

LA HEMOGLOBINOPATIA S EN ISLA DE TOAS: ES UN PROBLEMA GENETICO DE SALUD PUBLICA?

Lennie Pineda de Del Villar y Lisbeth Borjas

Unidad de Genética Médica. Hospital Universitario de Maracaibo. Facultad de Medicina. Universidad del Zulia. Apartado 526. Maracaibo 4001-A. Venezuela.

RESUMEN

El presente trabajo tiene como objetivo valorar la situación actual de la hemoglobinopatía S en la Isla de Toas y definir si se trata de un problema genético de Salud Pública. Se realizó una encuesta de conocimientos generales sobre los heterocigotos y homocigotos de hemoglobina S en 263 estudiantes de secundaria y se obtuvieron muestras de sangre de 318 en una etapa sucesiva, para determinar la frecuencia del gen falciforme y la de los distintos fenotipos de hemoglobinas. Los resultados evidencian el bajo nivel de conocimientos que sobre los aspectos señalados tiene la población estudiantil. La única hemoglobinopatía encontrada fue la S. La frecuencia de heterocigotos AS fue de 1 por cada 8 personas y de afectados con anemia falciforme, 1 por cada 210 personas. La frecuencia del gen S fue del 7%. Estos resultados catalogan a la Isla de Toas como una de las poblaciones con frecuencia mayor de la hemoglobinopatía S en el país y por ende, con alto riesgo para la producción de nuevos casos con anemia falciforme. Esto aunado al déficit de conocimientos de los estudiantes encuestados, todos en edad reproductiva, determina la

necesidad de iniciar medidas sanitarias para desarrollar programas de asesoramiento genético a la comunidad, y fundamentalmente a las familias segregantes del gen S.

INTRODUCCION

De todas las enfermedades producidas por variantes anormales de la hemoglobina, la anemia falciforme es la más común, y habitualmente la más severa. La naturaleza hereditaria de esta enfermedad fué definitivamente establecida en 1949 por Neel y Beet, quienes propusieron la hipótesis "heterocigoto-homocigoto" para explicar el modo de herencia del gen S (12). El carácter falciforme o estado portador, representa al heterocigoto para el gen S, mientras que la anemia falciforme se refiere, al estado homocigoto del mismo. Los hijos de la unión de dos heterocigotos tienen la probabilidad de uno en cuatro, de ser afectados con anemia falciforme, uno en dos, de ser heterocigotos y uno en cuatro, de tener hemoglobina normal.

Los estudios realizados en relación con la distribución del gen S en el mundo, lo señalan como marcador negroideo africano y su frecuencia en poblaciones de origen caucasoideo y mongoloideo es prácticamente nula (4, 9, 12), por lo que la presencia de este gen en estos grupos, permite suponer la llegada de inmigrantes africanos en algún momento de su historia (3, 4).

El estudio de la anemia falciforme en Venezuela data de 1946 cuando Gómez y Carbonell encontraron en la comunidad negroidea de Paparo, Estado Miranda, que el 5% de los individuos estudiados, presentaba en sus frotis sanguíneos, células falciformes (10).

Recientemente, Arends (2) presentó una recopilación de trabajos realizados en el país, donde se han analizado varias muestras que suman cerca de 36.000 personas entre indígenas, negros y mestizos venezolanos. El análisis global de los datos indica que el gen S tiene una vasta distribución en el territorio y que la frecuencia de heterocigotos AS entre indígenas, es cero, a excepción de aquéllos de los estados Zulia y Nueva Esparta; entre mestizos, en su mayoría indígenas-negros y caucasoideos, y en poblaciones francamente negroideas, la frecuencia oscila entre 0 y 22%.

En el Estado Zulia se ha observado que los casos de anemia falciforme que consultan las instituciones de salud en la ciudad de Maracaibo, derivan en su mayoría de una isla denominada Isla de Toas. Los estudios realizados por Núñez Montiel y colaboradores en este lugar, en los años 1962 y 1979,

reportan frecuencias de portadores de 8,3 y 9,7%, respectivamente (14, 15). Estos resultados señalan a esta población entre las que en el país, presentan las frecuencias más altas del gen S.

La Isla de Toas está ubicada al noreste del Estado Zulia. Limita por el norte con la isla de San Carlos, por el sur con la bahía de El Tablazo, por el oeste con el Moján y por el este, con las islas Zapara, Pájaros y Pescadores, separadas de aquella por la Barra de Maracaibo (14). Para 1983, su población total fué estimada en 6894 habitantes (7).

Se desconoce la fecha exacta de su fundación y hasta 1890, fué considerada territorio federal. Ese mismo año fué declarada Municipio Padilla, perteneciente al Distrito Mara del Estado Zulia.

El origen del gen S en Isla de Toas, aún no ha sido esclarecido. El aspecto fenotípico de sus pobladores sugiere una composición étnica indígena-caucasoidea. La mezcla con población negroidea es difícilmente aparente (6, 16), por lo que la procedencia africana del gen no ha podido ser establecida.

En este trabajo, el objetivo fundamental es valorar si la presencia de la hemoglobinopatía S en Isla de Toas, puede ser considerada un problema genético de Salud Pública.

MATERIALES Y METODOS

La población analizada estuvo constituida por la totalidad de estudiantes que cursaban bachillerato en el Liceo Ciclo Combinado Isla de Toas en el período 1982-1983, y cuyas edades estaban comprendidas entre los 12 y los 20 años. Para el logro del objetivo propuesto, la investigación se llevó a cabo en dos etapas. En la primera, se pasó una encuesta para indagar sobre conocimientos del estudiante acerca del estado de normalidad o enfermedad de la persona heterocigota o con anemia falciforme; de cómo evitar que aparezcan nuevos casos con la enfermedad, y de si consideraban necesario un programa educativo para la comunidad. Se utilizó el término de "tara" para identificar al portador del carácter falciforme, ya que así lo llaman popularmente en la isla. Se le pidió al estudiante mantener el anonimato al responder la encuesta. Esta fué contestada por 263 estudiantes. En la segunda etapa, y con el fin de determinar la frecuencia de esta hemoglobinopatía, se obtuvieron muestras de sangre de 318 estudiantes, por venipuntura y en tubos sellados al vacío conteniendo EDTA. Los hemolizados fueron obtenidos de los glóbulos rojos lavados tres veces con solución salina isotónica y lisados con una mezcla de 1:0,5 de agua

destilada y tolueno. La determinación del fenotipo hemoglobínico se realizó con el equipo de electroforesis y la técnica de los Laboratorios Helena (Beaumont, Texas) que utiliza membranas de acetato de celulosa como medio de soporte y como buffer Tris-EDTA-Borato a un pH entre 8,2 y 8,6. La corrida se realizó a 350 voltios y por 20 minutos. La presencia de hemoglobina S fué corroborada por la prueba de solubilidad de Itano (11). Finalmente se calcularon las frecuencias génicas y genotípicas de acuerdo a la ley de equilibrio genético de Hardy y Weinberg (5). Los resultados fueron comparados con los de otros autores para la misma población (14, 15). El significado estadístico de los resultados, fué evaluado mediante la prueba de Ji al cuadrado (18).

RESULTADOS

La tabla I presenta las respuestas seleccionadas en relación al estado portador y a la anemia falciforme. En general, sin considerar sexo, el 38,8% (102/263) de los estudiantes señaló correctamente lo que era la "tara" falciforme mientras que para la anemia, el porcentaje fué mayor: 63,9% (168/263). De los estudiantes encuestados, sólo el 19,0% (50/263),

TABLA I

RESPUESTAS SELECCIONADAS A LAS PREGUNTAS SOBRE
LO QUE SON "LA TARA" Y LA ANEMIA FALCIFORME (n y %).
LICEO ISLA DE TOAS. (1982-1983).

LA TARA FALCIFORME ES UN ESTADO...				
NORMAL	NORMAL PORTADOR	ANORMAL	DESCONOCE	TOTAL
10(3,8)	102(38,8)	80(30,4)	71(27,0)	263
LA ANEMIA FALCIFORME ES UN ESTADO...				
NORMAL		ANORMAL	DESCONOCE	TOTAL
13(4,9)	--	168(63,9)	82(31,2)	263

manifestó conocer medios para evitar la aparición de nuevos casos con anemia falciforme. En la tabla II se presentan sus respuestas; de ellos, el 70,0% (35/50), indicó medios de prevención que podrían catalogarse como acep-

tables, tales como evitar cruce entre portadores y/o enfermos, entre familiares, evitar la reproducción y realizarse un examen prenupcial; mientras que el 30,0% restante tiene una idea errónea del problema u omitió respuesta. Por último, todos los estudiantes manifestaron la conveniencia de establecer programas educativos sobre salubridad genética en la isla.

TABLA II

**MEDIOS PARA PREVENIR NUEVOS CASOS
DE ANEMIA FALCIFORME
LICEO ISLA DE TOAS (1982-1983)**

MEDIO PREVENTIVO	n	%
Evitar cruce entre portadores y/o enfermos, entre familias, evitar reproducción, realizar examen prenupcial.	35	70
Control periódico de salud, alimentación adecuada.	9	18
No especificaron el medio.	6	12
TOTAL	50	

En la tabla III se muestran los resultados del estudio electroforético. La única variante anormal encontrada fué la hemoglobina falciforme ó S. La frecuencia de heterocigotos fué de 13,2% y 0,3%, la de afectados. La frecuencia del gen S fué de 6,9%, para un error de muestreo de 0,01. El ajuste entre los valores observados y esperados para los distintos fenotipos, indica que la población se encuentra en equilibrio genético ($X^2 [1] = 0,21$; $p > 0,50$).

La tabla IV presenta la comparación de estos resultados con los reportados por Núñez Montiel y colaboradores. Todos los Ji cuadrados fueron no significativos al 5%. Los Ji cuadrados individuales, total y promediado, indican que cada una de las muestras está en equilibrio genético, al igual que cuando se consideran juntas. El Ji cuadrado para heterogeneidad, señala que las muestras no difieren entre sí en cuanto a sus resultados, pudiéndose explicar las diferencias fenotípicas a través del tiempo, como variaciones producto del azar.

TABLA III

DISTRIBUCION DE LOS FENOTIPOS DE HEMOGLOBINA LICEO ISLA DE TOAS (1982-1983)

FENOTIPOS

	AA	AS	SS	TOTAL
NUMERO OBSERVADO	275	42	1	318
NUMERO ESPERADO	275,630	40,856	1,514	318
FRECUENCIA OBSERVADA	0,865	0,132	0,003	1
FRECUENCIA ESPERADA	0,867	0,128	0,005	1

FRECUENCIAS GENICAS: $p(A) = 0,931 \pm 0,01$
 $q(S) = 0,069 \pm 0,01$

TABLA IV

COMPARACION DE LOS TRABAJOS REALIZADOS EN ISLA DE TOAS

FUENTE	AA	AS	SS	n	g.l	X ² ($\alpha = 0,05$)
Núñez, 1962(14)	122	11	0	133	1	0,248 n.s.
Núñez, 1979(15)	569	61	0	630	1	1,660 n.s.
Presente estudio	275	42	1	318	1	0,210 n.s.
	966	114	1	1081	Total: 3	2,118 n.s.
					Prom.: 1	1,584 n.s.
					Heterogeneidad: 2	0,534 n.s.

DISCUSION

Los resultados de este trabajo revelan un bajo nivel de conocimientos de aspectos generales sobre el estado de portador y sobre la anemia falciforme. La mayor proporción de respuestas acertadas en cuanto al significado de lo que es la anemia, en relación a la "tara" falciforme, debe estar condicionada a que la primera es una enfermedad conocida en la población, con características evidentes en el enfermo que lo diferencian de las personas normales, mientras que el portador del carácter falciforme se comporta como un individuo normal y la posible significación patológica de este genotipo es más difícil de comprender. El desconocimiento casi

total de medios para evitar la aparición de nuevos casos, es un hallazgo llamativo ya que la población encuestada es joven, tiene un nivel de educación secundaria y en su mayoría, está constituida por individuos de ambos sexos, aptos para la reproducción y que pronto establecerán uniones biológicas. Este desconocimiento se hace aun más crítico cuando se evalúa la situación de la hemoglobinopatía en la Isla de Toas.

Basados en la frecuencia del gen estimada en el trabajo y en el tamaño de la población isleña para 1983, debiera haber unos 886 heterocigotos AS (1 por cada 7,8 personas) y unos 33 afectados con anemia falciforme (1 por cada 210 personas). Aproximando, si 1 de cada 8 personas es heterocigota y suponiendo que las uniones se realizan al azar, 1 de cada 64, ocurre entre dos heterocigotos ($1/8 \times 1/8$). El número promedio de hijos por hermandad en la isla es de 5,5 (datos no publicados); luego, el tamaño de la población dividido entre esta cantidad da un estimado de unas 1000 familias, de las que alrededor de 15 ($1000 \times 1/64$), corresponderían a parejas constituídas por dos heterocigotos. Si la frecuencia de uniones entre heterocigotos es multiplicada por el riesgo mendeliano de tener homocigotos afectados ($1/64 \times 1/4$), se tiene que 1 de cada 526 nacimientos sería de un individuo con anemia falciforme.

Lo anteriormente expuesto califica a la población de la Isla de Toas, como de alto riesgo genético para la aparición de nuevos casos con anemia falciforme, así como la población venezolana, no negroidea, con mayor frecuencia del gen S, comparable con la reportada recientemente para la población negroidea de Río Chico, Estado Miranda (2). Esta situación, aunada a los resultados de encuestas indica la necesidad de establecer programas de educación para la comunidad, básicamente de índole preventiva, por la imposibilidad actual de un tratamiento curativo para la enfermedad (1, 13, 17, 19).

En nuestro medio, al igual que en otros países, como los Estados Unidos de América (17), la anemia falciforme no es reconocida como problema de salud pública y no se le ha dado la consideración apropiada, ni en los programas de planeamiento sanitario ni en los de investigación, por parte de las instituciones sanitarias regionales.

La anemia falciforme es una enfermedad hereditaria, fácilmente identificable en su estado portador, haciéndola altamente prevenible, ya sea por despistaje poblacional y asesoramiento genético o por diagnóstico prenatal y aborto electivo. La información sobre la posibilidad real de éstos últimos y la orientación respectiva debe ser suministrada durante las sesiones de asesoramiento genético.

La importancia de los programas para la detección poblacional y sus muchas facetas ha sido muy discutida. Este hecho ha servido para enfocar la atención sobre aspectos que deben ser considerados previamente al desarrollo de los programas y entre los que podemos señalar, la definición de la población más adecuada para hacer la detección, los programas de asesoramiento y seguimiento para las personas detectadas con el gen, ya sea en su estado portador u homocigoto, y la evaluación periódica de los programas, no solo para garantizar su buena marcha, sino también para examinar los efectos que los mismos puedan tener a nivel individual y poblacional (8, 20).

En conclusión, la alta prevalencia de la hemoglobinopatía S en la Isla de Toas, además de ser la más frecuente en el Estado Zulia y el país, hace necesario el inicio de medidas con la finalidad de establecer programas sistemáticos de asesoramiento genético. En principio, éstos deben estar dirigidos a las poblaciones de mayor riesgo genético, como es el caso de la Isla de Toas, o bien, ser establecidos en centros que sean unidades de referencia regional o que puedan constituirse como tales. En estos centros, además de los programas de asesoramiento, deben llevarse a cabo, proyectos de investigación de familias segregantes del gen, que permitan acumular información sobre la evolución de la enfermedad en nuestro medio y de los posibles riesgos del estado portador, aspecto éste que continúa siendo muy controversial (19).

Reconocimiento

Este trabajo ha sido financiado por el Consejo de Desarrollo Científico y Humánico. Universidad del Zulia.

ABSTRACT

Hemoglobin S in Isla de Toas: A genetic problem of Public Health. *Pineda de Del Villar L., Borjas L. (Unidad de Genética Médica, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, P.O. Box 526, Maracaibo 4001-A, Venezuela). Invest Clín 27(1): 5-14, 1986.*— The aim of this work was an attempt to achieve an actual clear picture about hemoglobinopathy S in Isla de Toas as well as whether to consider it as a genetic problem of Public Health. Blood samples were taken from 318 high school students in order to determine the S gene frequency and that of the different hemoglobin phenotypes. A general appraisal about the trait and of sickle cell anemia was obtained through a survey of 263 of the students. The results showed a poor understanding of the those aspects. The only hemoglobin found was the S. Frequency of heterozygotes (AS) and homozygous (SS), was 1 in 8,

and 1 in 210 individuals, respectively. Gene S frequency was 7%. All this information allow one to classify the region of Isla de Toas as one of the populations with the highest frequency of hemoglobinopathy S in Venezuela and thus with a high risk to develop new cases with anemic. Besides, there is a low level of general understanding of the problem by the students, all of whom are in their reproductive age. In conclusion, the situation of Isla de Toas, calls for the need to stablish a program of public health such as one of genetic counseling to the community, addressed basically to the segregating families for the S gene.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1- ADEYOKUNNU A., ADEYERI C.: Genetic counselling in sickle cell disease. Ibadan (Nigeria) Experience. Trop Ped Env Child Health: 148-151, 1978.
- 2- ARENDS T.: Epidemiología de las variantes hemoglobínicas en Venezuela. Gac Med de Caracas XCII (4-5-6): 189-224, 1984.
- 3- ARENDS T.: Epidemiology of hemoglobin variants in Venezuela. In: Genetical, functional and physical studies of hemoglobins. p: 82-98, Arends T., Bemski G., Nagel R., eds. Karger, Basel, 1971.
- 4- ARENDS T.: Hemoglobinopathies and enzymes deficiencies in Latinamerican populations. In: The ongoing evolution of Latinamerican populations. p: 509-559. Charles C. Thomas. Springfield, 1971.
- 5- BARRAI I.: Genetica di popolazioni.: Quaderni di biologia 13 Piccin editore. Padova, 1975.
- 6- CALLEJAS D., AJJAM E., PINEDA L.: Anemia falciforme en Isla de Toas. Despistaje de G6PD. VI Congreso Latinoamericano de Genética. Maracaibo, Venezuela, 1983.
- 7- Dirección Regional de Salud. Memoria y Cuenta. Región Zuliana. Maracaibo. Estado Zulia. República de Venezuela. Diciembre, 1982.
- 8- FRASER G.: The implications of prevention and treatment of inherited diseases for the genetic future of mankind. J Gent hum 20(3): 185-205, 1972.
- 9- GELPI A.P., FERRINE R.P.: Sickle cell disease and trait in white populations. JAMA 224(5): 605-608, 1973.
- 10- GOMEZ O.L., CARBONELL L.: Drepanocitos en Venezuela. SEM. Caracas 13: 18-22, 1946.

- 11- ITANO H.A.: Solubilities of naturally occurring mixtures of human hemoglobin. Arch Biochem 47: 148, 1953.
 - 12- LIN-FU J.S.: Sickle cell anemia. A medical review. DHEW Publication N (HSA) 5123, 1979.
 - 13- Massachusetts Department of Public Health. Sickle cell-point, counterpoint. New England J Med 289 (6): 323-324, 1973.
 - 14- NUÑEZ-MONTIEL A., ARTEAGA R., MONTILLA L., FERRER A.: Estudios hematológicos sobre la población de Isla de Toas (Estado Zulia). Acta Cien Venez 13(3): 94-96, 1962.
 - 15- NUÑEZ-MONTIEL A., CHIRINOS M., SANCHEZ A., GARCIA de BOSCAN L., JAIMES R.: Estudio de las hemoglobinas anormales en la Isla de Toas como problema genético en esa población. II Congreso Latinoamericano de Hematología. México, 1979.
 - 16- PINEDA L., VILLALOBOS H., BORJAS L., BEFETTA M., MAZZETI P., SPROCATI S., BARRAI I.: 12 red cell markers in a sample of the Toas Island. Atti Ass genet It., 29: 195-196, 1983.
 - 17- SCOTT R.B.: Sickle cell anemia-High prevalence and low priority. New England J Med 282: 164-165, 1970.
 - 18- SOKAL R., ROHLF F.: Biometría. Principios y métodos estadísticos en la investigación biológica. H. Blume Ediciones, Rosario, 1979.
 - 19- STARK A., JANERICH D., JEREB S.: The incidence and causes of a death in follow-up study of individuals with hemoglobins AS and AA. Intern J Epidemiol 9(4): 325-328, 1980.
 - 20- WHITTEN C.: Sickle cell programming-An imperiled promise. New England J Med 288(6): 318-319, 1973.
-