

Hemoglobinas anormales en una población estudiantil universitaria

por

German F. Sáenz* Guido Arroyo* M^a de los Angeles Alvarado*
Gerardo Montero* Javier Jiménez* y Eliécer Valenciano*

(Recibido para su publicación el 25 de setiembre de 1973)

ABSTRACT: Abnormal hemoglobins were found in 1.26% of 1,500 University of Costa Rica freshmen (1.06% A-S phenotype and 0.20% A-C). An important factor is the discovery of 0.24% of abnormal hemoglobins, primarily due the S gene, in Caucasian Costa Rican students, or 0.5% if three cases, apparently corresponding to a heterozygote beta thalassemia with a high F hemoglobin (delta-beta variant), are included. Two asymptomatic heterozygote phenotypes of persistent fetal hemoglobin (one in a white student and the other in a mulatto) were found among the abnormal hemoglobins. The differences between Costa Rican and foreign students, based on nationality and racial groups, are briefly commented.

En Costa Rica es cada vez mayor el conocimiento que se tiene acerca de la distribución geográfica y frecuencia de los tipos anormales de hemoglobina. Básicamente, estos defectos prevalecen en regiones donde se han establecido grupos de raza negra y negroide o con fuerte componente negroide (Limón, Guanacaste, Puntarenas), que poseen antecedentes inequívocos de extracción africana (3, 5, 9, 11, 13).

La población estudiantil de la Universidad de Costa Rica es muy variable en cuanto a las características raciales, y en cierta medida es representativa de diferentes poblaciones del país. Por otra parte, el estudiantado universitario se halla constituido también por un importante número de estudiantes extranjeros, especialmente centroamericanos.

Con el deseo de aportar nuevos datos sobre la frecuencia de hemoglobinas anormales en Costa Rica, nos propusimos estudiar las hemoglobinas de

* Cátedra de Hematología, Departamento de Análisis Clínicos, Facultad de Microbiología, Universidad de Costa Rica.

tan interesante muestra estudiantil, y así contribuir al conocimiento de la distribución de estos trastornos hereditarios de tanto valor antropológico, genético y médico.

MATERIAL Y METODOS

Se analizó 1.500 especímenes de estudiantes que ingresan por primera vez a la Universidad de Costa Rica, con edades comprendidas entre 17 y 35 años (85 % entre 16 y 25 años); 835 del sexo masculino y 665 del femenino; 1.265 costarricenses y 235 extranjeros, todos en aparente buena condición de salud, con índices hematimétricos normales en su gran mayoría.

Los especímenes fueron colectados con anticoagulante ACD, fórmula mejorada, practicándoseles un hemolizado rápido de acuerdo con la técnica previamente descrita, al igual que la electroforesis practicada en membranas de acetato de celulosa (Sepraphore III, Gelman), utilizándose un amortiguador de tris-Edta-borato, pH 8.6 (11), que permite, entre otras cosas, una nítida separación de las hemoglobinas A y F. Para proceder a evaluar mejor los patrones hemoglobínicos seguimos la misma técnica electroforética, preparándose la solución de hemoglobina según el método de SINGER *et al.* (12). La inducción de drepanocitos se hizo con solución de metabisulfito de sodio al 2 %, en pipetas de leucocitos, con una dilución de 1:10 de la muestra. Se incubó las preparaciones por 4 horas a 37 C con posterior lectura entre lámina y laminilla. Para corroborar y/o identificar algunas variantes hemoglobínicas detectadas por electroforesis, se aplicó la prueba de solubilidad de HUNTSMAN *et al.* (4), con especial interés de diferenciar el patrón A-S del A-D.

Para la cuantificación colorimétrica de hemoglobina fetal se siguió el método de SINGER *et al.* (12) y para dilucidar o corroborar patrones electroforéticos compatibles con hemoglobina C, la prueba de cristalización de RINGELHAM y KHORSANDI (7). En casos esporádicos, se aplicó la técnica de elución ácida (14) para el análisis y valoración de la hemoglobina fetal intraeritrocitaria.

En el cuadro 1 se señala la distribución de las características raciales de la población analizada, con la salvedad de que tal clasificación se hizo *grosso modo* y tomando en cuenta un sólo parámetro antropológico, el color de la piel. En este sentido, el calificativo de pardo se aplica a aquellos individuos no caucásicos ni de raza negra cuyo color de piel osciló desde el café hasta el chocolate (mulatoide). El Cuadro 2 muestra los 1.500 casos estudiados, separados por nacionalidad y, en el caso de los costarricenses, por provincia, aclarándose que al señalarse dos países para los extranjeros, se hace mención al origen del padre y de la madre, en su orden, siendo la nacionalidad del estudiante la del primer país.

CUADRO 1

Distribución porcentual de una única característica antropológica de la población estudiada

Color de la piel	No. de casos	%
Blanca	965	64.33
Negra	14	0.93
Parda	521	34.73
TOTALES	1.500	99.99

CUADRO 2

Origen de los 1.500 estudiantes examinados, por provincia (costarricenses), y por país (extranjeros)*

Costarricenses:		Polonia/Rusia	1
		EE.UU./C.R.	5
San José	617	Israel/Nicaragua	1
Heredia	137	Colombia/C.R.	2
Cartago	144	Venezuela/C.R.	3
Puntarenas	32	China/C.R.	5
Limón	23	Rusia/C.R.	1
Guanacaste	64	España/Honduras	1
Alajuela	248	Polonia/Panamá	1
Total costarricenses:	1.265	Honduras/C.R.	3
		Nicaragua/C.R.	24
Extranjeros:		Polonia/C.R.	1
		Inglaterra/C.R.	1
Nicaragua	39	Guatemala/Honduras	1
Guatemala	4	El Salvador/C.R.	7
Honduras	9	El Salvador/Nicaragua	1
El Salvador	11	Holanda/Alemania	2
Venezuela	19	Panamá/Argentina	1
Polonia	3	Alemania/Cuba	1
Chile	6	Nicaragua/Chile	1
Cuba	4	Nicaragua/Panamá	1
México	1	Cuba/C.R.	2
EE.UU.	16	Israel/C.R.	1
Panamá	3	Jamaica/C.R.	2
China	9	México/C.R.	2
España	3	Colombia/Austria	1
Italia	2	España/C.R.	7
Ecuador	1	Panamá/C.R.	5
Perú	2	Pto. Rico/C.R.	1
Colombia	2	Cuba/EE.UU.	2
Alemania	1	Yugoeslavia/Chile	1
Hungría	1	Argentina/Chile	1
Brasil	1	Nicaragua/Honduras	1
Rusia	1	Dinamarca/Honduras	1
El Salvador/México	1	Yugoeslavia/C.R.	1
Chile/Holanda	1		
Cuba/España	1	Total extranjeros:	235

* Primer país, nacionalidad del padre, y segundo de la madre, siendo la nacionalidad del estudiante la del país que se consigna de primero.

RESULTADOS

En el Cuadro 3 se indica la distribución según procedencia, edad, sexo, color de la piel y patrones electroforéticos de los diecisiete estudiantes costarricenses que resultaron con fenotipos hemoglobínicos anormales (1,10%) y los cinco casos positivos encontrados en los 235 estudiantes extranjeros (2,10%).

CUADRO 3

Distribución según origen, edad, sexo y color de la piel, de los 22 patrones hemoglobínicos anormales encontrados en 1.500 estudiantes (1.265 costarricenses y 235 extranjeros)

Nº	Origen	Edad	Sexo	Color piel	Patrón electroforético
Costarricenses					
1	San José	24	F	parda	AS
2	San José	17	F	parda	AS
3	San José	17	M	blanca	AS
4	San José	18	F	parda	AF
5	San José	18	M	blanca	AF
6	San José	24	M	parda	AF
7	Alajuela	29	F	blanca	AS
8	Cartago	19	M	parda	AS
9	Cartago	15	F	parda	AS
10	Guanacaste	22	M	parda	AS
11	Guanacaste	23	M	parda	AS
12	Guanacaste	22	M	parda	AS
13	Guanacaste	25	M	parda	AS
14	Guanacaste	28	F	parda	AC
15	Puntarenas	19	M	parda	AS
16	Puntarenas	18	F	parda	AS
17	Limón	33	F	negra	AC
Extranjeros					
1	Nicaragua/C.R.	20	M	parda	AC
2	Venezuela	20	M	blanca	AS
3	Venezuela/C.R.	18	F	blanca	AS
4	Argentina/Jamaica	24	M	blanca	AS
5	EE.UU.	20	M	negra	AS

El Cuadro 4 muestra los hallazgos electroforéticos de toda la muestra analizada, con la frecuencia y distribución porcentual de los diferentes fenotipos, tanto para los estudiantes extranjeros como nacionales. Obsérvese como se encuentra un 1.26% de hemoglobinas anormales, predominando—como era de esperarse—los heterocigotos A-S (1,06%) y A-C (0,20%). El estudio de los patrones A-S por medio de la solubilidad de la ferrohémoglobina nos permitió corroborar el hallazgo electroforético inicial y, asimismo, el descartar con

absoluta seguridad la presencia de hemoglobina D. De 10 muestras en las que se indujo la formación de drepanocitos, en una el resultado fue dudoso (positivo débil).

CUADRO 4

Frecuencia y distribución porcentual de hemoglobinas en la muestra estudiada

Origen	Nº analizado	Patrón Electroforético		
		AA	AS	AC
Costarricenses	1.265	1.247 (98,57)	12 (0,95)	2 (0,15)
Extranjeros	235	230 (97,87)	4 (1,07)	1 (0,42)
Totales:	1.500	1.477 (98,46)	16 (1,06)	3 (0,20)
Total Hbs. anormales: 1,26%				

Cabe destacar el hecho de que en tres casos particulares encontramos un ligero aumento de la hemoglobina F en la electroforesis, con cuantificaciones químicas de 10 a 13%. En los tres casos se observó valores ligeramente bajos del eritrón circulante, de acuerdo con la edad y sexo, con niveles normales de A_2 (3,2-4,0%), y una tinción heterogénea de la hemoglobina F en los frotis, hallazgos que pueden ser compatibles con el rasgo talasémico delta-beta (talasemia-F) (6,14). Por otra parte, en dos ocasiones se pudo encontrar hemoglobina F, electroforética, química y citoquímicamente compatible con el patrón heterocigota A-F tipo Griego (14) de persistencia hereditaria de hemoglobina fetal, con valores de 11 a 15% de hemoglobina F y de 3,1 a 4,1% de hemoglobina A_2 , con distribución bastante homogénea de la hemoglobina F en la población eritrocítica. En las tres situaciones en que se encontró hemoglobina C electroforéticamente (heterocigota con la hemoglobina A), se pudo comprobar ese carácter por medio de la prueba de cristalización.

COMENTARIOS

El presente trabajo realizado en 1.500 estudiantes universitarios de ingreso, tomados al azar, 1.265 costarricenses y 235 extranjeros, nos permite concluir que en la población estudiantil con esas características hay un total de un 1,26% de hemoglobinas anormales, que corresponden fundamentalmente a heterocigotos A-S. Si desglosamos los hallazgos obtenidos según se trate de nacionales o de extranjeros, podemos observar que en los 1.265 costarricenses se encontró un 1,10% de hemoglobinas anormales y un 1,50% de hemoglobinopatías, si incluimos los tres casos del rasgo talasemia delta-beta. De los 1.265 costarricenses, 818 eran de raza blanca y entre ellos se obtuvo dos casos con hemoglobina anormal (fenotipo A-S), lo cual nos da aproximadamente un

0,24% de hemoglobinas anormales. Al respecto, RIVERA y SÁENZ (8), reportaron en raza blanca costarricense un 1,1% de hemoglobinas anormales del tipo A-S, en 922 muestras tomadas en 13 poblaciones distribuidas en el territorio nacional. Por otra parte, en el presente estudio encontramos once casos positivos, (10 A-S y 1 A-C) entre 439 costarricenses de ascendencia mixta (pardos) lo que corresponde a 2,5% de patrones anormales. En ocho individuos de raza negra, sólo se halló un caso anormal por hemoglobina A-C (12,50%).

Si tomamos en cuenta los dos casos de raza blanca con F alta que presentan hallazgos no característicos de persistencia hereditaria de hemoglobina fetal, sino más bien de casos heterocigotos de talasemia beta menor con F alta (variante delta-beta) (1, 6, 14), entonces podríamos ofrecer, sin poder afirmarlo en forma concluyente, la cifra de 0,50% de hemoglobinopatías en raza blanca, al menos en la población costarricense estudiada. No quedan incluidas en esta última cifra, obviamente, los dos casos heterocigotos (A-F) de persistencia hereditaria de hemoglobina fetal, ni hipotéticamente algunos pocos casos no investigados de la talasemia-A₂, variante que es mucho más frecuente que la talasemia-F (1, 6, 14).

De los 235 estudiantes extranjeros, 147 eran blancos, 82 pardos y 6 negros, con un total de 1,49% de hemoglobinas anormales. Desde el punto de vista racial, se obtienen en los citados estudiantes tres casos A-S en raza blanca (2,04%), un caso de A-C en pardos (1,22%) y uno A-S en raza negra (16,66%).

En conclusión, se destaca el hecho de que en el total de la población estudiada, se encuentra un 1,26% de hemoglobinas anormales. Por otro lado, se comprueba una vez más la alta prevalencia de estos defectos hereditarios en individuos de color, es decir de raza negra y negroide o pardos (3, 8, 11, 13). Asimismo se aporta un dato concreto sobre la escasez de estos trastornos hemoglobinopáticos en raza blanca al señalarse únicamente 0,24% de anomalías en los 818 estudiantes costarricenses caucasoides. Por último, el hallazgo de cinco fenotipos hemoglobinóticos A-F en los nacionales, nos da oportunidad de volver a considerar la importancia de la persistencia de niveles aumentados de hemoglobina F en adultos para el diagnóstico diferencial de las talasemias, tal y como ya lo han señalado en nuestro medio SÁENZ *et al.* (10).

RESUMEN

En 1.500 estudiantes de ingreso de la Universidad de Costa Rica, nacionales y extranjeros se encontró un 1,26% de hemoglobinas anormales. (1,06% para el fenotipo A-S, y 0,20% para el A-C). En nacionales de raza blanca hay un 0,24% de hemoglobinas anormales fundamentalmente causadas por el gene S, o 0,50% si se toma en cuenta tres casos aparentemente debidos a talasemia beta menor con hemoglobina F alta (variante delta-beta). Entre las hemoglobinas anormales se encontró dos fenotipos heterocigotos asintomáticos de persistencia hereditaria de hemoglobina fetal, (uno blanco y otro pardo). Se comenta brevemente las diferencias encontradas entre los grupos estudiantiles según nacionalidad y tipos raciales.

AGRADECIMIENTO

Los autores agradecen a los funcionarios del Departamento de Bienestar y Orientación de la Universidad de Costa Rica, y muy en especial a los de su Sección Salud y Laboratorio Clínico, las facilidades que les brindaron para la obtención de las muestras.

REFERENCIAS

1. BANK, A., & P. A. MARKS
1969. Genetic control of hemoglobin synthesis and thalassemia syndromes, *Med. Clin. N. Amer.*, 53: 875-885.
2. DELGADO, U.
1969. *Maceo en Costa Rica*. Imp. Nacional, San José, C.R. 83 pp.
3. ELIZONDO, J., & M. ZOMER
1970. Hemoglobinas anormales en la población asegurada costarricense. *Acta Méd. Cost.* 8: 15-22.
4. HUNTSMAN, R. G., G. P. T. BARCLAY, D. M. CANNING, & G. I. YAWSON
1970. A rapid whole blood solubility test to differentiate the sickle-cell trait from sickle-cell anaemia. *J. Clin. Pathol.*, 23: 781-783.
5. MELÉNDEZ, C., & Q. DUNCAN
1972. *El negro en Costa Rica. Antología*. Editorial Costa Rica. 281 pp.
6. NECHELES, T. F., D. M. ALLEN, & H. E. FINKEL
1969. *Clinical disorders of hemoglobin. Structure and synthesis*. Appleton-Century-Crofts, N.Y. x + 220 pp.
7. RINGELHAMM, B., & M. KHORSANDI
1972. Hemoglobin crystallization test to differentiate cells with Hb SC and CC genotype from SS cells without electrophoresis. *Amer. J. Clin. Pathol.*, 57: 467-470.
8. RIVERA, A., & G. F. SÁENZ
1968. Datos numéricos y estadísticos mínimos sobre la incidencia de hemoglobinas anormales en Costa Rica. *Rev. Med. Hosp. Nal. Niños*, 3: 95-106.
9. SÁENZ, G. F., G. ARROYO, A. GUTIÉRREZ, E. BRILLA, E. VALENCIANO, J. JIMÉNEZ, & M. BARRENECHEA
1971. Investigación de hemoglobinas anormales en población de raza negra costarricense. *Rev. Biol. Trop.*, 19: 251-265.
10. SÁENZ, G. F., & M^o DE LOS ANGELES ALVARADO
1973. Persistencia hereditaria de hemoglobina fetal en Costa Rica. *Rev. Inst. Nac. Nutric., México*, (en prensa).
11. SÁENZ, G. F., M^o DE LOS ANGELES ALVARADO, F. ATMETLLA, G. ARROYO, R. JIMÉNEZ, & E. VALENCIANO
1973. Investigación de hemoglobinas anormales en población costarricense del Guacacaste. *Acta Méd. Cost.*, 16: 147-159

12. SINGER, K., A. I. CHERNOFF, & L. SINGER
1951. Studies on abnormal hemoglobins. I. Their demonstration in sickle cell anemia and other hematologic disorders by means of alkali denaturation. *Blood*, 6: 414-428.
13. SOLANO, L., M. CABEZAS, & J. ELIZONDO
1966. Estudio sobre drepanocitosis y hemoglobina "S" en Santa Cruz de Guana-
caste. *Acta Méd. Cost.*, 9: 59-66.
14. WILLIAMS, W. J., E. BEUTLER, A. J. ERSLEV, & R. W. RUNDLES
1972. *Hematology*. Mc Graw-Hill Book Co., N.Y. xxiv + 1480 pp