

INSTITUTO DE HEMATOLOGIA E INMUNOLOGIA. APARTADO 8070,  
CIUDAD DE LA HABANA 8. CUBA

## Crecimiento y desarrollo en el rasgo falciforme en el primer año de la vida

Por los Dres.:

MANUEL DE J. LIMONTA,\* EVA G. SVARCH,\* MAURA WADE,\*\*  
MARIA E. MORERA,\*\*\* HECTOR DUYOS\*\*\*\* y Lic.  
GISELA MARTINEZ\*\*\*\*\*

Limonta, M. de J. y otros. *Crecimiento y desarrollo en el rasgo falciforme en el primer año de la vida*. Rev Cub Ped 52: 5, 1980.

Se estudiaron 26 niños que presentaron rasgo falciforme y 20 controles con Hb AA durante el primer año de la vida. El grupo control fue cuidadosamente seleccionado, de modo que tuviera las mismas condiciones socioeconómicas y culturales que el grupo en estudio. No se encontraron diferencias significativas en ninguno de los parámetros antropométricos investigados ni en el desarrollo psicomotor. Las cifras de hemoglobina, reticulocitos, constantes corpusculares y hierro sérico, fueron semejantes.

Para algunos autores los individuos que presentan rasgo falciforme no están expuestos a ningún riesgo especial y son completamente normales;<sup>1</sup> para otros deben considerarse enfermos.<sup>2</sup> La mayor parte de los investigadores consideran al individuo con fenotipo de Hb AS como un sujeto normal en condiciones fisiológicas, pero que en condiciones extremadamente no fisiológicas, fundamentalmente en situaciones de baja tensión de oxígeno, puede presentar complicaciones que no se observan en el individuo con hemoglobina AA (Hb AA).<sup>3,4</sup>

Existen evidencias incontrovertibles que demuestran que la hematuria es más frecuente en el individuo con fenotipo de Hb AS, posiblemente porque las condiciones de tensión de oxígeno y de osmolaridad en el riñón favorecen el proceso de falciformación.<sup>5</sup> También está demostrado que los heterocigotos, al igual que los homocigotos, presentan hipostenuria<sup>6</sup> que parece deberse a falciformación en los vasos rectos que acompañan a las nefronas yuxtaglomerulares por hiperosmolaridad como consecuencia del mecanismo de contraccorriente.<sup>7</sup> Existen muchos informes aislados de accidentes en relación con vasoclusión en sujetos que presentan rasgo falciforme; uno de los más conocidos es el infarto esplénico que se produce sobre todo en vuelos en aviones no presurizados.<sup>8</sup>

También se describen accidentes durante intervenciones quirúrgicas con anestesia general.<sup>9</sup>

\* Especialista de I grado en hematología.

\*\* Especialista de I grado en bioestadística.

\*\*\* Especialista de I grado en pediatría. Hospital pediátrico docente "William Soler".

\*\*\*\* Médico especialista. Jefe del departamento de neonatología. Hospital general docente "Enrique Cabrera".

\*\*\*\*\* Licenciada en química.

Otras comunicaciones aisladas de complicaciones atribuibles a vasoclusión en individuos que presentan rasgo falciforme son: priapismo,<sup>10</sup> necrosis aséptica de la cabeza del fémur,<sup>11</sup> infarto hepático.<sup>12</sup>

En la mujer embarazada se ha descrito aumento de la incidencia de pielonefritis<sup>13</sup> y aumento de la morbilidad perinatal.<sup>14</sup> *Aschcroft y colaboradores*<sup>15</sup> han demostrado aumento de bacteriuria asintomática en mujeres que presentan rasgo falciforme.

En condiciones de hipoxia se ha informado muerte súbita durante ejercicios físicos violentos.<sup>16</sup>

Muchas de las complicaciones señaladas anteriormente son anecdóticas y no permiten obtener conclusiones en lo que respecta a la patogenicidad del rasgo falciforme. Algunos de los pacientes descritos, sobre todo hace muchos años, es muy probable que no hayan presentado rasgo falciforme, sino enfermos de S/ $\beta$  talasemia. Para determinar exactamente la patogenicidad de esta condición genética son necesarios estudios en un número muy grande de sujetos durante largos períodos.

El primer año de la vida es crucial, porque en él se producen rápidos cambios en los cuales una alteración mínima de cualquier tipo puede influir negativamente sobre el crecimiento y desarrollo. El crecimiento y desarrollo es un indicador sensible de la salud de una población<sup>17</sup> y la antropometría, utilizada adecuadamente, tiene un valor diagnóstico considerable.<sup>18</sup> Las alteraciones del crecimiento y desarrollo en la anemia por hematies falciformes son bien conocidas.<sup>19</sup>

En el rasgo, los datos referentes a estos aspectos son contradictorios.<sup>16,20,21</sup>

El objetivo de nuestro trabajo es estudiar el efecto que la presencia del gen de la hemoglobina S (HbS) en el estado heterocigótico puede tener sobre el crecimiento, desarrollo y otros parámetros en el primer año de la vida.

#### MATERIAL Y METODO

En el período comprendido entre enero de 1977 y enero de 1978, se realizó

electroforesis de hemoglobina a todos los niños nacidos en el hospital general docente "Enrique Cabrera". Se encontraron 26 individuos con rasgo falciforme, producto de embarazos y partos fisiológicos, con peso normal al nacimiento que son el objeto de este estudio. Como grupo control se escogieron 20 niños de la raza negra o mestizos, nacidos en ese mismo período, producto de embarazos y partos normales, con un peso al nacimiento similar al de los niños que presentan rasgo falciforme. Las condiciones socioeconómicas y culturales de los grupos fueron semejantes. Los niños fueron consultados mensualmente, siempre por el mismo investigador, quien desconocía el patrón hemoglobínico de cada caso. El estudio del crecimiento y desarrollo incluyó las siguientes mediciones antropométricas: peso, longitud, circunferencia cefálica, circunferencia torácica, pliegue cutáneo tricipital y circunferencia braquial, que se consideran las más importantes para valorar el estado nutricional cuando la edad es conocida. Se estudiaron también la relación peso/talla y talla/edad. La primera como indicador del estado nutricional en el momento del estudio y más fiel para el pronóstico que la relación peso/edad,<sup>22</sup> y la segunda porque expresa el antecedente nutricional anterior del niño. Otro parámetro investigado fue el índice energía/proteína, en el que la medida de los pliegues cutáneos permite examinar el estado de las reservas energéticas del organismo y la masa muscular que evalúa el estado proteínico. Este índice muestra poca variabilidad en niños bien nutridos y relaciona cuantitativamente el tejido graso con el tejido muscular, lo que permite determinar las alteraciones relativas del metabolismo energético y proteínico. De este modo, es posible diferenciar las distintas líneas del desarrollo de la desnutrición proteico-energética, aunque éste se encuentre en etapa subclínica.<sup>23</sup>

Las mediciones se realizaron con un ayudante, quien anotaba los datos; las mismas se realizaron siempre con la misma frecuencia y se sistematizaron

los movimientos que debía efectuar el medidor. En cada consulta se verificó la calibración y el buen estado de los instrumentos. Para las medidas de longitud se utilizó el sistema métrico decimal, con una precisión de décimas de centímetros. Los pliegues cutáneos se midieron en milímetros y décimas de milímetros, con una precisión de décimas de centímetro. La unidad de peso fue el kilogramo con una precisión de décimas de kilogramo. Los instrumentos empleados en la medición fueron los recomendados por el Programa Biológico Internacional de Naciones Unidas.<sup>24</sup> Todas las mediciones se realizaron en el niño desnudo.

El desarrollo psicomotor fue determinado por el método de *Denver*.<sup>25</sup>

La electroforesis de hemoglobina fue realizada al recién nacido y a ambos padres en acetato de celulosa a pH 8,6.<sup>26</sup> La sangre del recién nacido se obtuvo por punción del talón. Se hizo la prueba de solubilidad<sup>27</sup> al padre que presentaba rasgo falciforme.

En cada consulta se realizó a todos los lactantes, determinación de hemoglobina y recuento de reticulocitos, por las técnicas habituales;<sup>28</sup> a los 6 meses de edad, constantes corpusculares<sup>28</sup> y hierro sérico.<sup>29</sup> El recuento de hematíes se realizó en un contador electrónico de células TOA, modelo CC-1002.

Los métodos estadísticos empleados fueron la T de Student y el  $X^2$

## RESULTADOS

La electroforesis de hemoglobina realizada a los padres de los niños con fenotipo AS dio como resultado un patrón AS en 14 madres y 11 padres y un patrón SS en una madre. En todos, la prueba de la solubilidad fue positiva.

El estudio de las condiciones socioeconómicas de los dos grupos no mostró diferencias significativas en ninguno de los parámetros estudiados, salvo en la vivienda, que mostró con el método del  $X^2$  una diferencia significativa para  $p < 0,05$ . El grupo control fue el que tuvo mejores condiciones de vivienda.

El estado de salud de los niños fue bueno en general; hubo varios episodios infecciosos intercurrentes, 8 niños con genotipo de hemoglobina AS presentaron enfermedad diarreica aguda, 7 fueron ingresados. Seis niños del grupo control presentaron enfermedad diarreica aguda y todos se hospitalizaron; 4 niños con Hb AS fueron ingresados por enfermedad respiratoria aguda. Ninguno de estos episodios tuvo gravedad y el promedio de estadía fue de 4 días. En ningún caso hubo repercusión importante sobre el estado general. Dos niños con genotipo de hemoglobina AS padecieron sarampión, que evolucionó sin complicaciones.

En los cuadros I y II se muestran los promedios y desviaciones estándares de los pesos y tallas obtenidos en cada grupo en los diferentes meses. En el cuadro

### CUADRO I

#### PROMEDIO Y DESVIACIONES ESTANDARES DE LOS PESOS

Edad en meses	Genotipo AS	(*)	Genotipo AA	(*)
1	4,01 ± 0,29	(17)	4,29 ± 0,47	(14)
2	5,22 ± 0,59	(24)	5,49 ± 0,65	(13)
3	5,98 ± 0,86	(20)	6,5 ± 0,92	(7)
4	6,85 ± 0,73	(19)	7,29 ± 1,21	(7)
5	7,60 ± 1,13	(15)	7,64 ± 1,38	(13)
6	8,06 ± 1,22	(15)	7,95 ± 1,95	(9)
7	8,29 ± 0,5	(15)	8,82 ± 1,99	(10)
8	8,60 ± 1,03	(17)	9,24 ± 1,17	(7)
9	8,85 ± 0,72	(14)	10,19 ± 1,60	(10)
10	9,52 ± 0,78	(15)	9,64 ± 1,45	(7)
11	9,82 ± 0,47	(7)	11,42 ± 0,91	(14)
12	10,17 ± 1,01	(11)	11,97 ± 0,43	(5)

$P < 0,05$ . (\*) Casos estudiados.

**CUADRO II**  
**PROMEDIO Y DESVIACIONES ESTANDARES DE LAS TALLAS**

Edad en meses	Genotipo AS	(*)	Genotipo AA	(*)
1	53,75 ± 1,92	(17)	54,25 ± 2,40	(14)
2	57,05 ± 2,41	(24)	58,69 ± 2,45	(13)
3	60,03 ± 2,88	(20)	61,86 ± 2,03	( 7)
4	62,97 ± 1,68	(19)	62,74 ± 1,90	( 7)
5	64,9 ± 2,21	(15)	64,92 ± 2,70	(13)
6	66,73 ± 2,68	(15)	66,46 ± 2,07	( 9)
7	67,5 ± 2,79	(15)	69,25 ± 3,2	(10)
8	69,66 ± 2,86	(17)	71 ± 2,63	( 7)
9	70,85 ± 1,91	(14)	72,29 ± 3,03	(10)
10	72,38 ± 2,18	(15)	71 ± 2	( 7)
11	75,07 ± 2,06	( 7)	71,13 ± 2,84	(14)
12	74,75 ± 3,29	(11)	75,8 ± 2,06	( 5)

P < 0,05. (\*) Casos estudiados.

**CUADRO III**  
**RELACION PESO/TALLA**

Edad en meses	Genotipo AS	(*)	Genotipo AA	(*)
1	93,49 ± 10,66	(17)	93,58 ± 9,7	(14)
2	101,9 ± 10,05	(24)	98,55 ± 7,18	(13)
3	102,49 ± 10,35	(20)	100,63 ± 7,54	( 7)
4	101,01 ± 10,04	(19)	105,43 ± 13,67	( 7)
5	105,20 ± 9,54	(15)	103,59 ± 10,69	(13)
6	103,44 ± 11,05	(15)	104,58 ± 14,27	( 9)
7	103,78 ± 11,39	(15)	101,8 ± 12,01	(10)
8	101,1 ± 14,77	(17)	101,7 ± 10,32	( 7)
9	100,92 ± 7,23	(14)	108,85 ± 14,79	(10)
10	103,5 ± 9,3	(15)	107,3 ± 13,22	( 7)
11	97,73 ± 8,53	( 7)	114,4 ± 11,32	( 4)
12	102,55 ± 9,61	(11)	117,34 ± 10,6	( 5)

P < 0,05. (\*) Casos estudiados.

**CUADRO IV**  
**RELACION TALLA/EDAD**

Edad en meses	Genotipo AS	(*)	Genotipo AA	(*)
1	99,56 ± 3,78	(17)	100,56 ± 4,56	(14)
2	100,04 ± 4,45	(24)	102,25 ± 4,09	(13)
3	98,25 ± 4,97	(20)	101,29 ± 3,52	( 7)
4	98,79 ± 2,62	(19)	98,13 ± 3,10	( 7)
5	100,03 ± 7,84	(15)	97,55 ± 3,76	(13)
6	98,00 ± 3,87	(15)	97,55 ± 2,81	( 9)
7	96,83 ± 4,2	(15)	99,12 ± 4,38	(10)
8	97,69 ± 4,09	(17)	98,89 ± 3,71	( 7)
9	99,04 ± 2,87	(14)	101,29 ± 4,01	(10)
10	98,94 ± 2,88	(15)	97,15 ± 2,6	( 7)
11	102,03 ± 3,03	( 7)	101,85 ± 4,17	( 4)
12	100,78 ± 4,79	(11)	102,39 ± 2,64	( 5)

P < 0,05. (\*) Casos estudiados.

III se observan las medias y desviaciones estándares de la relación peso/talla. En el IV se expresa la relación talla/edad. Estos parámetros fueron normales en todos los meses y no hubo diferencias significativas entre los 2 grupos. Lo mismo ocurrió con la relación circunferencia cefálica/circunferencia torácica y el índice energía/proteína.

La evaluación del desarrollo psicomotor no mostró diferencias significativas entre los niños con genotipo de Hb AS y los niños del grupo control en ninguna de las esferas analizadas: motor grueso, motor fino, lenguaje y personal social.

No se encontraron diferencias significativas entre los 2 grupos en relación con el promedio y desviación estándar de las cifras de hemoglobina, constantes corpusculares y hierro sérico.

#### DISCUSION

El crecimiento y desarrollo proporciona datos muy objetivos y sensibles del estado de salud de una determinada población.

El primer año de la vida es uno de los períodos de mayor velocidad de crecimiento posnatal y una de las etapas en la que las influencias del medio y otros factores pueden interferir de alguna manera con los procesos biológicos que intervienen en la multiplicación y división celular.

Es importante, por lo tanto, determinar si existen diferencias en el crecimiento y desarrollo en niños con genotipo de Hb AS.

En un estudio realizado en los Estados Unidos se llegó a la conclusión de que individuos con genotipo de Hb AS tenían alteraciones del crecimiento y desarrollo y una respuesta pobre a algunas pruebas de inteligencia.<sup>20</sup> En dicho trabajo no

se tuvo en cuenta el nivel socioeconómico de los niños estudiados y se incluyeron gemelos en los cuales las probabilidades de anoxia perinatal y por lo tanto, de retraso del desarrollo psicomotor, son más frecuentes.

Un estudio semejante realizado en Jamaica en un área rural en una población con condiciones socioeconómicas, étnicas y culturales semejantes, no mostró diferencias significativas en los parámetros analizados, que fueron: peso, talla, escolaridad, comportamiento escolar y sociabilidad, en un grupo de niños de diferentes edades.<sup>29</sup>

En nuestro estudio, que es el único realizado en niños en el primer año de la vida, se demostró que el crecimiento y desarrollo fue igual al de los niños del grupo control; éste fue seleccionado de tal modo que permitió descartar qué factores socioeconómicos y culturales pueden haber influido sobre los resultados.

La diferencia estadísticamente significativa encontrada en lo que se refiere a las condiciones de las viviendas, apoya aún más el criterio de que el rasgo falciforme no afecta el desarrollo del niño en el primer año de la vida.

Los parámetros hemáticos fueron normales en nuestro estudio, sin diferencias significativas entre los 2 grupos. Estos hallazgos coinciden con los informados en la literatura.<sup>30</sup>

En esta comunicación exponemos los datos preliminares de un estudio en el cual se analizará un número mayor de niños con genotipo de Hb AS durante un período más prolongado. Sin embargo, los datos disponibles hasta el momento actual nos permiten afirmar que el rasgo falciforme no constituye una desventaja en lo que se refiere a los parámetros estudiados en el primer año de la vida.

#### SUMMARY

Limonta, M. de J. et al. *Growth and development of sickle cell trait in the first years of life.* Rev Cub Ped 52: 5, 1980.

26 children with sickle cell trait and 20 control subjects with Hb AA were studied during their first years of life. The control group was carefully selected so that they had the same socioeconomic and cultural conditions as the patients group. No significant difference was found neither in the anthropometric parameters investigated nor in psychomotor

development. Figures for hemoglobin, reticulocytes, corpuscular constants and serum iron were similar.

#### RÉSUMÉ

Limonta, M. de J. et al. *Croissance et développement dans le trait falciforme au cours de la première année de vie.* Rev Cub Ped 52: 5, 1980.

Vingt-six enfants présentant trait falciforme et 20 témoins avec Hb AA sont étudiés au cours de la première année de vie. Le groupe témoin a été soigneusement choisi, afin qu'il remplit les mêmes conditions socio-économiques et culturelles du groupe étudié. Il n'y a eu aucune différence significative dans aucun des paramètres anthropométriques étudiés ni dans le développement psychomoteur. Les taux d'hémoglobine, réticulocytes, constantes corpusculaires et fer sérique ont été similaires.

#### РЕЗЮМЕ

Лимонта, М. дэ Х. и др. Рост и развитие во фальсиформном признаке в течении первого года жизни. Rev Cub Ped 52: 5, 1980.

Были обследованы 26 детей, которые имели фальсиформный признак и 20 контрольных детей НВ АА, в течении первого года жизни. Контрольная группа детей была выбрана с большой осторожностью, таким образом чтобы социально-экономические условия были одинаковыми, что и у обследуемой группы детей. Нами не было обнаружено значительных расхождений ни в одном из обследованных антропометрических параметров ни в психомоторном развитии. Величины гемоглобина, ретикулоцитов, корпускулярных постоянных и серного железа, были одинаковыми.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Murphy, J. R. Sick cell hemoglobin in black football players. J Am Med Assoc 225: 981, 1973.
2. Nalbandian, R. M. Mass screening programs for sickle cell hemoglobin. JAMA 221: 500, 1972.
3. Svarch, E. Rasgo sicklémico. Rev Cub Ped 46: 2, 1974.
4. Diggs, M. D. Sick cell crises. Am J Clin Pathol 44: 1, 1965.
5. Lucas, W. M.; W. H. Bullock. Hematuria in sickle cell disease. J Urol 83: 733, 1980.
6. Cochram, R. T. Hypostenuria in sickle cell states. Arch Intern Med 112, 222, 1963.
7. Levitt, M. F. et al. The renal concentration defect in sickle cell disease. Am J Med 29: 611, 1960.
8. Serjeant, G. R. The clinical features of sickle cell disease. Amsterdam, North Holland Publishing Company, 1974, pp. 14, 264.
9. Konotey Ahulu, F. D. Anesthetic deaths and the sickle cell trait. Lancet 1: 267, 1969.
10. Duback, R.; J. A. Ramey. Priapism in sickle cell trait: case report utilizing hemovac suction as an adjunct to therapy. J Urol 100: 175, 1968.
11. Ratcliff, R. G.; M. D. Wolf. Avascular necrosis of the femoral head associated with sickle cell trait. Ann Intern Med 57: 299, 1962.
12. Mengel, C. E. et al. Infarct necrosis of the liver in a patient with S-A hemoglobin. Arch Intern Med 111: 93, 1963.
13. Whalley, P. J. et al. Sick cell trait in pregnancy. J. Am Med Assoc 186: 1132, 1963.
14. Platt, H. S. Effect of maternal sickle cell trait on perinatal morbidity. Br Med J 4: 334, 1971.
15. Ashcroft, M. T. et al. A comparison between the characteristics of Jamaican adults with normal hemoglobin and those with sickle cell trait. Am J. Epidemiol 90: 236, 1969.
16. Jones, S. R. et al. Sudden death in sickle cell trait. N Engl J Med 282: 323, 1970.

17. *Jordán, J. y otros.* Investigación nacional sobre crecimiento y desarrollo, Cuba, 1972-1974. *Rev Cub Ped* 49: 4, 1977.
18. *Amador, M. et al.* Protein malnutrition: correlation between antropometric and biochemical assessment, *Acta Paed Acad Sci Hung* 15: 287, 1973.
19. *Jiménez, C. T. et al.* Studies in sickle cell anemia. XXVI. The effect of homozygous sickle cell disease on the onset of menarche, pregnancy, fertility, pubescent changes and body growth in negro subjects. *Am J Dis Child* 111: 497, 1966.
20. *Mc Cormack, M. K. et al.* Physical and intellectual development of black children with and without sickle cell trait. *Pediatrics* 56: 1021, 1975.
21. *Ashcroft, M. T. et al.* Growth, behavior and educational achievement of Jamaican children with sickle cell trait. *Br Med J* 1: 1371, 1976.
22. *Garrow, J. S.; K. E. Fletcher.* Body composition in severe infantile malnutrition. *J Clin Invest* 44: 417, 1965.
23. *Amador, M. y otros.* Índice energía/proteína: un nuevo aporte para la evaluación del estado de nutrición. I. Valores en niños sanos de edad preescolar. *Rev Invest Clin (Méx.)* 27: 247, 1975.
24. *Weiner, J. S.; J. A. Laurie.* Human Biology: A guide to field method. International Biological Programs. Blackwell Scientific Publication, Oxford, 1969.
25. *Frankenbur, W. K.; J. B. Dodd's.* The Denver developmental test. *J Pediat* 71: 181, 1967.
26. *Schneider, R. G. et al.* Genetic abnormalities in about 9 000 black and 7 000 white newborns, haemoglobin F. Dickinson (A  $\alpha$  97 His ——— Arg), a new variant. *Br J Haematol* 28: 515, 1974.
27. *Nalbandian, R. M. et al.* Dithionite tube test. A rapid inexpensive technique for the detection of hemoglobin S and non S sickling hemoglobin. *Clin Chem* 17: 1023, 1971.
28. *Dacie, J. W.; S. M. Lewis.* Practical haematology. London. Ed. J. Y. A. Churchill, Ltd., 1968, p. 30.
29. *Loria, A.; B. Mongue.* Técnicas de dosificación de hierro y capacidad de fijación de hierro. *Rev Invest Clin (Méx.)* 20: 429, 1968.
30. *Colombo, B. y otros.* Introducción al estudio de las hemoglobinopatías. Pendiente de publicación.

Recibido: abril 15, 1980.

Aprobado: mayo 2, 1980.

Dr. Manuel de J. Limonta

Instituto de Hematología e Inmunología.

Apartado 8070. Ciudad de La Habana 8, Cuba.