



Prevalencia al nacimiento de hemoglobinopatías en un hospital privado de la Ciudad de México: reporte de 7 años de tamizaje

Prevalence of hemoglobinopathies at birth in a private hospital in Mexico City: report on 7 years of screening

Diana Wollenstein-Seligson,* Mario Enrique Rendón-Macías,† Horacio Silva-Ramírez,§
Moisés Noé Gerardo-Del Hoyo,¶ Kerem Yam,* Alfonso Velasco-Aznar,*
Héctor Cruz-Camino,|| Consuelo Cantú-Reyna||

* Hospital Español, Facultad Mexicana de Medicina de la Universidad La Salle, Ciudad de México; † Escuela de Medicina, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Panamericana, Ciudad de México; § Jefe de la División de Pediatría del Hospital Español, Universidad La Salle, Ciudad de México; ¶ Hospital Español, Universidad La Salle, Ciudad de México; || Genomi-k, Monterrey, Nuevo León, México.

RESUMEN

Introducción: las hemoglobinopatías son enfermedades hereditarias autosómicas recesivas ocasionadas por alteraciones cuantitativas o cualitativas de las cadenas de globinas. El tamiz neonatal permite su detección. **Objetivo:** informar sobre las prevalencias al nacimiento de hemoglobinopatías en un hospital privado. **Material y métodos:** se trata de un estudio descriptivo, sobre los reportes de los resultados del tamiz para hemoglobinopatías realizados en todo recién nacido, en el periodo de siete años. **Resultados:** de 10,698 neonatos estudiados, en 48 se confirmó una hemoglobinopatía, con lo cual se calculó una tasa de 46 por 10 mil (IC95%: 30 a 59). Se confirmó un paciente con enfermedad de hemoglobina H y otro con riesgo de alfa-talasemia. El resto fueron heterocigotos para hemoglobinopatías estructurales. **Conclusión:** aunque la prevalencia de hemoglobinopatía es baja, la tasa se encuentra dentro de lo esperado a nivel nacional y mundial.

Palabras clave: hemoglobinopatías, tamizaje, recién nacido, prevalencia.

ABSTRACT

Introduction: hemoglobinopathies are autosomal recessive hereditary diseases caused by quantitative or qualitative alterations in the globin chains. Neonatal screening allows their detection. **Objective:** to report on the birth prevalence of hemoglobinopathies in a private hospital seven years after its implementation. **Material and methods:** this is a descriptive study on the results of the screening for hemoglobinopathies performed on all newborns over a seven-year period. **Results:** of 10,698 newborns studied, 48 were confirmed to have hemoglobinopathy, which gave a rate of 46 per 10,000 (95% CI: 30 to 59). One patient was confirmed with hemoglobin H disease and another at risk for alpha-thalassemia. The rest were heterozygous for structural hemoglobinopathies. **Conclusion:** although the prevalence of hemoglobinopathy is low, the rate is within what is expected at national and global levels.

Keywords: hemoglobinopathies, screening, newborn, prevalence.

Correspondencia: Mario Enrique Rendón-Macías, E-mail: drmariorendon@gmail.com

Citar como: Wollenstein-Seligson D, Rendón-Macías ME, Silva-Ramírez H, Gerardo-Del Hoyo MN, Yam K, Velasco-Aznar A et al. Prevalencia al nacimiento de hemoglobinopatías en un hospital privado de la Ciudad de México: reporte de 7 años de tamizaje. Rev Mex Pediatr. 2023; 90(6): 232-235. <https://dx.doi.org/10.35366/117391>

INTRODUCCIÓN

Las hemoglobinopatías (HbP) constituyen un amplio grupo de enfermedades hereditarias autosómicas recesivas ocasionadas por alteraciones cuantitativas o cualitativas de la cadena de globina,^{1,2} que condicionan cambios en la estructura o en la síntesis de la hemoglobina.²

Las hemoglobinopatías se clasifican en dos grupos: 1) por alteraciones cuantitativas (síndromes talasémicos) asociadas a una disminución o ausencia total en la síntesis de una o varias cadenas de globina estructuralmente normales y 2) las cualitativas o estructurales, donde las cadenas de globina son anormales por sustitución de uno o más aminoácidos en el interior de la molécula;^{1,2} el ejemplo más conocido es la drepanocitosis o enfermedad de células falciformes.¹

Se estima que alrededor de 7% de la población mundial es portadora de una hemoglobinopatía,^{1,2} lo que significa que, entre 300,000 y 500,000 recién nacidos (RN) al año, presentan este tipo de alteraciones, predominando la talasemia y la anemia de células falciformes.¹

Las hemoglobinopatías son las enfermedades monogénicas más comunes en algunas poblaciones de África, el área mediterránea, el Caribe, América Central y América del Sur. Pero por tipo específico, la frecuencia de estas condiciones es diferente, así la hemoglobina S (HbS) es más prevalente en África; la hemoglobina C (HbC) en África Occidental, la hemoglobina E (HbE) en el sureste asiático, y la hemoglobina D (HbD) en el Punjab, India.^{2,3}

Dado que es un padecimiento de origen genético, los pacientes homocigotos o doble heterocigotos presentan la enfermedad cursado con anemia y otros síntomas, los cuales afectan su calidad de vida y causan muertes tempranas; mientras que los heterocigotos suelen ser asintomáticos, pero son portadores.²

El tamiz metabólico neonatal es un programa de salud pública dirigido a detectar de manera oportuna varios tipos de enfermedades, donde se incluye las hemoglobinopatías.⁴ En México, en 1973, se inició un programa de tamiz neonatal para la detección de fenilcetonuria, galactosemia, tirosinemia y homocistinuria.^{4,5} Durante el transcurso se han ampliado las enfermedades que pueden ser detectadas. En octubre del 2003, se estableció la Norma Oficial Mexicana para la Prevención y el Control de los Defectos de Nacimiento^{4,6} con el objetivo de realizar tamizaje uni-

versal, pero para 2010, la norma se modificó (PROY-NOM-034-SSA2-2010 y NOM-034.SSA2-2013),^{4,7,8} aumentando el espectro de enfermedades, incluyendo las hemoglobinopatías.

El objetivo de este trabajo es describir las prevalencias de hemoglobinopatías detectadas al nacimiento mediante el tamizaje realizado a todo RN en hospital privado de la Ciudad de México.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo y descriptivo, realizado con los reportes del tamiz metabólico para identificar hemoglobinopatías, en el periodo del 1º de octubre de 2016 hasta 1º de septiembre de 2023; el tamiz se ha venido realizado a todos los neonatos nacidos en el mismo hospital, tanto de término como prematuros.

Las muestras de sangre se obtienen del talón del RN durante la estancia hospitalaria, más comúnmente dentro de la primera semana de vida, depositándola en papel filtro. Cada estudio se realiza previo consentimiento informado de los padres.

Las muestras fueron procesadas en el Centro Genomi-k SAPI de CV. En un primer instante, por el método de isoelectroenfoque (también conocido como enfoque isoelectro o IEF, que es una variante de electroforesis) se busca la existencia de bandas indicativas de HbS, C, D, E/O beta-talasemia. De ser positivas, de la misma muestra se corre por PCR-AS (PCR por alelo específico) para la detección de variantes genéticas (c.19G>A para HbC, c.20A>T para HbS, c.79G>A para HbE, c.364G>C para HbD, c.364G>A para HbO; y para talasemias c.79A>G y c.138C>T para beta-talasemias y c92+6T>C betatalasemias). En los casos donde se requiere la confirmación genética posterior, se realiza MLPA (*Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*), a partir de una muestra sanguínea.

Análisis estadístico. Se presentan las tasas de prevalencia al nacimiento por 10,000 nacidos vivos. Para cada tasa se obtuvo su intervalo de confianza al 95% (IC95%).

Aspectos éticos. El presente estudio fue aprobado por el Comité de Investigación del hospital, se consideró un estudio sin riesgo, por su carácter de ser retrospectivo. Se mantuvo la confidencialidad y anonimato de los pacientes.

Por otro lado, es conveniente señalar que el informe de los resultados obtenidos de cada prueba siempre se otorga a los familiares, quienes reciben asesoramiento para la vigilancia de sus hijos.

RESULTADOS

En el periodo analizado se tamizaron a 10,609 neonatos. Sólo se detectaron dos pacientes con hemoglobinopatía cualitativa, uno con enfermedad de hemoglobina H con tres deleciones a los genes de la globina A (*HBA1* y *HBA2*); el segundo con rasgo de alfa-talasemia por presentar dos deleciones para los genes *HBA1* y *HBA2*. Ambos eran doble heterocigoto.

No hubo pacientes con forma homocigota de enfermedad talasémica o hemoglobinopatía estructural.

Mediante la técnica de isoelectroenfoque se encontraron 60 RN con sospecha de hemoglobinopatías, 34 (56.6%) hombres y 26 (43.4%) mujeres; 12 (20%) prematuros y 48 (80%) de término. En 49 (81.6%) pacientes se confirmó una condición de alteración cuantitativa o cualitativa, dando una tasa de positividad a hemoglobinopatías de 46 casos por 10,000 nacidos vivos (IC95% 30 a 59), o bien, un caso por cada 216 tamizajes.

En los 49 confirmados, 26.5% (13/49) fueron heterocigotos a una enfermedad cuantitativa, dos de ellos para la hemoglobina A1 y A2 (*Tabla 1*). En cuanto a hemoglobinopatías cualitativas o estructurales se encontraron 36 pacientes, todos heterocigotos o portadores asintomáticos. De estos últimos, la mayoría fueron heterocigotos para la hemoglobina S (25/36 o 69.4%).

DISCUSIÓN

El tamizaje metabólico neonatal ampliado (TMNA) es útil para la detección temprana de distintos tipos de

hemoglobinopatías, lo cual permite brindar de forma oportuna cuidados específicos, para prevenir complicaciones, ofrecer tratamientos oportunos y otorgar asesoramiento genético. Se ha descrito que, cuando se realiza el diagnóstico de anemia falciforme en el periodo neonatal, se puede reducir la morbilidad y mortalidad durante los primeros cinco años de vida.^{2,3,9}

Las hemoglobinopatías causan 3.4% de muertes en niños menores de cinco años.¹⁰ A nivel mundial, La HbS es la variante estructural más frecuente. Alrededor de 15% de los niños con anemia falciforme presentan complicaciones como síndrome torácico agudo, secuestro esplénico, ictus y crisis de dolor vasooclusivo. La vaso-oclusión esplénica provoca hipoesplenismo y, de manera secundaria, mayor riesgo de infección por gérmenes encapsulados, por lo que las principales causas de mortalidad son sepsis y crisis aplásicas.^{3,9-11} En los países desarrollados, la supervivencia ha mejorado mediante la detección neonatal, permitiendo iniciar una profilaxis temprana, vacunación y tratamiento antibiótico.^{9,10,12,13} Pero es conveniente mencionar, que en este estudio no se encontraron casos de anemia de células falciformes.

La frecuencia de hemoglobinopatías en México ha sido poco estudiada.¹⁴⁻¹⁶ En 2020, Cruz-Camino y colaboradores, en un estudio realizado en Monterrey, México, reportaron una incidencia de hemoglobinopatías de 50.2 por 10,000 nacidos, valor que es similar a la tasa de 46 que informamos en este estudio. Estos autores, también señalan predominio de la HbS con 56.6%,¹⁵ lo cual es muy semejante a nuestro estudio (69.4%). La escasa prevalencia de casos detectados de talasemia o enfermedad de células falciformes en nuestros pacientes muy probablemente se debe a que es baja la frecuencia de atención de poblaciones afromexicanas.

Por último, es importante mencionar que el tamizaje de este tipo de enfermedades también es de utilidad para establecer estados de portador y estudiar a los demás miembros de la familia. Esto último es básico para ofrecer consejería genética, tanto a los padres para futuros embarazos, como a los mismos pacientes, cuya descendencia podría verse afectada por la enfermedad.⁹

Tabla 1: Resultados del tamiz para hemoglobinopatías.

	Número de pacientes
Enfermedad de hemoglobina H	1
Hallazgo molecular: heterocigoto para $-\alpha 3.7$ (deleción parcial de <i>HBA1</i> y <i>HBA2</i>) y $-SEA$ (deleción de <i>HBA1</i> y <i>HBA2</i>)	
Riesgo de alfa-talasemia	1
Hallazgo molecular: heterocigoto para $\alpha-MED1$ (deleción de genes <i>HBA1</i> y <i>HBA2</i>)	
Otras variantes de hemoglobina y HbA	11
Heterocigotos para hemoglobinopatías estructurales	36
Heterocigotos para hemoglobina S (HbS)	25
Heterocigotos para hemoglobina C (HbC)	6
Heterocigotos para hemoglobina D (HbD)	3
Heterocigotos para hemoglobina E (HbE)	2

REFERENCIAS

1. Jiménez Cobo C, Sebastián Pérez E, Sevilla Navarro J. Hemoglobinopatías: talasemia y drepanocitosis. *Pediatr Integral*. 2021; 25(5): 241.e1-241.e13.
2. Varela I, Sequera A, Olivero R. Detección de hemoglobinopatías en recién nacidos del Hospital Materno Infantil "Dr. José María Vargas" de la ciudad de Valencia, Venezuela. *Salus*. 2013; 17(2): 6-12.

3. Weatherall DJ. The inherited diseases of hemoglobin are an emerging global health burden. *Blood*. 2010; 115(22): 4331-4336.
4. Navarrete-Martínez JI, Cervantes-Barragán DE, Limón-Rojas AE, Wakida-Kusonoki G, Galindo-Delgado P, Escamilla J et al. Incidencia de errores innatos del metabolismo, endocrinopatías, hemoglobinopatías y otros desórdenes detectados por tamiz metabólico ampliado de Pemex. *Rev Méd Petrol Mex*. 2018; 2(11): 72-83.
5. Velázquez A, Loera-Luna A, Aguirre BE, Gamboa S, Vargas H, Robles C. Tamiz neonatal para hipotiroidismo congénito y fenilcetonuria. *Sal Pub Mex*. 1994; 36: 249-256.
6. NORMA Oficial Mexicana NOM-034-SSA2-2002, para la prevención y control de los defectos al nacimiento. Diario Oficial de la Federación. 2003 [Consultado el 24 de agosto de 2015]. Disponible en: <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/034ssa202.html>
7. Proyecto de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-034-SSA2-2010, para la prevención y control de los defectos al nacimiento. Diario Oficial de la Federación. 2012 [Consultado el 24 de agosto de 2015]. Disponible en: http://www.salud.gob.mx/cdi/nom/comp/Proy-NOM-034-SSA2-2010_181012.pdf
8. NORMA Oficial Mexicana NOM-034-SSA2-2013, para la prevención y control de los defectos al nacimiento. Diario Oficial de la Federación. 2014. Disponible en: https://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5349816&fecha=24/06/2014#gsc.tab=0 [Consultado el 15 de noviembre de 2023]
9. García Giménez O, Chacín Torrealba M, Bravo Urquiola M et al. Diagnóstico de hemoglobinopatías a partir de sangre del talón de recién nacidos en diferentes centros hospitalarios de Venezuela. *An Pediatr (Barc)*. 2009; 71(4): 314-318.
10. Aguirre M, Medina D, Araujo MV, Campo MA, Castro A, Fernández-Trujillo L et al. Importancia de la detección temprana de hemoglobinopatías en la población pediátrica en países en desarrollo. *Rev Chil Pediatr*. 2020; 91(4): 568-572.
11. Reparaz P, Serrano I, Adan-Pedroso R et al. Manejo clínico de las complicaciones agudas de la anemia falciforme: 11 años de experiencia en un hospital terciario. *Anal Pediatr*. 2022; 97: 4-11.
12. Quinn CT, Rogers ZR, Buchanan GR. Survival of children with sickle cell disease. *Blood*. 2004; 103(11): 4023-1027. doi: 10.1182/blood-2003-11-3758.
13. Quinn CT, Rogers ZR, McCavit TL, Buchanan GR. Improved survival of children and adolescents with sickle cell disease. *Blood*. 2010; 115(17): 3447-3452. doi: 10.1182/blood-2009-07-233700.
14. Vela-Amieva M, Blemont-Martínez L, Fernández-Lainez C, Ramírez-Frías C, Ibarra-González I. Frecuencia de enfermedades metabólicas congénitas susceptibles de ser identificadas por el tamiz neonatal. *Acta Ped Méx*. 2009; 30(3): 156-162.
15. Cruz-Camino H, Martínez Cervantes EA, Cantú-Reyna C, Vázquez-Cantú DL, Zea-Rey A, Gómez Gutiérrez R et al. Incidencia de errores innatos del metabolismo y otros trastornos detectados en un programa de cribado metabólico neonatal ampliado de un grupo mexicano de hospitales. *Acta Pediatr Esp*. 2020; 78(3-4): e25-e32.
16. Hernández Verdugo LY, Fernández Bautista MF, Domínguez Camacho A, Median Pérez C, Navarrete Martínez JI, Cervantes Barragán DE, et al. Prevalencia de anemias hemolíticas hereditarias detectas por tamiz metabólico amplio en los servicios de salud de Petróleos Mexicanos. *Rev Mex Ped*. 2023; 90(2): 57-62. doi: 10.35366/113266.

Conflicto de intereses: los autores declaran que no tienen.