación y tratamiento con penicilina^{18,19}.

A pesar de todo lo anterior, se encontró en este estudio que la CE utilizada tanto para el cribado como para el diagnóstico de hemoglobinopatías, fue prescrito principalmente por el hematólogo (70,4%), que fue el tercer médico en evaluar al paciente, después del neonatólogo y pediatra. Esto demuestra la pérdida de oportunidad de diagnóstico temprano. En contraste, la detección en recién nacidos favorece la supervivencia y una mejor calidad de vida para los pacientes pediátricos⁵. Por lo tanto, esperamos que este estudio genere conciencia entre los profesionales de la salud para sospechar estos trastornos en pacientes pediátricos con anemia y promover el diagnóstico temprano en el entorno de atención primaria, o mejor aun desde

el punto de vista de tamizaje, evitando complicaciones futuras como se mencionó anteriormente^{7,11,20}.

En conclusión, las hemoglobinopatías se diagnostican más de 7 años tarde en la vida. El rasgo de células falciformes fue el más frecuente seguido de la enfermedad de células falciformes, lo que conlleva un riesgo de sufrir morbilidades con resultados desfavorables en una población vulnerable. A pesar de conocer la importancia de la detección temprana de estos trastornos, la mayoría de los profesionales de la salud que tuvo el contacto inicial con el paciente no solicitó la CE para el tamizaje y el diagnóstico de hemoglobinopatías. Por lo tanto, recomendamos la implementación de protocolos que incluyan exámenes obligatorios en niños menores de tres meses, para reducir las complicaciones asociadas con estos trastornos de Hb y mejorar la calidad de vida de estos pacientes. En Colombia, el único examen obligatorio que se ha implementado y reglamentado adecuadamente en los recién nacidos es la hormona estimulante de la tiroides para el diagnóstico de hipotiroidismo congénito. Aún no se han implementado técnicas más avanzadas como la HPLC para el diagnóstico de los trastornos de Hb.

Responsabilidades Éticas

Protección de personas y animales: Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos: Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la Privacidad y Consentimiento Informado: Los autores declaran que la información ha sido obtenida de datos previos en forma anonimizada, por lo cual el Comité de Ética de Investigación en uso de sus facultades, ha eximido de la obtención de un consentimiento informado, lo cual consta en el acta respectiva.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Financiamiento

El presente estudio fue financiado por la Fundación Valle del Lili con recursos propios del Centro de Investigaciones Clínicas de la institución.

Referencias

- Satizabal J, Neuta P, Torres J, Somoyar P. Tamizaje de hemoglobinopatías en neonatos de Cali, Colombia. Revista gastrohnup. 2013;15.(2 Supl 1):S4-S7. Available at: http://hdl.handle. net/10893/6009.2013.15.2.
- Rosero MJ, Bermúdez AJ. Análisis de hemoglobinopatías en regiones afrocolombianas usando muestras de sangre seca de cordón umbilical. Acta Médica Colombiana. 2012;37(3). Available at: https://www.redalyc.org/htm l/1631/163124982003.2012;37(3).
- Modell B, Darlison M. Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators. Bulletin of the World Health Organization. 2008;86:480-7. doi: 10.2471/blt.06.036673.
- Cataldo F. Immigration and changes in the epidemiology of hemoglobin disorders in Italy: an emerging public health burden. Italian journal of pediatrics. 2012;38(1):32. doi.org/10.1186/1824-7288-38-32.2012;38(1):32.
- Abarca G, Navarrete M, Trejos R, de Céspedes C, Saborío M. Hemoglobinas anormales en la población neonatal de Costa Rica. Revista de biología tropical. 2008;56(3):995-1001. Available at: https://www.scielo.sa.cr/scielo. php?script=sci_arttext&pid=S0034-77442008000300002&lng=en&nrm=iso&t lng=es.2008;56(3):995-1001.
- Echeverry-Coral SJ, Colmenares-Mejía CC, Yepes-Molina ZX, Martínez-Nieto O, Isaza-Ruget MA. Hemoglobinopathy detection through an institutional neonatal screening program in Colombia. Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial. 2016;52(5):299-

- 306. 10.5935/1676-2444.20160050. 2016;52(5):299-306.
- Misnaza Castrillón SP. Drepanocitosis en Colombia: análisis de la notificación como enfermedad huérfana o rara al sistema de vigilancia en salud pública. 2016 y 2017;23(1):1-13. Available at: http://repository.urosario.edu.co/ handle/10336/12689. 2016 y 2017;23(1):1-13.
- Asamblea Mundial de la Salud, 59. (2006). Anemia falciforme: informe de la Secretaria. Organización Mundial de la Salud. Available at: https://apps.who. int/iris/bitstream/handle/10665/24038/ B117_34-sp.pdf. (2006).
- Cotton F, Wolff F, Gulbis B. Automated capillary electrophoresis in the screening for hemoglobinopathies. Methods Mol Biol. 2013;984:227-35. doi: 10.1007/978-1-62703-296-4 16.
- Mantikou E, Harteveld CL, Giordano PC. Newborn screening for hemoglobinopathies using capillary electrophoresis technology: Testing the Capillarys Neonat Fast Hb device. Clin Biochem. 2010;43(16-17):1345-50. doi:10.1016/j.clinbiochem.2010.06.009.
- Romero-Sánchez C, Gómez Gutiérrez A, Duarte Y, et al. Variantes de hemoglobina en una población con impresión diagnóstica positiva para hemoglobinopatías en Colombia. Rev Med Chile. 2015;143(10):1260-8. doi: 10.4067/S0034-98872015001000004.
- Alvear CC, Barboza M, Viola M, Moneriz C, Araque LM. Pilot study of hemoglobinopathies in newborns of the Rafael Calvo maternity clinic of Cartagena, Colombia. Colombia Médica. 2012;43(3):196-9. Available at: http:// www.scielo.org.co/pdf/cm/v43n3/ v43n3a04.pdf.

- Hoppe C. Prenatal and newborn screening for hemoglobinopathies. International journal of laboratory hematology. 2013;35(3):297-305. doi: 10.1111/ijlh.12076.
- 14. Ohene-Frempong K, Weiner SJ, Sleeper LA, et al. Cerebrovascular accidents in sickle cell disease: rates and risk factors. Blood. 1998;91(1):288-94. Available at: http://www.bloodjournal.org/content/91/1/288.
- Manci EA, Culberson DE, Yang YM, et al. Causes of death in sickle cell disease: an autopsy study. British journal of haematology. 2003;123(2):359-65. doi: 10.1046/j.1365-2141.2003.04594.x.
- Miller ST, Macklin EA, Pegelow CH, et al. Silent infarction as a risk factor for overt stroke in children with sickle cell anemia: a report from the Cooperative Study of Sickle Cell Disease. The Journal of pediatrics. 2001;139(3):385-90. doi: 10.1067/mpd.2001.117580.
- Karnon J, Zeuner D, Ades A, Efimba W, Brown J, Yardumian A. The effects of neonatal screening for sickle cell disorders on lifetime treatment costs and early deaths avoided: a modelling approach. Journal of Public Health. 2000;22(4):500-11. doi: 10.1093/pubmed/22.4.500.
- 18. Quinn CT, Rogers ZR, Buchanan GR. Survival of children with sickle cell disease. Blood. 2004;103(11):4023-7. doi: 10.1182/blood-2003-11-3758.
- Quinn CT, Rogers ZR, McCavit TL, Buchanan GR. Improved survival of children and adolescents with sickle cell disease. Blood. 2010;115(17):3447-52. doi: 10.1182/blood-2009-07-233700.
- Kasper DL, Fauci AS, Hauser S, Longo D, Jameson JL, Loscalzo J. Harrisons Manual of Medicine, 19th Edition. McGraw-Hill Education; 2016.