



Diagnóstico de hemoglobinopatías por electroforesis capilar en pacientes ecuatorianos

Diagnosis of hemoglobinopathies by capillary electrophoresis in ecuadorian patients

Autores

- ¹Gema Guadalupe Navarrete Hidalgo
- ²Nohelia Lorena Ormaza Loor
- ³Jorge Zambrano Mera
- ⁴Lilian Sosa Fernández-Aballí
- ⁴Jorge César Cairo Martínez
- ^{5*}Ivón Howland-Álvarez

¹Hospital General IESS de Manta, Manabí, Ecuador.

²Hospital General Dr. Verdi Cevallos Balda, Portoviejo, Manabí, Ecuador.

³Hospital de Especialidades Portoviejo, Manabí, Ecuador.

⁴Programa de Maestría en Biomedicina, Facultad de Posgrado, Universidad Técnica de Manabí, Ecuador.

^{5*}Departamento Ciencias Biológicas, Facultad de Ciencias de la Salud, Facultad de Posgrado, Universidad Técnica de Manabí, Ecuador.

* Autor de correspondencia

Citacion sugerida: Navarrete Hidalgo GG , Ormaza Loor N, Zambrano Mera J, Sosa Fernández-Aballí L, Cairo Martínez J, Howland Álvarez I. Diagnóstico de hemoglobinopatías por electroforesis capilar en pacientes ecuatorianos. Rev. Qhalikay, 2025; 9(1): 5-15. DOI: <https://doi.org/10.33936/qkracs.v9i1.7009>

Recibido: Septiembre 18, 2024

Aceptado: Noviembre 06, 2024

Publicado: Marzo 25, 2025

Resumen

Las hemoglobinopatías se manifiestan con una amplia variedad de síntomas clínicos y pueden requerir transfusiones sanguíneas a lo largo de toda la vida del paciente. El proceso diagnóstico y seguimiento de estas patologías se basa en la identificación de fracciones anómalas de hemoglobina (Hb) en los perfiles electroforéticos. El objetivo de este trabajo fue caracterizar las hemoglobinopatías detectadas en resultados de electroforesis capilar de muestras de pacientes ecuatorianos, desde una perspectiva epidemiológica y de diagnóstico por laboratorio. Se realizó un estudio retrospectivo, transversal y descriptivo de 58 resultados con hemoglobinopatías obtenidos en Laboratorios Gamma de Portoviejo entre 2015 y 2019. La mayoría de los pacientes presentaron anemia drepanocítica, eran mestizos, masculinos y tenían edades entre 6 y 18 años. Se encontró Hb fetal en más del 50 % de los pacientes, 26 % homocigotos HbSS y 3 % HbCC, 17 % de heterocigotos S, C y E y dos casos con migración en la zona Z1. Existieron diferencias significativas entre los pacientes homocigóticos y heterocigóticos para la concentración de hemoglobina total, A2 y fetal. Los resultados constituyen un aporte al estudio de la enfermedad en la región, subrayan la importancia de implementar diagnósticos precoces para las hemoglobinopatías y la necesidad de confirmar los casos patológicos mediante técnicas de biología molecular, en aras de mejorar la atención a las personas afectadas.

Palabras clave: electroforesis capilar de hemoglobina; hemoglobinopatías; anemia drepanocítica.

Abstract

Hemoglobinopathies manifest with a wide variety of clinical symptoms and may require blood transfusions throughout the patient's life. The diagnostic process and follow-up of these pathologies is based on the identification of abnormal hemoglobin (Hb) fractions in electrophoretic profiles. The aim of this work was to characterize the hemoglobinopathies detected in capillary electrophoresis results of samples from Ecuadorian patients, from an epidemiological and laboratory diagnostic perspective. A retrospective, cross-sectional and descriptive study of 58 results with hemoglobinopathies obtained in Gamma Laboratories of Portoviejo between 2015 and 2019 was performed. Most patients presented sickle cell anemia, were mixed race, male and aged between 6 and 18 years. Fetal Hb was found in more than 50% of patients, 26% HbSS homozygotes and 3% HbCC, 17% S, C and E heterozygotes and two cases with Z1 zone migration. There were significant differences between homozygous and heterozygous patients for total, A2 and fetal hemoglobin concentration. The results constitute a contribution to the study of the disease in the region, underline the importance of implementing early diagnosis for hemoglobinopathies and the need to confirm pathological cases by molecular biology techniques, in order to improve the care of affected individuals.

Keywords: capillary hemoglobin electrophoresis; hemoglobinopathies; sickle cell disease.



Introducción

Se estima que el 7 % de la población mundial posee una variante genética que resulta en la síntesis defectuosa de hemoglobina (Hb), conocida como hemoglobinopatía. En los adultos considerados sanos, según valores referenciales de muchos países, la hemoglobina A (HbA o HbA0) representa aproximadamente el 98 % de la Hb eritrocitaria total, compuesta por dos cadenas de globina alfa y dos betas ($\alpha\beta_2$). El 2 % restante corresponde a HbA2, compuesta por dos cadenas α y dos deltas ($\alpha\delta_2$). Durante el desarrollo embrionario, aparece la Hb fetal (HbF) con dos cadenas α y dos gammas ($\alpha_2\gamma_2$), junto a otras hemoglobinas principales: Hb Gower-1, Hb Gower-2 y Hb Portland. Tras los dos primeros meses de gestación, las Hb Gower desaparecen, aunque la Hb Portland puede persistir hasta el nacimiento. En recién nacidos, la HbF abarca cerca del 80 % del contenido hemoglobínico, disminuyendo a un 5 % alrededor de los seis meses de edad y permaneciendo solo en trazas entre los 6 y 12 meses, aunque esta proporción puede variar según el grupo étnico. Los genes que regulan la síntesis de la Hb se localizan en los cromosomas 11p15.5 y 16p13, y la relación HbA/HbA2 debería mantenerse estable en 30/1 a lo largo de la vida¹.

Las hemoglobinopatías son condiciones genéticas que usualmente resultan de mutaciones en secuencias codificantes, no codificantes o reguladoras de los genes de globina lo cual altera la producción de una Hb funcional. Estas enfermedades son monogénicas, autosómicas recesivas y están entre las más comunes en seres humanos. Las mutaciones que reducen o eliminan la expresión de globina alfa (α) o beta (β) se denominan α o β talasemias, respectivamente. Si la mutación causa cambios estructurales en los genes, se producen las Hb variantes. Las β talasemias y la enfermedad de células falciformes son las hemoglobinopatías más extendidas globalmente. La primera se originó en Medio Oriente y Asia y la segunda en África Central, pero ambas son ahora problemas de salud global².

Las Hb variantes provienen de sustituciones de aminoácidos en cualquiera de las cadenas de globina. Las mutaciones en la superficie de la molécula suelen causar variaciones en la carga electrostática, mientras que las internas a menudo alteran tanto la estructura como la función de la Hb. No obstante, no todas las Hb variantes resultan en manifestaciones clínicas significativas³. El proyecto HbVar, una base de datos internacional sobre variantes de hemoglobina humana y mutaciones de talasemia, ha descrito más de 1.800 mutaciones en genes de cadenas de Hb, pero solo algunas son comunes: Hb S, Hb C, Hb E y Hb D-Punjab. Identificada en 1949, la enfermedad de células falciformes fue la primera condición hereditaria identificada molecularmente. Existen varios tipos de esta enfermedad basados en los genes que codifican las cadenas de Hb, como: Anemia falciforme o HbSS (homocigoto), que suele ser la más severa; Enfermedad HbSC (heterocigoto), menos grave que la HbSS; y Hemoglobina beta talasemia drepanocítica o HbS/beta talasemia, con dos variantes según la gravedad^{4,5}.

La información más detallada sobre poblaciones de origen africano occidental se deriva principalmente de las Américas, especialmente de Estados Unidos y el Caribe. En Ecuador, un país con una significativa población afrodescendiente (7,2 %), las hemoglobinopatías son más comunes en este grupo⁶. Investigaciones han demostrado la diversidad genética de la población ecuatoriana. Un estudio en la Universidad Central del Ecuador mostró prevalencias de diferentes hemoglobinopatías, donde la persistencia de HbF fue la más común⁷.

Las hemoglobinopatías se manifiestan con una amplia variedad de síntomas clínicos, que oscilan entre condiciones benignas, como la microcitosis leve, hasta más severas como la drepanocitosis y la hidropesía fetal asociada a la Hb Bart's. Estas últimas pueden generar daños multiorgánicos, requiriendo transfusiones sanguíneas a lo largo de toda la vida del paciente. El proceso diagnóstico y seguimiento de estas patologías se basa en la identificación de fracciones anómalas de Hb en los perfiles electroforéticos y en la cuantificación precisa de la HbA2. Ghosh *et al.*⁸, en una revisión destacan que el enfoque más adecuado para el cribado y la detección temprana consiste en aplicar una metodología jerarquizada que combine técnicas tanto tradicionales como innovadoras. Se sugiere iniciar con pruebas de laboratorio realizadas in situ o técnicas denominadas POCT (del inglés *Point Of Care Testing*), como las adaptaciones de técnicas de Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC) y electroforesis capilar. Posteriormente, es esencial confirmar los resultados mediante técnicas avanzadas como la biología molecular y la espectroscopía de masas. Estos investigadores subrayan la importancia de que cada país adapte y optimice sus técnicas según la prevalencia del problema y los recursos disponibles. La electroforesis de hemoglobina continúa siendo el método de elección para identificar variantes de Hb y

cuantificar sus fracciones⁹.

Adoptar un diagnóstico temprano con tecnología apropiada y políticas preventivas, es crucial para mejorar la calidad de vida de los pacientes con estas enfermedades. Esto permite anticipar, prevenir o tratar efectivamente las complicaciones tanto en sus manifestaciones agudas como crónicas, minimizando así el impacto en la salud del afectado y mejorando su calidad de vida. Existen brechas en el conocimiento actual y en la metodología de diagnóstico del cribado y confirmación de hemoglobinopatías en Ecuador, por lo que este trabajo contribuye al conocimiento de estas condiciones en la región. El presente estudio tuvo como propósito caracterizar las hemoglobinopatías identificadas mediante electroforesis capilar en muestras de pacientes, analizadas en un laboratorio privado de Ecuador durante el periodo 2015-2019.

Metodología

Tipo y diseño de estudio

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, transversal y no experimental. Se utilizó información recopilada entre enero de 2015 y junio de 2019 de la base de datos anonimizada de un laboratorio privado de Portoviejo. Los datos analizados pertenecieron a pacientes con síndrome anémico e indicación de electroforesis de hemoglobina, referidos al laboratorio desde el Hospital “Dr. Julio Villacreses Colmont” de la Sociedad de la Lucha Contra el Cáncer, SOLCA Manabí por sospecha o diagnóstico clínico de hemoglobinopatía. Algunos de ellos ya habían recibido terapia transfusional paliativa en varias ocasiones.

Muestreo, tamaño de muestra y fuentes de información

Se realizó un muestreo no probabilístico por conveniencia. La población estuvo conformada por 123 pacientes a quienes se les realizó la prueba de electroforesis capilar de Hb (EChb) durante el periodo mencionado. La muestra estuvo constituida por 58 pacientes cumplieron con el criterio de inclusión, que consistió en la presencia de anemia y resultados patológicos en la EChb. Las variables demográficas se registraron y se identificaron y cuantificaron las variantes de Hb según sus zonas de migración en las EChb. Además, se estableció una comparación de resultados entre hemoglobinopatías homocigotas y heterocigotas. Para este análisis, se utilizaron datos del equipo hematológico Sysmex XE 2100 de Roche y del equipo de Electroforesis capilar Minicap Flex Piercing de Sebia. El kit Minicap Hemoglobin (E) empleado, permitió la separación y detección de las principales Hb, tanto normales como anormales. Los perfiles electroforéticos fueron analizados visualmente con detalle para detectar las anomalías, lo cual fue adicional a la detección directa que proporcionó automáticamente una cuantificación relativa precisa de cada fracción individual de las Hb²⁰. Los diagnósticos se basaron en la comparación de resultados con los valores de referencia del laboratorio, presentados para diferentes fracciones de Hb. Se consideró concentración de Hb normal (g/dL) para sexo masculino: 14,0-17,5 y femenino: 12,3-15,3; y en las fracciones electroforéticas para HbA: 96,7-97,8 %, HbA2: 2,2-3,2% y HbF: < 0,5 %.

Análisis de datos

Todos los datos se procesaron en hojas de cálculo de Microsoft Excel y se utilizó además el programa SPSS, versión 23. Se aplicaron las pruebas de Kolmogorov-Smirnov, Kruskal-Wallis y U de Mann-Whitney, considerando un nivel de significancia de $p < 0,05$.

Consideraciones éticas

La confidencialidad de los datos obtenidos fue estrictamente mantenida, cumpliendo en todo momento con los principios éticos para la investigación médica en humanos establecidos en la Declaración de Helsinki, enmendada en la 52 Asamblea General de Edimburgo, en octubre de 2002. La investigación contó con la aprobación del Comité de Bioética de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Técnica de Manabí.

Resultados y discusión

Análisis de datos demográficos

En SOLCA Manabí, se atienden o derivan pacientes de todas las provincias de Ecuador con el objetivo de prevenir, diagnosticar y tratar enfermedades tumorales y hematológicas, entre otras. Así, Portoviejo es una de las principales sedes de atención con una alta densidad poblacional en la Provincia Manabí. De acuerdo con la procedencia de los pacientes



en esta investigación: 21 (36 %) provenían de la ciudad de Portoviejo, seguido por 20 (35 %) pacientes de localidades como Manta, Rocafuerte, Santo Domingo de los Tsáchilas, entre otras. Cabe destacar que 17 casos (29 %) no tenían una procedencia registrada en la base de datos.

En esta investigación, se observó una mayor prevalencia de hemoglobinopatías en varones con 66 % en comparación con 34% en mujeres. El promedio de edad fue de 15 años, con un rango de 0-65 años (Gráfico 1). La mayoría eran menores de 18 años, con una mediana y moda de 9 años y predominancia de pacientes con edades comprendidas entre los 6 y 18 años.

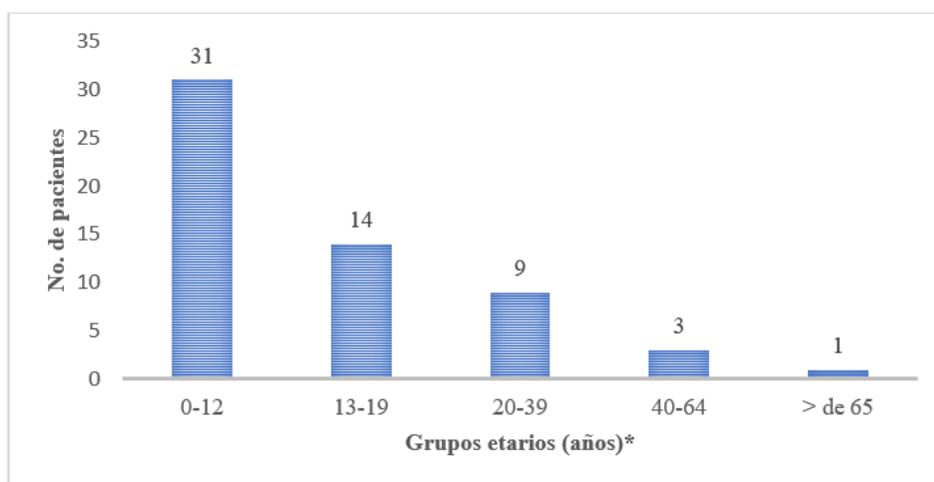


Gráfico 1. Distribución de pacientes con resultados de electroforesis de hemoglobina patológicos por grupos de edad en Ecuador, 2015-2019.

**Se consideró infancia (de 0 a 12 años), adolescencia (de 13 a 19 años), adultez temprana (de 20 a 39 años), mediana edad (de 40 a 64 años), tercera edad (de 65 años en adelante).*

En relación con la etnia (Gráfico 2) de los 58 pacientes estudiados, el 29 % no tenía un registro de este dato. El 69 % se identificó como mestizo (incluyendo a 2 personas montubias) y el 2% como descendiente de una etnia nativa americana.

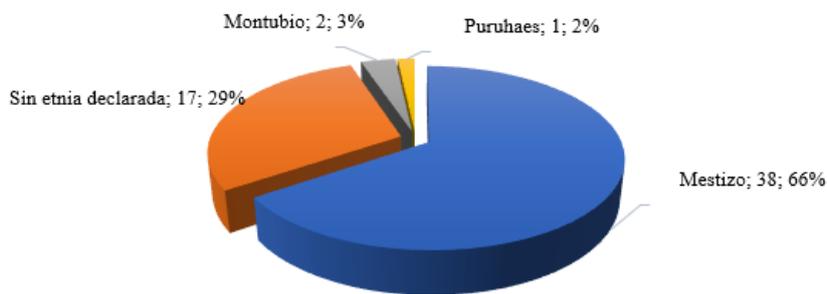


Gráfico 2. Distribución de pacientes con resultados de electroforesis de hemoglobina patológicos por etnia autodeclarada en Ecuador, 2015-2019.

Identificación y cuantificación de variantes de hemoglobina

De los 58 resultados patológicos de ECHb tomados en esta investigación, estos representaron el 47 % del total de pruebas realizadas durante el periodo de estudio, que abarcó desde enero de 2015 hasta junio de 2019. Se observó un aumento gradual en la solicitud de este tipo de pruebas a lo largo de los años. Por ejemplo, en 2015 se realizaron 25 ECHb, de las

cuales 18 resultaron patológicas. Sin embargo, en 2016, el número total disminuyó a 18, debido en gran parte al terremoto del 16 de abril con una magnitud de 7,8 en la escala Richter. Este sismo causó importantes daños en la provincia de Manabí y afectó a todos los sectores del país durante varios meses. En 2017, se realizaron 25 ECHb, de las cuales 11 fueron patológicas. A partir de 2018, las solicitudes de ECHb aumentaron ligeramente, beneficiadas por la adquisición de un equipo especializado en el Laboratorio Gamma de Portoviejo. Antes de este año, estas pruebas se enviaban a un laboratorio de referencia fuera de la provincia. La figura 1, ilustra las migraciones observadas en la electroforesis capilar de hemoglobina (ECHb) para las hemoglobinopatías identificadas en este estudio.

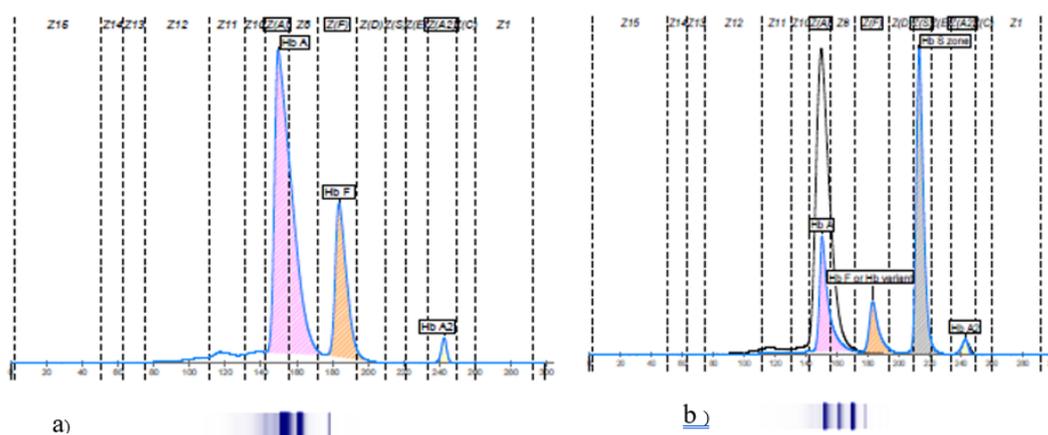


Figura 1. Diagnóstico de hemoglobinopatías por electroforesis capilar. a) HbAF (A:Z9; F: Z7; A2:Z3). b) HbSS* (A:Z9; F:Z7; S: Z5; A2:Z3) en pacientes Ecuatorianos.

En el Gráfico 3 se observa la distribución de hemoglobinopatías en las ECHb revisadas en esta investigación. De las muestras, 29 (50 %) resultaron ser HbA con presencia de HbF, constituyendo el 50 % del total de las ELHb patológicas. Le siguen 26 % con HbSS, 10 % y 5 % reportados como HbAS y HbSC, respectivamente. El 3 % fueron homocigotos para HbC. Se registró un caso portador de HbE (2 %) y dos casos con migración en la zona Z1 de la electroforesis; uno homocigoto para HbA y el otro homocigoto para HbS con HbF adicional.

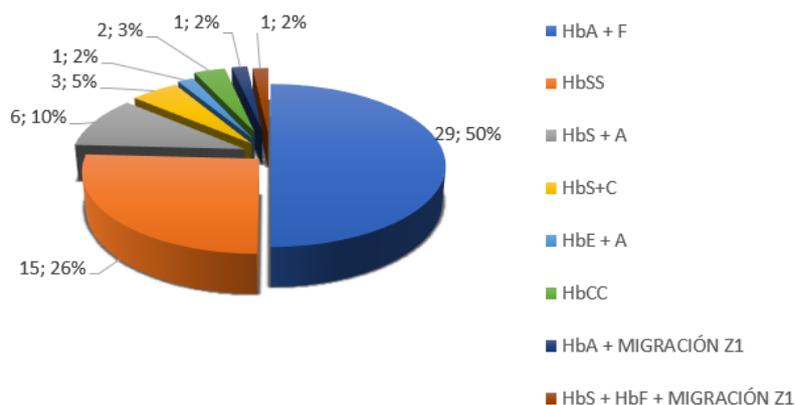


Gráfico 3. Distribución de pacientes con resultados de electroforesis de hemoglobina patológicos por tipo de hemoglobinopatía detectada en Ecuador, 2015-2019.

La mayoría de los pacientes incluidos en este estudio fueron sometidos a ECHb debido a la presencia de anemia persistente. Entre ellos, el 24 % presentó anemia drepanocítica con crisis, mientras que, en los casos no drepanocíticos, la causa de la anemia era desconocida. Al momento de la indicación de la ECHb, los pacientes presentaban síntomas clínicos frecuentes asociados a estas enfermedades, tales como: palidez cutánea (17 %), fiebre (17 %), hepatoesplenomegalia (12 %) e ictericia (12 %). Otros síntomas menos prevalentes incluyeron: edema, disnea, náuseas, vómitos, cólicos abdominales,

adenopatías, cefalea, dolor abdominal y tos. Es importante destacar que, una Hb que migra en una zona específica puede identificarse por el incremento de frecuencia en la población global. Sin embargo, si los síntomas persisten, es crucial considerar que incluso en las zonas de migración Z9, Z7 y Z3 de las HbA, HbF y HbA2 normales, existen variantes que requieren confirmación mediante métodos genéticos para prevenir complicaciones futuras en quienes portan la hemoglobinopatía.

Comparación de concentraciones de hemoglobinas entre homocigotos y heterocigotos

Se realizaron comparaciones de los niveles de Hb total, HbA2 y HbF entre las diferentes hemoglobinopatías. Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos de comparación para todas las variables analizadas (Tabla 1).

Tabla 1. Resultado de comparación de concentraciones de hemoglobinas (Hb) entre hemoglobinopatías utilizando la prueba Kruskal-Wallis.

Variables	Hemoglobinopatías	Media	Desviación estándar	Valor p
Concentración de Hb total (g/dL)	Hb A+F Homocigóticas*	11,87	10,14	0,003
	Heterocigóticas**	7,76	2,019	
Hb A2 (%)	Hb A+F Homocigóticas*	10,5	2,14	0,001
	Heterocigóticas**	2,06	0,88	
Hb F (%)	Hb A+F Homocigóticas*	3,19	1,16	0,006
	Heterocigóticas**	2,6	1,13	
	Hb A+F Homocigóticas*	19,02	14,90	
	Heterocigóticas**	10,24	6,70	
		3,04	5,36	

*Se consideraron los casos con HbSS y HbCC.

** Excluye HbA+F.

Se observó que el valor porcentual de HbA2 estaba más alto en los casos homocigóticos o síndromes drepanocíticos, seguido de los heterocigotos o pacientes con rasgo falciforme.

Para determinar las diferencias entre distintas hemoglobinopatías, se utilizó adicionalmente la prueba U-Mann Whitney (Tabla 2). No se encontraron diferencias significativas en la Hb total entre los pacientes con HbAF (homocigotos para A) y los heterocigotos. Sin embargo, los pacientes homocigotos (HbSS y HbCC) mostraron una menor concentración media de hemoglobina en comparación con los demás, lo que concuerda con lo reportado en la literatura. Respecto a la HbA2, no hubo diferencias detectadas entre los pacientes homocigotos SS y heterocigotos (AS, SC), aunque su concentración fue superior a la de los pacientes con HbAF. En relación con la HbF, esta fue menor en los pacientes heterocigotos, siendo estadísticamente diferente en comparación con los pacientes con HbAF y los homocigotos SS. Estos últimos no mostraron diferencias significativas entre sí. Si a un paciente se le detecta presencia de HbF, el porcentaje debe tenerse en cuenta para buscar un diagnóstico relacionado con beta talasemia, HPFH u otras enfermedades malignas de la sangre.

Es fundamental tener datos completos al investigar enfermedades humanas, ya que estos garantizan una atención médica continua y apoyan estudios epidemiológicos¹⁰. Los resultados obtenidos concuerdan con publicaciones provenientes de Ecuador y otros países de la región. Un estudio realizado con 367 escolares de entre 6 y 12 años en el Valle del Chota en 2013 mostró que el 56 % de los afectados por síndrome drepanocítico eran varones y el 75 % tenían entre 6 y 8 años¹¹. De manera similar, un estudio en Cuba en 2018 encontró una predominancia del género masculino. Aunque algunos estudios también han mostrado esta tendencia de afectación a varones, las causas de no están claras¹². Con respecto a la edad, esto

Tabla 2. Resultados de la comparación de concentraciones de hemoglobinas (Hb) entre las hemoglobinopatías detectadas mediante la prueba U-Mann Whitney en Ecuador.

VARIABLES	Hemoglobinopatías	Media	Valor p (U-Mann Whitney)	Resumen de las comparaciones
Concentración de Hb (g/dL)	Hb A+F	11,87	0,024	$(Hb^{A+F} = Hb^{HETERO}) > Hb^{HOMO}$
	Homocigóticas*	7,76		
	Hb A+F	11,87	0,77	
	Heterocigóticas**	10,5		
	Homocigóticas*	7,76	0,001	
Heterocigóticas**	10,5			
Hb A2 (%)	Hb A+F	2,06	0,000	$(HbA2^{HOMO} = HbA2^{HETE-RO}) > HbA2^{A+F}$
	Homocigóticas*	3,19		
	Hb A+F	2,06	0,030	
	Heterocigóticas**	2,6		
	Homocigóticas*	3,19	0,215	
Heterocigóticas**	2,6			
Hb F (%)	Hb A+F	19,02	0,522	$(HbF^{A+F} = HbF^{HOMO}) > HbF^{HETERO}$
	Homocigóticas*	10,24		
	Hb A+F	19,02	0,008	
	Heterocigóticas**	3,04		
	Homocigóticas*	10,24	0,001	
Heterocigóticas**	3,04			

*Se consideraron los casos con HbSS y HbCC.

**Todos los demás casos excepto HbA+F.

se relaciona al origen genético de la enfermedad y el inicio de las manifestaciones clínicas de importancia en la salud del enfermo, lo cual es también similar a lo encontrado en otros trabajos. En 2016, un estudio en el Servicio de Hematología de un Hospital en Santiago de Cuba reveló que la supervivencia comenzaba a disminuir a partir de los 20 años en hombres y de los 30 en mujeres¹³.

La detección temprana de la enfermedad es esencial para prevenir complicaciones¹⁴. Las hemoglobinopatías presentan síntomas clínicos variados y pueden tener episodios agudos. Las crisis vaso oclusivas o dolorosas son comunes y determinan en gran medida la gravedad de la enfermedad. Diagnósticos oportunos y tratamientos adecuados pueden mejorar la expectativa de vida y reducir las complicaciones asociadas a la edad. Es crucial señalar que los síntomas y complicaciones de la enfermedad de células falciformes varían entre individuos, y su gravedad puede incrementar con el tiempo. Las opciones de tratamiento pueden variar según los síntomas presentados¹⁵.

En el contexto ecuatoriano, la diversidad étnica es un factor clave en la distribución de enfermedades genéticas. El perfil genético de la población ecuatoriana muestra una mayor ascendencia caucásica o africana en la costa, debido a la llegada y mezcla de conquistadores españoles y esclavos africanos. Respecto a los montubios, representan una comunidad mestiza de origen campesino, localizada principalmente en zonas rurales costeras¹⁶. Se identificó un paciente de 5 años perteneciente a la etnia Puruhá, originaria de regiones como Chimborazo, Tungurahua, Bolívar y parte de Cotopaxi. Estos resultados resaltan la necesidad de un estudio poblacional exhaustivo que incluya tanto pruebas de ECHb como confirmación molecular. Es esencial destacar la diversidad étnica del Ecuador, pues influye en la distribución genética y, por ende, en la prevalencia de enfermedades. Por otra parte, se reitera que el registro de los datos de los pacientes es fundamental en el estudio epidemiológico de los casos. La drepanocitosis afecta principalmente a la etnia afrodescendiente, debido a una adaptación evolutiva que protege a los portadores del rasgo contra el paludismo¹⁷. Las migraciones históricas y el mestizaje han llevado a la dispersión del gen asociado con la enfermedad de células falciformes. La prevalencia de esta enfermedad en diferentes regiones y grupos étnicos refleja la historia migratoria y de mestizaje de cada país. Es fundamental comprender la distribución étnica y genética para abordar adecuadamente enfermedades como las hemoglobinopatías en diferentes regiones y contextos.

Este estudio interpreta como hemoglobinopatía cualquier resultado patológico obtenido por ECHb, a través de la

descripción de los patrones observados en una electroforesis. Las alteraciones de la Hb se denominan hemoglobinopatías, un conjunto heterogéneo de enfermedades con herencia autosómica recesiva por lo que la confirmación lleva estudios genéticos. El diagnóstico definitivo requiere una prueba de biología molecular, incluyendo métodos que identifiquen el trastorno genético asociado con cada variante de la Hb. Según Soler et al., después de identificar presuntamente una hemoglobinopatía, es posible y recomendable realizar la identificación de la mutación, especialmente para brindar asesoramiento genético. No confirmar adecuadamente un patrón anormal en la electroforesis puede llevar a un diagnóstico no concluyente. Cada zona puede contener múltiples tipos de Hb, por lo que es vital identificar correctamente cualquier variante anormal para garantizar un tratamiento adecuado. El Instituto Ecuatoriano de seguridad Social (IESS) cubre la ECHb dentro de su lista de exámenes, pero esta prueba solo se lleva a cabo cuando hay sospecha diagnóstica y, actualmente, no está incluida en las guías clínicas de screening prenatal del Ministerio de Salud Pública de Ecuador¹⁸.

La presencia de HbF en casos homocigotos para HbA se encontraba en concentraciones que excedían el rango de referencia establecido por el fabricante. Sin embargo, estos niveles no se asociaron con diagnósticos clínicos de beta-talasemia, persistencia hereditaria de la HbF (HPFH) o enfermedades neoplásicas hematológicas. Portar el gen HPFH es, por lo general, una condición benigna. Sin embargo, cuando un individuo hereda este gen de uno de sus progenitores y el gen de células falciformes del otro, se desarrolla una condición denominada HbS/HPFH. Esta condición puede parecerse a una anemia de células falciformes en análisis de laboratorio realizados al nacer. Es crucial realizar pruebas adicionales alrededor del primer año de vida para determinar si el infante tiene HbS/HPFH o alguna variante más grave de la enfermedad de células falciformes. La presencia de HbF reduce la polimerización de la HbS, lo que explica la rareza de la anemia falciforme durante el periodo neonatal o en casos de HPFH. Tras el nacimiento, los pacientes suelen ser asintomáticos debido a la persistencia de la HbF. Sin embargo, en casos de homocigosis para HbS, las primeras manifestaciones clínicas de anemia falciforme (vasoclusión y hemólisis) suelen aparecer entre los cuatro y seis meses de vida, cuando los niveles de HbF disminuyen¹⁹.

En cuanto a los portadores de HbS, se ha observado que aquellos con más del 50 % de HbA y entre 20-40 % de HbS generalmente son asintomáticos, desarrollando solo anemia leve bajo ciertas condiciones de estrés. También, la HbS proporciona cierta protección contra el paludismo causado por *Plasmodium falciparum*, lo que podría aumentar la supervivencia de estos portadores^{20,21}.

Los individuos heterocigotos con HbSC presentaron características sicklemias, pero con síntomas más leves. Sin embargo, no se descarta la posibilidad de complicaciones al avanzar en edad. La combinación heterocigota HbSC generalmente es más común que la homocigota HbC. En el marco de este estudio, se reportó un caso con HbAE heterocigoto, variante común en el sudeste asiático. La hemoglobinosis E homocigota suele ser benigna y asintomática, por lo que no se descartan otras variantes en esa región que requieran confirmación²². En relación con los dos casos con migración en la zona Z1, un niño de 4 años y una anciana de 66, solo se han reportado cuatro tipos de hemoglobinas raras heterocigotas en esta área: Hb Reims, Hb Fort de France, Hb Arya y Hb Handsworth¹⁰. En estos casos, es imprescindible realizar un estudio genético para su identificación, así como correlacionar con la sintomatología y la clínica general del paciente para que no pase desapercibida y sin diagnosticar una hemoglobinopatía que pueda afectar la calidad de vida de la persona que la está padeciendo.

En cuanto al mayor valor porcentual de HbA2 en los casos homocigóticos S y C con respecto a los heterocigotos o pacientes con rasgo falciforme. Se ha observado que, aunque la prueba HPLC es el método preferido para el cribado inicial de Hb, la cuantificación de HbA2 puede estar elevada en presencia de HbS. La ECHb, empleada en este estudio, es una alternativa al HPLC debido a su mayor costo y requerimientos específicos de personal, además de no tener una separación óptima entre HbS y HbD. Sin embargo, es útil para clarificar resultados ambiguos de HPLC y otros métodos, y corrige el problema de HbA2 elevada. La ECHb también distingue entre HbE y HbA2 y detecta Hb Bart y HbH. Según la Guía de Práctica Clínica de la Enfermedad de células falciformes de la SEHOP-2019, el porcentaje de HbA2 suele ser normal o ligeramente elevado en el rasgo falciforme, generalmente entre 2-4 %. Se han reportado porcentajes mayores en pacientes con coexistencia de alfa-talasemia²³.

Los pacientes homocigotos S y C mostraron una menor concentración media de hemoglobina en comparación con los

demás, lo que concuerda con lo reportado en la literatura antes mencionada, y en cuanto a la presencia de HbF, esta fue menor en los pacientes heterocigotos, siendo estadísticamente diferente en comparación con los pacientes con HbAF y los homocigotos S, por lo que si a un paciente se le detecta presencia de HbF, el porcentaje debe tenerse en cuenta para buscar un diagnóstico relacionado con beta talasemia, HPFH u otras enfermedades malignas de la sangre.

Es esencial identificar a las parejas portadoras antes del nacimiento de un niño afectado para ofrecerles opciones reproductivas informadas, en el marco de la legislación vigente. La detección de portadores y la prevención de nacimientos afectados ha probado ser efectiva en varios países. Si bien las formas graves de hemoglobinopatías suelen ser diagnosticadas clínicamente, los portadores, que suelen ser asintomáticos, a menudo se identifican solo durante un análisis familiar debido a un familiar afectado, en programas de detección de hemoglobinopatía o casualmente en análisis hematológicos o bioquímicos rutinarios, como el análisis de hemoglobina glicosilada relacionado con la diabetes realizado por HPLC o la electroforesis capilar. El análisis molecular de los genes de globina fortalecerá el diagnóstico definitivo de pacientes, portadores y aquellos con parámetros hematológicos atípicos. La Red Europea de Calidad de Genética Molecular (EMQN) publicó directrices en 2015 para la identificación de portadores y el diagnóstico prenatal de hemoglobinopatías. Estas directrices deben ser utilizadas junto con otras guías y recomendaciones, y ofrecen una visión general de las estrategias y métodos recomendados para la identificación de portadores y el diagnóstico prenatal de hemoglobinopatías²⁴.

Conclusiones

Se observó que más del 40 % de las electroforesis analizadas mostraron resultados patológicos, en su mayoría correspondientes a pacientes mestizos, con predominancia masculina y edades comprendidas entre 6 y 18 años. La mayoría de los pacientes provenían del cantón Portoviejo, en la provincia de Manabí. Las hemoglobinopatías identificadas incluyeron: presencia de HbF (fetal) en el 50 % de los pacientes con HbAA, seguido del 26 % con HbSS. Un 10 % y 5% presentaron rasgo falciforme HbAS y SC, respectivamente, mientras que el 3 % fueron homocigotos para HbC. Se identificó un caso con HbE (2 %) y dos casos con migración en la zona Z1 de la electroforesis, uno homocigoto para HbA y otro homocigoto para HbS con adición de HbF.

La condición clínica predominante fue la anemia drepanocítica. Se observaron diferencias significativas entre los pacientes homocigotos y heterocigotos en cuanto a las concentraciones de hemoglobina total, A2 y Fetal. Este trabajo contribuye al conocimiento existente sobre las hemoglobinopatías en la región y resalta la importancia de implementar el diagnóstico temprano de hemoglobinopatías y la confirmación de los casos patológicos a través de técnicas de biología molecular para beneficiar a los afectados.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Declaración

Los autores declaran que las opiniones expresadas en este manuscrito son responsabilidad de los mismos. Los autores participantes concibieron el estudio original, planificaron y recolectaron los datos, interpretaron los resultados, redactaron y revisaron el manuscrito. Todos revisaron y aprobaron la versión final.

Referencias bibliográficas

1. Gonzales GF, Tapia V. Hemoglobina, hematocrito y adaptación a la altura: su relación con los cambios hormonales y el periodo de residencia multigeneracional. [citado 7 de octubre de 2024]; Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=91015110>
2. Munkongdee T, Chen P, Winichagoon P, Fucharoen S, Paiboonsukwong K. Update in Laboratory Diagnosis of Thalassemia. *Front Mol Biosci.* 2020;7:74.
3. Barrial Flores S. Hemoglobinopatías estructurales: tipos, causas y tratamiento. julio de 2021 [citado 7 de octubre de 2024]; Disponible en: <https://idus.us.es/handle/11441/132319>
4. Kato GJ, Piel FB, Reid CD, Gaston MH, Ohene-Frempong K, Krishnamurti L, et al. Sickle cell disease. *Nat Rev*



- Dis Primer. 15 de marzo de 2018;4:18010.
5. Serjeant GR. The natural history of sickle cell disease. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 1 de octubre de 2013;3(10):a011783.
 6. Cuero Angulo R del P, Yajamín Unda C del R. Determinación de drepanocitosis en niños afroecuatorianos de 4 a 12 años de edad residentes en Piquiucho en el Valle del Chota, 2013. 2015 [citado 7 de octubre de 2024]; Disponible en: <https://repositorio.puce.edu.ec/handle/123456789/10897>
 7. Guías de práctica Clínica 2016 – Ministerio de Salud Pública [Internet]. [citado 7 de octubre de 2024]. Disponible en: <https://www.salud.gob.ec/guias-de-practica-clinica-2016/>
 8. Ghosh K, Ghosh K, Agrawal R, Nadkarni AH. Recent advances in screening and diagnosis of hemoglobinopathy. *Expert Rev Hematol.* enero de 2020;13(1):13-21.
 9. Singh N, Chowdhury N, Bahadur A, Ahuja S, Arathi K, Jeladharan R, et al. Thalassemia and Hemoglobinopathy Screening in Women Attending Antenatal Clinic at a Tertiary Care Center in Uttarakhand, India: A Re-look at the Laboratory Parameters Mandating High-Performance Liquid Chromatography Workup. *Cureus.* 15(6):e40667.
 10. Chá Ghiglia MM. Historia clínica electrónica: herramienta para la continuidad de asistencia. *Rev Médica Urug.* septiembre de 2019;35(3):107-23.
 11. González García R, Miranda Cañedo I, Álvarez Pita J. Electroforesis de hemoglobina en hijos de madres portadoras de hemoglobinopatías SS y SC. *Rev Cienc Médicas Pinar Río.* febrero de 2018;22(1):14-20.
 12. Beyrís LCS, Vega MV, Boada TIS, Navarro MMM, Pérez AC. Principales causas de muerte en adultos con hemoglobinopatías. *MEDISAN [Internet].* 6 de febrero de 2016 [citado 7 de octubre de 2024];20(2). Disponible en: <https://medisan.sld.cu/index.php/san/article/view/370>
 13. Beltrán Blanes Y, Martín Ruiz M, Vega Conejo V. Hemoglobinopatías SS, SC y S/β-talasemia: Prevalencia en pacientes pediátricos, en cinco municipios de Ciudad de La Habana. *Panor Cuba Salud.* 27 de octubre de 2014;5(4):73-6.
 14. CDCespanol. Centers for Disease Control and Prevention. 2022 [citado 7 de octubre de 2024]. A muchos niños con anemia de células falciformes no se les hacen pruebas de detección y tratamiento que salvan vidas. Disponible en: https://www.cdc.gov/spanish/mediosdecomunicacion/comunicados/d_vs_anemia-celulas-falciformes_092022.html
 15. Científicos concluyen que el perfil genético de los ecuatorianos es indígena en un 60% [Internet]. [citado 7 de octubre de 2024]. Disponible en: <https://www.primicias.ec/noticias/tecnologia/ecuador-genetica-europea-padre-amerindia-madre/>
 16. Auria Burgos BA, Daza Suarez S, Peñafiel Nivelá GA, Briones Caicedo WR. Importancia de la cultura montubia como recurso y atractivo turístico en la Provincia de Los Ríos. *J Sci Res Rev Cienc E Investig.* 2021;6(Extra 3):161-84.
 17. Pujadas Ríos X, Viñals Rodríguez LL. Enfermedad de células falciformes en el embarazo. *Rev Cuba Obstet Ginecol.* junio de 2016;42(2):239-53.
 18. Soler Noda G, Forrellat Barrios M. Anemias hemolíticas hereditarias por defectos en la síntesis de globina. *Rev Cuba Hematol Inmunol Hemoter [Internet].* 4 de diciembre de 2020 [citado 7 de octubre de 2024];36(3). Disponible en: <https://revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/1099>
 19. Ayala Viloría JA, Gonzales Torres H, David Tarud G. Anemia de células falciformes: una revisión. *Salud Uninorte.* 2016;32(3):513-27. disponible en : <https://rcientificas.uninorte.edu.co/index.php/salud/article/view/8605>
 20. Uyoga S, Olupot-Olupot P, Connon R, Kiguli S, Opoka RO, Alaroker F, et al. Sickle cell anaemia and severe

- Plasmodium falciparum malaria: a secondary analysis of the Transfusion and Treatment of African Children Trial (TRACT). *Lancet Child Adolesc Health*. septiembre de 2022;6(9):606-13.
21. Montero GMF, Santana JD de la R, Rondón YLÁ, Verdecia DEM, Peña MOR, Hernández GR. Caracterización de pacientes sickléemicos en el Hospital Pediátrico “Hermanos Cordové”, papel de la hidroxiurea. *Rev* 16 Abril. 12 de julio de 2020;59(278):949.
 22. Cela E, Cervera A, Parra Ramirez L. Enfermedad de Células Falciformes. *Guía de Práctica Clínica*. SEHOP 2019. 2019.
 23. Traeger-Synodinos J, Harteveld CL, Old JM, Petrou M, Galanello R, Giordano P, et al. EMQN Best Practice Guidelines for molecular and haematology methods for carrier identification and prenatal diagnosis of the haemoglobinopathies. *Eur J Hum Genet EJHG*. abril de 2015;23(4):426-37.
 24. Pino EJA, Ayala EAD, Rodríguez KNP, Jalca JEC. Anemias por hemoglobinopatías: Hallazgos clínicos, epidemiológicos y de laboratorio. *Rev Científica Higía Salud [Internet]*. 30 de diciembre de 2023 [citado 7 de octubre de 2024];9(2). Disponible en: <https://revistas.itsup.edu.ec/index.php/Higia/article/view/852>

Contribución de los autores:

Conceptualización: Zambrano Mera Jorge, Cairo Martínez Jorge César

Curación de datos: Sosa Fernández-Aballí Lilian

Análisis formal: Sosa Fernández-Aballí Lilian, Howland-Álvarez Ivón

Adquisición de fondos: No procede

Investigación: Navarrete Hidalgo Gema Guadalupe, Ormaza Loor Nohelia Lorena

Metodología: Cairo Martínez Jorge César

Administración del proyecto: Howland-Álvarez Ivón

Recursos: No procede

Software: Zambrano Mera Jorge

Supervisión: Howland-Álvarez Ivón

Validación: Howland-Álvarez Ivón

Visualización: Zambrano Mera Jorge

Redacción del borrador original: Navarrete Hidalgo Gema Guadalupe, Ormaza Loor Nohelia Lorena

Redacción, revisión y edición: Howland-Álvarez Ivón

Financiación

No aplica.

Agradecimientos

Los autores agradecen a las autoridades de Laboratorio Gamma Portoviejo y de SOLCA Manabí que facilitaron a través de los permisos correspondientes la recolección de los datos para el desarrollo de la investigación.

