

FRECUENCIA DE PORTADORES DEL ALELO S EN LA POBLACIÓN DE 15 - 49 AÑOS DE PORTOBELLO. PANAMÁ. JUNIO 2004.

FREQUENCY OF SICKLE CELL TRAIT IN 15-49 AGE POPULATION OF PORTOBELLO. PANAMA. JUNE 2004.

Fernando Ágreda, Edgardo Arcia, Saúl Jované, Eric Pino, Emilio Tufiño

Estudiantes de XII Semestre, Facultad de Medicina, Universidad de Panamá

Asesor: Dr. Francisco Lagrutta MD., MSc.

Jefe del Departamento de Pediatría, Universidad de Panamá. Pediatra y Nutriólogo

RESUMEN

En este estudio de tipo descriptivo transversal se determinó la frecuencia del alelo S en la población entre 15 y 49 años de Portobello, en la provincia de Colón, República de Panamá, en junio de 2004. El universo estuvo conformado por todos los habitantes entre 15 y 49 años de Portobello y se analizó una muestra de 271 personas que fueron seleccionadas por un muestreo por conglomerados y que cumplieron los criterios de inclusión. Las muestras fueron procesadas por el método de solubilidad de Ditionita de Sodio, y luego, las que resultaron insolubles se les realizó electroforesis en Acetato de Celulosa. Las variables estudiadas fueron sexo, edad, hemoglobina AS, hemoglobina AA y hemoglobina SC. El 50,5% (137) de la población son mujeres y 49,5% (134) son hombres. El mayor grupo lo conformó individuos entre 15 y 21 años 35,7% (97). La prevalencia momentánea del rasgo falcémico fue de 11,1%. De estos el 86,7% son portadores AS y el 13,3% portadores SC. El rasgo falcémico se presentó en un 60,0% en hombres y 40,0% en mujeres. La distribución del rasgo falcémico según grupos de edad demuestra una mayor frecuencia en el grupo de 15 a 21 años que fue de 17,5% y porcentajes de alrededor de 8% para el resto de los grupos. Nuestro estudio fue realizado en una comunidad y este puede ser el motivo de la diferencia entre nuestros resultados, que mostraron una menor frecuencia, y los obtenidos por estudios anteriores en Colón que fueron hechos en establecimientos de salud.

Palabras claves: anemia, rasgo falcémico, tamizaje, hemoglobina.

ABSTRACT

The objective of this transversal descriptive study is to determine the frequency of sickle cell trait in people between 15 and 49 years old in Portobello, a town of Panama country, June 2004. The universe was formed by the reproductive-age people of Portobello and the sample was of 271 persons, who were the ones that fulfill the inclusion criteria selected by conglomerates. Initially the samples were processed by the Sodium Dithionite Solubility Test, and then the insoluble samples were analyzed by electrophoresis with cellulose acetate. The studied variables were sex, age, hemoglobin HbAS, HbAA and HbSC. The 50,5% (137) of the population were females and 49,5% (134) were males. The largest age group was conformed by people between 15 and 21 years old. The sickle cell trait momentary prevalence was 11,1%, with 86,7% of AS carriers and 13,3% SC carriers. The sickle cell trait was presented in 60,0% of males and 40,0% of females. The distribution of sickle cell trait according to the age groups demonstrate a major frequency in the 15 to 21 years old group with 17,5% and around 8,0% for the rest of the groups. Our study was made in a community; this may be the reason of the difference between our results, which show a minor frequency, and the ones obtained before in Colon, which were made in public health centers.

Key words: anemia, sickle cell trait, screening, hemoglobin.

INTRODUCCIÓN

La anemia falciforme es una enfermedad sanguíneo-hereditaria que ocurre como consecuencia de una alteración estructural-molecular que consiste en la sustitución de ácido glutámico por valina en la sexta posición de la cadena β de la hemoglobina, dando lugar a la hemoglobina S (HbS). En el rasgo falcémico (portador) se presenta un gen β normal y un gen β^s , por tanto la HbS en estas personas constituye el 35-45% de la hemoglobina normal. Los parámetros hematológicos son normales, en la biometría hemática y diferencial no se observa anemia ni células falciformes y la prueba de solubilidad es positiva. El urinalisis muestra una hematuria macroscópica autolimitada, que puede ser evidente clínicamente y

durar de una a dos semanas o hasta años de forma intermitente.¹

El rasgo falcémico (AS) no presenta crisis ni síntomas clínicos ya que más del 50% de su hemoglobina es normal (hemoglobina A).¹ No obstante, al exponerse a bajas tensiones de oxígeno, como en grandes alturas o ejercicios fuertes, pueden ocurrir crisis vasooclusivas drepanocíticas o infartos esplénicos. Su primera descripción clínica fue realizada por J. Herrick en Chicago, en 1910.²

Los portadores, en su mayoría, desconocen que han heredado el gen, propagando aún más el mismo y haciendo posible otras interacciones que generan enfermedad (dobles heterocigotos).³

Aproximadamente nacen en el mundo 200 millones de personas portadores de esta hemoglobinopatía cada año y 300 mil padecen la enfermedad. Los datos registrados en 1998 por el centro de control y prevención de enfermedades de Atlanta, indican que las razas negras, nativos americanos e hispanos presentan la mayor frecuencia de anemia falciforme, siendo éstas 1 de cada 14176186 personas.⁴

En América Latina el rasgo de portadores presentado en Cuba varió de 3 al 7%, en Argentina del 8.1% y Colombia hasta un 18%.⁵⁻⁷

Desde 1945, se han realizado diversos estudios de prevalencia del gen falciforme en la República de Panamá con prevalencias que han variado desde 0 hasta un 21% dependiendo de la región.⁸

El gen falciforme llegó a Panamá a consecuencia de las migraciones que ocurrieron en la conquista española, la construcción del ferrocarril y el Canal Francés.⁹

Nuestro trabajo se justifica por el gran gasto que representa para el Estado el tratamiento y control de los falcémicos por sus complicaciones y crisis. De 1995 a 1998, en el Complejo Hospitalario de la Caja de Seguro Social, se ha invertido más de 1,2 millones de dólares en hospitalizaciones por crisis falcémicas, distribuidas en un total de 316 casos atendidos en dichos años.¹⁰ Aún cuando se exige la prueba al casarse, es un hecho que muchos de los panameños no nacen en un matrimonio formado. El hecho que todavía nazcan niños falcémicos, confirma que el problema estriba en la falta o poco conocimiento del estado portador.¹¹

La población de Portobelo se ubica en la Costa Atlántica, 100 kilómetros al norte de la Ciudad de Panamá y tiene aproximadamente 3500 habitantes en su mayoría de raza negra. Se escogió este poblado, por su accesibilidad y poca población ya que los recursos para la realización del mismo eran limitados.

Nuestro propósito primordial es detectar a individuos portadores, brindarles información pertinente relacionada con la enfermedad y actualizar los datos existentes en la región.

OBJETIVO GENERAL:

- Determinar la frecuencia de portadores del alelo S en la población entre 15 y 49 años de Portobelo en Junio de 2004.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Determinar la distribución de la población portadora del alelo S por sexo y edad.

- Determinar la frecuencia del fenotipo AS, SC.

MATERIALES Y MÉTODOS:

Área de estudio: medicina interna, hematología.

Tipo de estudio: descriptivo, transversal.

Sujetos:

Criterios de inclusión:

- Todo individuo que acepte entrar en el estudio
- Todo individuo que tenga más de un año de vivir en Portobelo.
- Edad entre 15 y 49 años cumplidos.
- No sea falcémico.
- No padezca de mieloma, enfermedad renal, crioglobulinemia, Macroglobulinemia de Waldenström.

Criterios de exclusión:

- No cumplir alguno de los criterios de inclusión.

Forma de selección de la muestra: por conglomerados.

Variables:

Sexo:

Definición conceptual: conjunto de factores que distinguen al macho de la hembra.

Definición operacional: masculino o femenino. Se preguntará al encuestado.

Edad:

Definición conceptual: tiempo transcurrido desde el nacimiento de una persona.

Definición operacional: la que refiera la persona al momento de ser evaluado.

Hemoglobina AA:

Definición conceptual: hemoglobina del homocigoto HbA, compuesto por dos cadenas alfa y dos beta.

Definición operacional: aquella persona cuya muestra sanguínea sea soluble en la prueba de Murayama.

Hemoglobina AS:

Definición conceptual: hemoglobina del heterocigoto HbA y HbS. La hemoglobina S resulta de la sustitución de ácido glutámico por valina de la sexta posición de la cadena beta.

Definición operacional: aquella persona cuya muestra sanguínea sea insoluble en la prueba de Murayama y migre como HbA y HbS en la electroforesis.

Materiales:

1. Recolección de la muestra:
Jeringuillas de 3ml, tubos de 5ml con anticoagulante EDTA, torniquete, alcohol 70%, algodón y neveras para transportar muestras.
2. Análisis de la muestra:
 - En el análisis inicial de las muestras (Prueba de Solubilidad de Hb-micro método).¹²

- En el análisis confirmatorio de las muestras (Electroforesis de Hb a pH alcalino).¹³

Procedimientos:

Procedimientos para la recolección de la información

1. Extracción de la Muestra

Se procedió a la extracción de 3ml de sangre venosa que se colocó en tubos de 5ml con anticoagulante EDTA por un equipo de diez personas capacitadas, y se transportó en neveras hasta el laboratorio de hematología de la Universidad de Panamá ubicado en el Hospital Santo Tomás, donde se realizó la prueba de solubilidad a todas las muestras y de electroforesis a las que dieron positivo a la prueba de solubilidad.

2. Análisis Inicial (Tamizaje)

Prueba de Solubilidad de Hb utilizando el micro método.¹²⁻¹⁴

Procesamientos:

Colocamos 200uL de la solución de trabajo en cada pocillo de una placa de micro cultivo en forma de U. Luego, le añadimos 2uL de sangre del paciente. (Glóbulos rojos); mezclamos y dejamos reposar por cinco minutos a temperatura de laboratorio. Finalmente observamos presencia o ausencia de turbidez, colocando los platos contra una tarjeta rayada en el fondo.

Interpretación:

Si la HbS está presente, no será posible observar las rayas y reportamos como insoluble. Si se observan las rayas entonces se reportarán como solubles.

3. Análisis Confirmatorio

A los que resultaron positivos para la prueba de solubilidad de la Hb, se le realizó la Prueba de Electroforesis de Hb en Acetato de Celulosa a pH alcalino que tiene una sensibilidad de 93.1% y especificidad 99.9%.¹⁵

Principio de la prueba: "La Hb se carga negativamente a pH alcalino y migra hacia el ánodo en un campo eléctrico. Diferentes Hb tienen diferentes cargas; así la HbS se moverá más lentamente hacia el ánodo que la HbA".¹³

Interpretación:

Las muestras serán reportadas de acuerdo a su posición en la membrana, tomando como referencia la corrida del control A y S.

Estadística:

Universo y muestra: Nuestro universo está conformado por todos los habitantes entre 15 y 49 años de Portobelo.

La muestra la obtuvimos por medio de la fórmula para cálculo de muestra para poblaciones finitas en trabajos descriptivos ¹⁶:

$$n = NZ^2p(1 - p)/(N - 1)c^2 + Z^2p(1 - p)$$

Donde:

- n : tamaño de la muestra
- N : tamaño del universo (2236 habitantes)
- Z: probabilidad que la medida de la muestra se acerque al valor real de la población. Para un nivel de confianza del 95% el valor de Z es de 1,96.
- p: probabilidad que ocurra un evento. Usamos la prevalencia de 21%. ⁸
- c: intervalo o límite máximo de error que se acepta para los resultados. Usamos un c de 5%.

Obtuvimos una muestra mínima de 229 habitantes.

Muestreo: Usamos el método de conglomerado para dividir el corregimiento de Portobelo en 30 conglomerados con 12 a 14 viviendas utilizando un mapa del lugar. Procedimos a obtener de cada conglomerado 8 personas por una aleatorización simple. Se preguntó en cada casa si hay algún falcémico, de haberlo se excluyó y se sorteó a una persona de la familia para que fuese investigado. Se escogió las ocho primeras casas del conglomerado que se le asigna al investigador (seis conglomerados para dos personas, diez investigadores en total).

Programas de computación: para el procesamiento de datos utilizamos EpiInfo 2002 y Excel 2003.

ASPECTOS ÉTICOS

Se procedió a pedir un consentimiento informado verbal de los participantes, aprobado por el Comité Científico de la Asociación de Estudiantes de Medicina y por un miembro del Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad de Panamá.

RESULTADOS

Se recogieron un total de 271 muestras de personas que cumplieron los criterios de inclusión, se analizaron y se obtuvo lo siguiente:

- El 50,5% de la población son mujeres esto corresponde a 137 de 271 personas (Tabla 1).
- La distribución por edad fue acorde a lo obtenido por la Contraloría General de la República. El mayor grupo lo conforman individuos entre 15 y 21 años (35,7%; 97/271) (Tabla 2).
- La prevalencia momentánea del rasgo falcémico fue de 11, 1% (30/271). De estos el 86,7 % (27/30) son portadores AS y el 13,3% (3/30) portadores SC (Tabla 3).

- El rasgo falcémico se presentó en 18 hombres (60% de la muestra) (Tabla 4).
- La distribución del rasgo falcémico según grupos de edad demuestra una mayor frecuencia en el grupo más joven de 56,6% (17/30) y porcentajes de alrededor de 10% (3/30) para el resto de los grupos (Tabla 5).

Tabla 1. Distribución de la población estudiada por sexo. Portobelo. Junio de 2004

Sexo	Frecuencia Absoluta	Porcentaje %
Masculino	134	49.5
Femenino	137	50.5
Total	271	100

Fuente: Población estudiada en el Corregimiento de Portobelo.

Tabla 2. Distribución de la población estudiada por grupo de edad. Portobelo. Junio de 2004

Grupo de edad	Frecuencia Absoluta	Porcentaje %
15-21	97	35.7
22-28	51	19.01
29-35	50	18.6
36-42	36	13.1
43-49	37	13.6
Total	271	100

Fuente: Población estudiada en el Corregimiento de Portobelo.

Tabla 3. Distribución de la población estudiada por tipo de hemoglobina. Portobelo. Junio de 2004

Hemoglobina	Frecuencia Absoluta	Porcentaje %
AA	241	89
AS	27	10
SC	3	1
Total	271	100

Fuente: Población estudiada en el Corregimiento de Portobelo.

Tabla 4. Distribución de la población portadora del rasgo falcémico por sexo. Portobelo. Junio de 2004

Sexo	Frecuencia Absoluta	Porcentaje(%)
Masculino	18	60
Femenino	12	40
Total	30	100

Fuente: Población estudiada en el Corregimiento de Portobelo.

Tabla 5. Distribución de la población portadora del rasgo falcémico por grupos de edad. Portobelo. Junio de 2004

Grupo de edad (años)	Frecuencia Absoluta	Porcentaje %
15-21	17	56.6
22-28	3	10.0
29-35	3	10.0
36-42	4	13.3
43-49	3	10.0
Total	30	100

Fuente: Población estudiada en el Corregimiento de Portobelo.

Tabla 6. Áreas donde se han realizado estudios en Panamá según autor, año, prevalencia y tamaño de la muestra.

Área	Autor	Año	% AS
Panamá	Correa	1976	14,7
Azuero	Santamaría	1976-1982	8
Colón	Altafulla	1981	21,02
Colón	Espino	1978-1981	10,5
H. del Niño	Moreno	1981-1992	8,59
Darién	Moreno	1992-1993	0,32
Veraguas	González	1997	12
San Blas	Espino	1996	0

Fuente: Revisión bibliográfica hecha por los autores.

DISCUSIÓN

Lo más relevante de este estudio es que la prevalencia momentánea es menor a la obtenida por otros autores en estudios previos en toda la provincia de Colón lo que podemos explicar por la manera en que se obtuvo la muestra (Tabla 6), ya que utilizamos un método de aleatorización más apropiado desde el punto de vista estadístico. Altafulla⁸ en 1981 realizó un estudio con una muestra de 428 personas de toda la provincia de Colón, obtuvo una prevalencia de 21,02% de portadores (AS), pero a diferencia del nuestro lo hizo en centros de salud y hospitales lo que es un sesgo para un estado tan distribuido en la población y que es asintomático; además, no utilizó un método estadístico para el cálculo de su muestra. Espino¹¹ en los años 1978-1981 realizó un estudio similar, pero con una muestra de 3200 individuos obteniendo una prevalencia de AS de 10,5%. Nuestro resultado no era el esperado, basado en los estudios ya realizados en Colón, pero dada la diferencia en la metodología, principalmente en la recolección y cálculo de la muestra, nuestros resultados son más confiables, sobre todo debido a lo ya mencionado sobre nuestro método de aleatorización y además sobre de que en nuestro trabajo obtuvimos la muestra de la

comunidad y no de establecimientos de salud, lo que podría significar que nuestro trabajo no tiene sesgos asociados a la recolección de la muestra en estos establecimientos, ya que a estos acuden personas con problemas médicos de fondo que podrían estar asociados al problema investigado, y de hecho, muchos eran pacientes de un servicio de hematología. Esto lo podríamos extrapolar a los trabajos foráneos, ya que muchos toman su muestra de dichos establecimientos y los demás no mencionan en su metodología el lugar de donde se tomó la muestra ni su forma de aleatorización.

CONCLUSIÓN

Podemos concluir que el rasgo falcémico encontrado en las personas de 15 a 49 años en Portobelo fue de 11.07% (30/271), esto nos indica que es una característica relativamente frecuente y que la enfermedad (Anemia Falciforme) debe tener una alta prevalencia. Además, obtuvimos la frecuencia de la Hemoglobinopatía SC (1%; 3/271) que no había sido descrita. Este estudio es el primero que se publicará en Panamá donde se obtiene la muestra en la comunidad. La distribución por edad se concentró en el rango de 15-21 años correspondiendo al 35.7% (97/271), resultado que concuerda con las estimaciones de la población para este grupo de edad. Cabe mencionar que se negó el 1.09% (3/274) del total de las personas a las que se les propuso que participaran.

RECONOCIMIENTO

A los Dres. Fransisco Lagrutta y Jorge Guzmán, a los Licdos. Eric Gilkes, Magdalena de Grimaldo, Dormendro Dayhabhay y Neris Cruz. Y a los estudiantes y compañeros Arturo Ríos, Angela Pérez, Hector Henríquez, Paola Castillo.

REFERENCIAS

1. Hebbel RP. Beyond hemoglobin polymerization: the red blood cell membrane and sickle disease pathophysiology. *Blood* 1991; 77:214-37.
2. Mack AK. Florida's experiences with newborn screening. *Pediatrics* 1989; 83: 861-3.
3. Mackenzie SB. Hematología clínica. 2a ed. México D. F.: El Manual Moderno. S.A. de C. V.; 2000.
4. Ohene-Frempong K. Sickle cell disease in the United State of America and Africa. American Society of Hematology. Educational Program Book. Hematology 1999.
5. Granda H, Gisbert S, Dorticos A, Martín M, Cuadras Y, Calvo M, et al. Cuban Programme for prevention of sickle cell disease. 1991; 337(8734):152-3.
6. Jaramillo M, Saénz I, Pereira F. Tamizaje para anemia de células falciformes en recién nacidos del Hospital Universitario del Valle y del Hospital Mario Correa Renjifo. *Acta Pediatrica* 1997; 7(1): 3-13.
7. Abreu MS, Peñalver JA. S Hemoglobinopathies in Argentina. *Medicina (B Aires)* 1992; 52(4):341-6.
8. Altafulla M. Origen e incidencia del gen falciforme en la República de Panamá. *Rev Med CSS, Panamá* 1981.
9. Correa J, Russell A. Frecuencia del gen heterocigoto AS en una población de 4058 personas de diferentes provincias de la República de Panamá, 1971 – 1981. *Rev Med CSS, Panamá* 1982; 14 (2).
10. Archivos Estadísticos de la Caja de Seguro Social. Complejo Hospitalario Metropolitano. Panamá, República de Panamá.
11. Abrego K. Prevalencia de portadores de Anemia falciforme en III año secundaria de poblaciones de Coclé y Veraguas (Tesis para optar por el título de Lic. En Tecnología Médica). Panamá, Panamá: Universidad de Panamá, 1999.
12. Nichols BM, Nalbadian RM, Henry RL, Wolf PL, Camp Jr FR. Molecular Basis of a Simple, Specific Test for S Hemoglobin: The Murayama Test. *Clin Chem* 1970; 16(11): 945-50.
13. Schmidt RM. Laboratory Diagnosis of Hemoglobinopathies. *JAMA* 1973; 224(9):1276-80.
14. Nalbadian RM, Nichols BM, Camp Jr FR, Lusher JM, Conte NF, Henry RL, Wolf PL. Dithionite tube test—a rapid, inexpensive technique for the detection of hemoglobin S and non-S sickling hemoglobin. *Clin Chem* 1971; 17(10): 1028-32.
15. Adam B, Bell C. Performance surveillance: sickle cell disease and other hemoglobinopathies. *Infant Screening Quality Assurance Program. Blood* 1992; 2:1-8.
16. Nativí J. Introducción a la investigación científica. 1ª ed. Panamá: Sibauste; 2000. p. 75-85.
17. Boletín del Hospital del Niño. Datos Estadísticos. Departamento de Archivos. Bol Hosp. Niño Panamá 1999.