



Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana

ISSN: 0325-2957

actabioq@fbpba.org.ar

Federación Bioquímica de la Provincia de  
Buenos Aires  
Argentina

Audicio, Paola; Segobia, Betsey; Queijo, Cecilia; Queiruga, Graciela  
Primeros resultados del Plan Piloto de Pesquisa Neonatal de Hemoglobinopatías en  
Uruguay  
Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana, vol. 51, núm. 2, junio, 2017, pp. 243-248  
Federación Bioquímica de la Provincia de Buenos Aires  
Buenos Aires, Argentina

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=53552508010>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica  
Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal  
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

# Primeros resultados del Plan Piloto de Pesquisa Neonatal de Hemoglobinopatías en Uruguay

*Newborn Screening Pilot Program of Hemoglobinopathies: first results in Uruguay*

*Primeiros resultados do Plano Piloto de Pesquisa Neonatal de Hemoglobinopatías no Uruguai*

► Paola Audicio<sup>1</sup>, Betsey Segobia<sup>2</sup>, Cecilia Queijo<sup>3</sup>, Graciela Queiruga<sup>4</sup>

---

<sup>1</sup> Magister en Química.

<sup>2</sup> Licenciada en Laboratorio Clínico.

<sup>3</sup> Bioquímica Clínica.

<sup>4</sup> Doctora en Química.

\* Laboratorio de Pesquisa Neonatal, Instituto de Seguridad Social –BPS, Tristán Narvaja 1716 piso 4, Montevideo, Uruguay.

## Resumen

Las hemoglobinopatías son los trastornos monogénicos más frecuentes y son causa de importante morbilidad y mortalidad en el mundo. En enero de 2013 el Laboratorio de Pesquisa Neonatal comenzó un programa piloto destinado a conocer la incidencia de estas patologías en la población uruguaya, orientado a disminuir su impacto mediante un tratamiento precozmente instituido. En este trabajo se presentan los resultados encontrados mediante el plan piloto de pesquisa neonatal de hemoglobinopatías entre enero de 2013 y diciembre de 2014. Durante este período se procesaron muestras de sangre en papel de filtro tomadas a las 40 h de vida de todos los recién nacidos dentro del territorio uruguayo. Se analizaron mediante HPLC–CE (Variant Nbs, BIORAD). Se encontró una incidencia de 1/26.000 casos patológicos y 1/180 portadores. La incidencia de portadores encontrados por departamento concuerda con la tasa de población afrodescendiente estimada en el último censo.

**Palabras clave:** hemoglobinopatías \* pesquisa neonatal \* anemia falciforme

## Abstract

*Hemoglobinopathies are the most frequent monogenic disorder and cause an important worldwide morbidity and mortality. In January 2013, the Newborn Screening Laboratory started a Pilot Program with the objective to know the incidence of these diseases in the Uruguayan population, in order to decrease the impact of these pathologies with implementation of early treatment. The Newborn Screening Pilot Program for Hemoglobinopathies is presented in this paper through the results obtained during the January 2013 to December 2014. During this period, dried blood spots taken from all newborns within 40 hrs. of life in Uruguay were processed. The samples were analyzed with HPLC–CE (Variant Nbs, BIORAD). An*

**Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana**

Incorporada al Chemical Abstract Service.

Código bibliográfico: ABCLDL.

**ISSN 0325-2957**

**ISSN 1851-6114 en línea**

**ISSN 1852-396X (CD-ROM)**

incidence of 1/26,000 for pathologic cases and 1/180 carriers for some hemoglobin variants was found. The incidence of carriers found by department correlates with the afro descendant population rate from the last census.

**Keywords:** hemoglobinopathies \* newborn screening \* sickle cell disease

## Resumo

As hemoglobinopatias são as doenças monogênicas mais frequentes e causam significativa morbidade e mortalidade em todo o mundo. Em janeiro de 2013, o Laboratório de Pesquisa Neonatal iniciou um programa piloto objetivando conhecer a incidência dessas doenças na população uruguaia, encaminhado a reduzir seu impacto através de tratamento instituído precocemente. Neste trabalho são apresentados os resultados achados pelo programa piloto de triagem neonatal das hemoglobinopatias entre janeiro de 2013 e dezembro de 2014. Durante este período foram processadas amostras de sangue em papel de filtro, coletadas nas primeiras 40 horas de vida de todos os recém-nascidos, dentro do território uruguaio. Elas foram analisadas por HPLC-CE (Variant Nbs, BIORAD). A incidência encontrada foi de 1/26.000 casos patológicos e 1/180 portadores. A incidência de portadores encontrados por departamento está de acordo com a taxa de população afrodescendente estimada no último censo.

**Palavras-chave:** hemoglobinopatias \* triagem neonatal \* doença falciforme

## Introducción

Las hemoglobinopatías son patologías de gran importancia por tratarse de los trastornos monogénicos más frecuentes y por ser causa de importante morbilidad y mortalidad.

Las hemoglobinopatías están originalmente asociadas con la población de África y el Mediterráneo y surgieron como una forma de protección contra la malaria. Debido a los fenómenos migratorios y al tráfico de esclavos africanos es que estas patologías se encuentran distribuidas en el mundo entero. La población uruguaya se compone principalmente por descendientes de población europea (españoles e italianos) y se estima que la población afro descendiente es de aproximadamente 8% (1).

La Organización Mundial de la Salud ha estimado que aproximadamente 7% de la población mundial es portadora de genes asociados con trastornos de la hemoglobina de importancia clínica (2). Estudios realizados demuestran que un diagnóstico precoz de estas patologías contribuye con un mejor pronóstico vital y funcional, la morbi-mortalidad se puede disminuir sustancialmente en los 5 primeros años de vida si se realiza el diagnóstico neonatal (3-5).

En mayo de 2006, el *Maternal and Child Health Bureau (MCHB)* y el *American College of Medical Genetics (ACMG)* establecen la inclusión de la anemia falciforme y la S/Beta Talasemia entre las 29 enfermedades a incorporar en el panel de *screening* neonatal. La pesquisa de estas patologías se ubica en el lugar 11 y 12 de dicho *score* (6).

Esta inclusión se reafirma más aún si se considera el trabajo realizado por Gaston *et al.* En este trabajo multicéntrico, randomizado, doble ciego placebo contro-

lado, se probó que la profilaxis con penicilina oral en niños con anemia falciforme disminuía en un 84% la incidencia de infección neumocócica y evitaba la muerte por esta causa, contra 13% de infectados en el grupo placebo y 3 muertes por esta causa (7).

En enero de 2013 el Laboratorio de Pesquisa Neonatal comenzó un programa piloto destinado a conocer la incidencia de hemoglobinopatías en la población uruguaya, orientado a disminuir el impacto de estas enfermedades en los afectados mediante un tratamiento precozmente instituido.

El objetivo de este trabajo fue presentar los resultados encontrados a través del plan piloto de pesquisa neonatal de hemoglobinopatías durante el período comprendido entre enero de 2013 y diciembre de 2014, y contribuir al conocimiento de la realidad de Uruguay.

## Materiales y Métodos

Se utilizaron las muestras de sangre de talón en papel de filtro tomadas a las 40 h de vida de recién nacidos. Estas muestras llegaron al laboratorio como parte del Programa de Pesquisa Neonatal que contempla la totalidad de los nacimientos del país durante el período de estudio (103.476 muestras).

Se cortaron manchas de 3,2 mm y se eluyó con agua destilada agitando durante 30 min. El eluido fue analizado mediante HPLC-CE (Variant Nbs, BIORAD). Esta metodología se basa en la separación de las diferentes hemoglobinas por cromatografía de intercambio catiónico, permitiendo detectar hemoglobinas con variantes estructurales. A su vez brinda información semicuantitativa.

tativa, expresando la concentración porcentual de las diferentes hemoglobinas. Esto permite detectar talasemias mayores, o doble heterocigotos portadores de talasemias asociadas a hemoglobinas estructurales. Para el procesamiento de datos se utilizó planilla de cálculo Microsoft Excel 2013.

## Resultados

Se procesaron un total de 103.476 muestras provenientes de todo el país. Se encontraron 4 casos patológicos, 3 casos con perfil sospechoso de anemia falciforme y uno con hemoglobinopatía C. Los resultados obtenidos muestran una incidencia de 1/26.000 para casos patológicos y 1/180 para bebés portadores de alguna hemoglobina variante. No se encontraron talasemias mayores.

En la Tabla I se muestra el total de portadores de alguna hemoglobina variante por departamento durante cada año estudiado. Se observa que en ambos años se mantiene la tendencia, siendo Montevideo el departamento que presenta mayor número de portadores. Teniendo en cuenta que Montevideo tiene mayor densidad poblacional, se analiza la tasa de portadores

según el número de nacimientos por departamento, encontrándose que Artigas y Canelones son los departamentos con mayor incidencia.

La Figura 1 representa la proporción de cada hemoglobina variante encontrada; la Hemoglobina S (HbS) fue la más frecuente en todos los departamentos, seguida de la Hemoglobina C (HbC).

Se analizaron los datos obtenidos por departamento durante 2013, y se comparó con el perfil de resultado del censo reportado por el Instituto Nacional de Estadística (INE) para afro descendientes (Figura 2).

## Discusión y Conclusiones

Aunque la pesquisa de estas enfermedades comenzó en EE.UU. a partir de 1987 (8), es en la primera década del 2000 donde países con gran aporte de población afro-descendiente como Brasil, Costa Rica y Cuba incorporan esta enfermedad a sus programas. Para estos países se estima una incidencia de casos patológicos de 1/2.500 a 1/12.000 (9-11).

Países europeos como España, el Reino Unido y Bélgica han realizado estudios pilotos a partir de los cuales se recomienda la inclusión de las hemoglobinopatías

Tabla I. Total de portadores de alguna hemoglobina variante encontrados durante el año 2013 y 2014 por departamento y tasa de portadores por nacimientos por departamento.

|                | Año 2013 | Año 2014 | Tasa de portadores por nacimientos |
|----------------|----------|----------|------------------------------------|
| ARTIGAS        | 20       | 14       | 1,8                                |
| CANELONES      | 35       | 35       | 1,5                                |
| CERRO LARGO    | 4        | 9        | 0,3                                |
| COLONIA        | 3        | 4        | 0,2                                |
| DURAZNO        | 5        | 2        | 0,6                                |
| FLORES         | 0        | 0        | 0,0                                |
| FLORIDA        | 1        | 2        | 0,1                                |
| LAVALLEJA      | 3        | 3        | 0,4                                |
| MALDONADO      | 7        | 10       | 0,2                                |
| MONTEVIDEO     | 133      | 119      | 0,5                                |
| PAYSANDÚ       | 10       | 7        | 0,6                                |
| RIVERA         | 12       | 22       | 0,7                                |
| RÍO NEGRO      | 7        | 6        | 0,9                                |
| ROCHA          | 7        | 4        | 0,7                                |
| SALTO          | 15       | 18       | 0,4                                |
| SAN JOSÉ       | 8        | 12       | 1,0                                |
| SORIANO        | 6        | 5        | 0,5                                |
| TACUAREMBÓ     | 10       | 12       | 0,8                                |
| TREINTA Y TRES | 6        | 6        | 0,8                                |

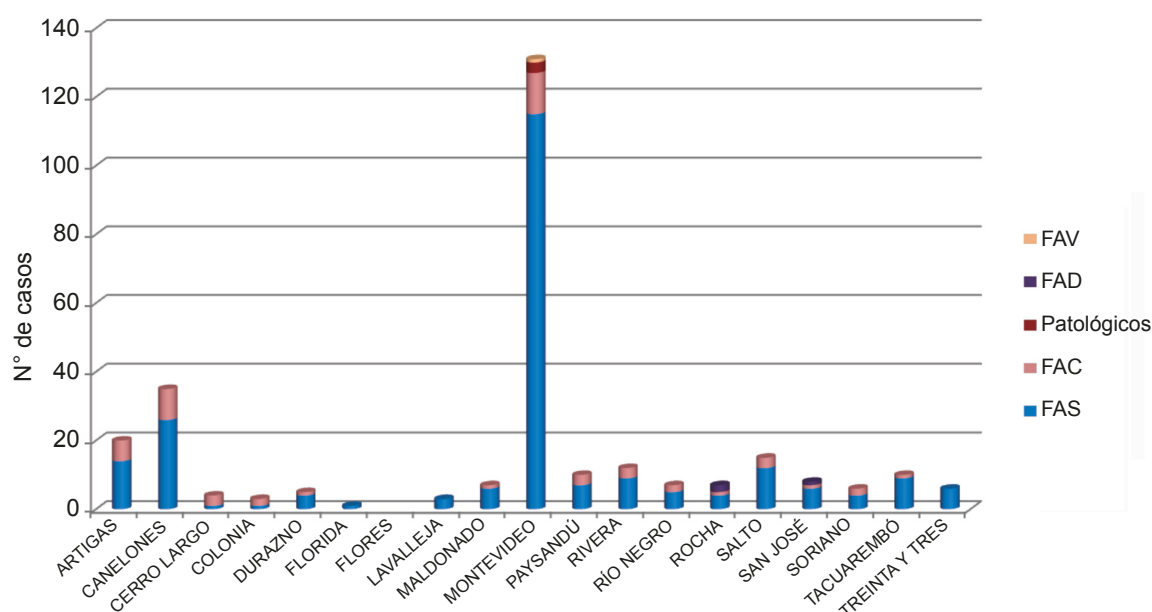


Figura 1. Número de hallazgos por departamento durante 2013. FAV: Portador de una hemoglobina variante rara. FAD: Portador de hemoglobina D. FAC: Portador de hemoglobina C. FAS: Portador de hemoglobina S. Patológicos: homocigotos o doble heterocigotos.

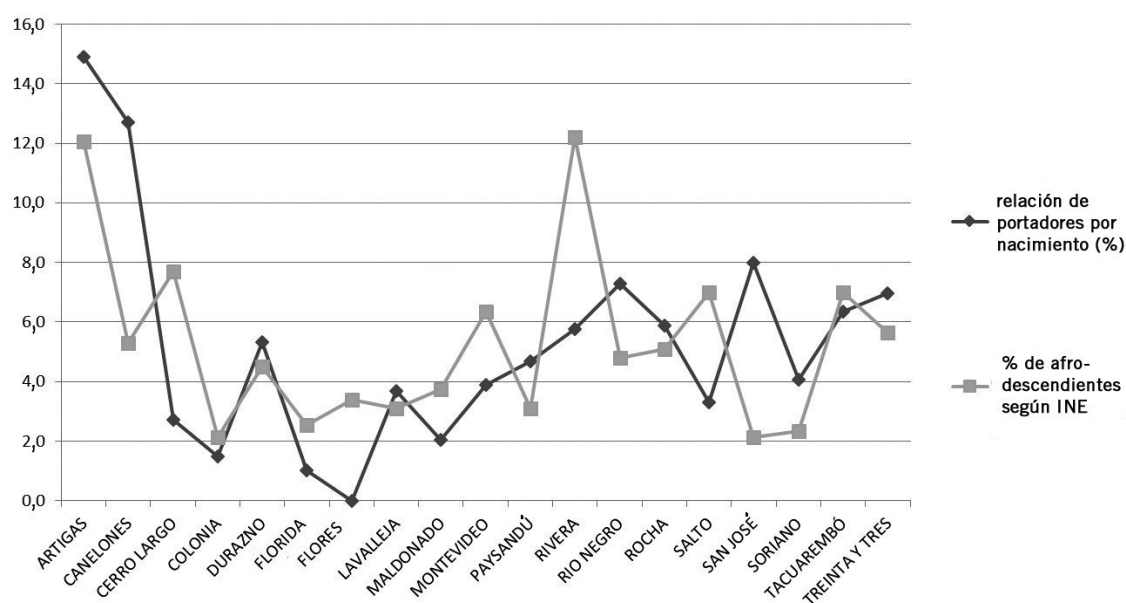


Figura 2. Portadores de alguna hemoglobina variante por departamento comparando con la incidencia de población Afro-descendiente según censo 2011 INE.

en los programas de Pesquisa (12-15). Algunos estudios realizados en población mediterránea muestran una elevada prevalencia. En la Comunidad Autónoma de Madrid han detectado una prevalencia de 1/5.851 enfermos y 1/299 portadores, mientras que en la Comunidad autónoma Balear, 1/6.756 enfermos y 1/102 portadores de alguna hemoglobina variante (16) (17). Estos resultados muestran una incidencia de portado-

res de alguna variante estructural comparable a los encontrados en el presente trabajo.

Existen reportes previos donde se estudian diferentes casos clínicos y se presentan datos estadísticos hallados a partir de grupos sesgados de pacientes pediátricos, lo que permitió establecer los primeros datos de frecuencia relativa de estas enfermedades en la población uruguaya (18) (19). Los resultados presentados en este

estudio permiten establecer por primera vez un dato representativo de incidencia de hemoglobinopatías de la población de Uruguay, siendo de 1 caso patológico en 26.000 recién nacidos. Los casos encontrados (3 probables anemias falciformes y una hemoglobinopatía C) siguen la tendencia esperada, ya que las variantes más frecuentes en el mundo son la HbS y la HbC.

Por otro lado, la incidencia de portadores de alguna hemoglobina variante es de 1 en 180, dato que hace pensar en la importancia de tener un plan de asesoramiento genético. Estos resultados evidencian que 0,6% de la población uruguaya es portadora de alguna hemoglobina variante y que de estos, 0,45% corresponde a HbS.

La implementación de pesquisa neonatal de hemoglobinopatías permite disminuir significativamente la mortalidad por anemia falciforme en los primeros años de vida. En este tipo de patología se presentan diversas complicaciones además de la anemia crónica que generalmente requiere de transfusiones periódicas. Las células falciformes, más rígidas que el eritrocito normal, pueden producir oclusión de vasos con el consecuente daño tisular afectando a diferentes órganos, siendo los más frecuentes el cerebro, el pulmón y los huesos (20). Una de las afecciones más frecuentes son los infartos esplénicos, que incluso se han reportado en pacientes con rasgos falciformes. Episodios repetidos de infartos esplénicos llevan a autoesplenectomía, hecho que sucede entre los 6 meses y 3 años de vida y que compromete la inmunidad del paciente aumentando la susceptibilidad a infecciones (21) (22). Algunos estudios muestran que el riesgo de vida por accidente cerebrovascular en pacientes con anemia falciforme es entre 25 y 30%, con pico en los primeros años de vida, 50% de riesgo de recurrencia si no reciben terapia adecuada (23).

La incidencia encontrada en este estudio piloto establece que se encuentran un promedio de 2 casos de hemoglobinopatías por año. Estos datos, junto a la alta incidencia de portadores y las complicaciones que se observan en los primeros años de vida, justificarían la implementación de un programa de pesquisa neonatal para hemoglobinopatías.

Según los datos obtenidos en la última encuesta nacional realizada en 2011, en Uruguay el 31,5% de niños entre 6 y 24 meses tiene anemia y esta proporción aumenta a 41% en los niños entre 6 y 11 meses de vida (24). El plan nacional de salud perinatal y primera infancia recomienda el uso de suplementos de hierro a todos los niños menores de 2 años (23), apuntando al tratamiento de anemia ferropénica que es la más frecuente, mientras que el suplemento de hierro en pacientes con hemoglobinopatías hereditarias podría estar contraindicado.

Si bien los casos patológicos encontrados por pesquisa neonatal requieren de una confirmación posterior,

permiten establecer rápidamente un diagnóstico preliminar y diferencial, y por lo tanto, iniciar un control y tratamiento adecuado.

Una forma sencilla de realizar esta confirmación es a través del estudio del perfil de hemoglobinas de los progenitores, lo cual también aporta información para realizar el asesoramiento genético a la familia. El método de referencia para una confirmación diagnóstica es a través de técnicas de biología molecular, pero implica un procedimiento más costoso, la necesidad de equipamiento adecuado e igualmente debería estudiarse el perfil de los padres.

En relación con la población afro descendiente, según los datos del Censo 2011 de INE, se puede observar que, en general, se sigue la tendencia esperada por departamento, encontrando mayor número de portadores en los departamentos con mayor población afro como es el caso de Artigas. Teniendo en cuenta que los datos del Censo provienen de la opinión que cada encuestado tiene sobre su ascendencia, se puede explicar la diferencia observada en algunos departamentos como San José, Canelones o Río Negro, donde la incidencia es mucho mayor a lo esperado. Y de la misma forma, con departamentos como Rivera, Flores o Florida, donde se observa una incidencia menor a la esperada. Es de destacar que los portadores de una hemoglobina variante no suelen presentar un fenotipo característico de afro descendiente, por lo que la implementación de *screening* selectivo, orientado a población de riesgo no sería adecuado. Una de las principales dificultades del *screening* selectivo radica en definir la población en situación de riesgo. En EE.UU. hay estudios que muestran que casi un 30% de los padres no pueden identificar su raza (17), debido a la mezcla racial, situación similar a la que se presenta en Uruguay. Estos datos llevan a pensar acerca de la importancia de implementar un sistema de cribado universal que sea equitativo, ya que la mezcla racial no permite establecer claramente una población de riesgo, más si se tiene en cuenta la alta incidencia de portadores de alguna hemoglobina variante que presenta la población uruguaya.

Los datos estadísticos que surgen de este estudio son de gran importancia para conocer la población de Uruguay. No solo la población que se considera de alto riesgo (afro descendiente) es susceptible de presentar esta patología o un rasgo de la misma.

La alta incidencia encontrada justificaría realizar la pesquisa neonatal de forma universal y no aplicarla de forma selectiva.

#### CORRESPONDENCIA

Mg. PAOLA AUDICIO

Tel.: (+598) 9646audicio@gmail.com



## Referencias bibliográficas

1. Instituto Nacional de Estadística (INE) <http://www.inecub.uy/censos2011/resultadosfinales/pais%20poblacion.html#asc> Censo 2011.
2. World Health Organization. Sick cell anemia. Report by the secretariat. 59th World Health Assembly. April 2, 2006.
3. Leiken SL, Gallagher D, Kinney TR, Sloane D, Klug P, Rida W. Mortality in children and adolescents with sickle cell disease. *Pediatrics* 1989; 84: 500–8.
4. Vichinsky E, Hurst D, Earles A, Kleman K, Lubin B. Newborn screening for sickle cell disease: effect on mortality. *Pediatrics* 1988; 81: 749–55.
5. Bardakdjian-Michau J, Guilloud-Betaille M, Maier-Redelsperger M, Elion J, Girot R, Feingold J, *et al.* Decreased morbidity in homozygous sickle cell disease detected at birth. *Hemoglobin* 2002; 26(3): 211–7.
6. American College of Medical Genetics Newborn Screening Expert Group. Newborn Screening: Toward a Uniform Screening Panel and System—Executive Summary. *Pediatrics* 2006; (117): 296–307.
7. Gaston M, Verter J. Prophylaxis with oral penicillin in children with sickle cell anemia. A randomized trial. *N Engl J Med* 1986; 314 (25): 1593–9.
8. Newborn Screening for Sickle Cell Disease and Other Hemoglobinopathies. NIH Consensus Statement Online 1987; 6 (9): 1–22.
9. Abarca G, Navarrete M, Trejos de Céspedes RC, Saborío M. Hemoglobinas anormales en la población neonatal de Costa Rica. *Rev Biol Trop Int J Trop Biol* 2008; 56 (3): 995–1001.
10. Blanes YB, Ruiz M, Vega Conejo M. Hemoglobinopatías SS, SC y S/β-talasemia: Prevalencia en pacientes pediátricos, en cinco municipios de Ciudad de La Habana. *Panorama Cuba y Salud* 2010; 5 (Especial): 73–6.
11. Esteves Daudt L, Zechmaister D, Portal L, Camargo E, da Rocha L, Giuliani R. Triagem neonatal para hemoglobinopatias: um estudo piloto em Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil. *Cad. Saude Publica*, Rio de Janeiro 2002; 18 (3): 833–41.
12. Cela de Julián E, Dulín Iñiguez E. Evaluación en el tercer año de implantación del cribado neonatal universal de anemia falciforme en la Comunidad Autónoma de Madrid. *An Pediatr* 2007; 66(4): 382–6.
13. Streetly A, Latinovic R, Hall K, Henthorn J. Implementation of universal newborn bloodspot screening for sickle cell disease and other clinically significant haemoglobinopathies in England: screening results for 2005–7. *J Clin Pathol* 2009; 62(1): 26–30.
14. Almeida AM, Henthorn JS, Davies SC. Neonatal screening for haemoglobinopathies: the results of a 10-year programme in an English Health Region. *Br J Haematol* 2001; 112(1): 32–5.
15. Gulbis B, Cotton F, Hansen V, Ferster A, Toppet M, Cochaux P, *et al.* Prevention of hemoglobinopathies in Brussels: a necessity? *Rev Med Brux* 2001; 22(3): 133–40.
16. López-Escribano H, Vila Vidal M, Barceló Bennassar A, Riesco Prieto M, Ayllón Gatnau O. Cribado neonatal de anemia falciforme en la Comunidad Autónoma Balear. Estudio piloto anónimo no relacionado. *An Pediatr (Barc)* 2009; 70(5): 429–33.
17. Ruano-Ravina A, Jato-Díaz M, Cerdá-Mota T. Cribado neonatal de hemoglobinopatías. Una reflexión sobre su aplicación en España. *Med Clin (Barc)* 2006; 126(9): 337–40.
18. Da Luz J, Sans M, Miyuki Kimura E, Martins Albuquerque D, Sonati M, Ferreira Costa F. B-thalassemia, HbS, and B-globin gene cluster haplotypes in two Afro-Uruguayan sub-populations from northern and southern Uruguay. *Genet Mol Biol* 2006; 29(4): 595–600.
19. Da Luz J, Ávila A, Icasuriaga S, Gongóra M, Castillo L, Serrón A, *et al.* Frequency and spectrum of hemoglobinopathy mutations in a paediatric population of Uruguay. *Genet Mol Biol* 2013; 36(3): 316–22.
20. Sanjurjo P, Baldellou A. Diagnóstico y Tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. 3ª ed. Madrid: Ergon, 2010.
21. Ahmed H. Al-Salem. Splenic Complications of Sickle Cell Anemia and the Role of Splenectomy. International Scholarly Research Network. ISRN Hematology. 2011.
22. Booth C, Inusa B, Obaro S.K. Infection in sickle cell disease: A review. *Int J Infect Dis* 2010; 14(1): 2–12.
23. Ali N, Srey R, Pavlakis S. Hemoglobinopathies and Stroke: Strategies for Prevention and Treatment. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2012; 14(3): 227–36.
24. MSP-MIDES-RUANDI-UNICEF. Encuesta Nacional sobre estado nutricional, prácticas de alimentación y anemia en menores de 2 años. Montevideo, 2011. [http://pmb.aticeunicef.org.uy/opac\\_css/doc\\_num.php?explnum\\_id=88](http://pmb.aticeunicef.org.uy/opac_css/doc_num.php?explnum_id=88)

**Recibido: 6 de septiembre de 2016**

**Aceptado: 22 de diciembre de 2016**