



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA  
CARRERA DE BIOLOGÍA**

**HEMOGLOBINAS ANORMALES EN LA  
POBLACIÓN NEONATAL DE MÉXICO**

**T E S I S  
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
B I Ó L O G O**

**P R E S E N T A**

**JOSÉ ALBERTO GONZÁLEZ VALENTÍN**

Asesor de tesis:

**DR. Octavio Daniel Reyes Hernández**



CDMX

2021



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

*“Lo que conocemos es una gota, lo que no conocemos es un océano”*

*Isaac Newton*

*“El mayor enemigo del conocimiento no es la ignorancia, es la ilusión del conocimiento”*

*Stephen Hawking*

*“El que no considera lo que tiene como la riqueza más grande, es desdichado, aunque sea dueño del mundo”*

*Epicuro de Samos*

# *Dedicatoria*

*A mis amados padres Irma Valentín y Juan González. Por su infinito apoyo, lecciones, valores y principios inculcados, por siempre cuidarme y brindarme palabras de aliento cuando las necesitaba, por su paciencia y esfuerzo para sacar adelante a mi hermano y a mí, por ser los pilares más importantes de mi vida, a ellos les debo todo.*

*A mi hermano Diego González. Por estar siempre que lo he necesitado, por brindarme sus consejos y cariño, por ser una fuente de inspiración y admiración.*

*A mis grandes amigos Brenda, José, Ana, Erick, Andrea, Josué, y Carlos por acompañarme en las buenas y las malas, por los consejos, las aventuras, las risas, las pláticas, todas las experiencias vividas a lo largo de la carrera, por hacer de esta etapa de mi vida algo maravilloso.*

*Y a todas aquellas personas que han formado parte de mi vida, algunas se han ido, otras siguen conmigo, pero todas han dejado una parte de su esencia y enseñanza en mí.*

*¡Gracias!*

# Agradecimiento

Agradecimiento enorme al Dr. Octavio Reyes, por su tiempo, paciencia, experiencia, consejos, guía y atención para la realización de este proyecto, además de sus enseñanzas dentro y fuera de las aulas.

A la Dra. Gabriela Figueroa, por sus aportaciones, comentarios, apoyo y guía en la realización de este trabajo.

A la M.E.S. Cristina Alvarado, por compartir su conocimiento, por las observaciones realizadas, por ser una de las principales personas por la cual creciera en mi un gran interés en la genética.

A la M. en C. Catalina Machuca, por el tiempo, esfuerzo, paciencia y apoyo en la elaboración de este trabajo

A la M. en C. Ana Roció, por sus comentarios, tiempo, ayuda y enriquecimiento de este trabajo.

Al Q.C. Juan Manuel Sánchez por sus consejos, paciencia, enseñanzas, amistad y apoyo incondicional brindado.

Y a todos mis compañeros de trabajo que me han brindado su apoyo, amistad y enseñanzas.

# INDICE

<b>I. RESUMEN</b> .....	1
<b>II. INTRODUCCION</b> .....	2
<b>III. OBJETIVO</b> .....	5
<b>IV. HIPOTESIS</b> .....	5
<b>V. MATERIALES Y MÉTODOS</b> .....	6
a. Muestras biológicas estudiadas:.....	6
b. Procedimiento de laboratorio: .....	6
<b>VI. RESULTADOS</b> .....	7
<b>VII. DISCUSIÓN</b> .....	12
<b>VIII. CONCLUSION</b> .....	13
<b>IX. REFERENCIAS</b> .....	14
<b>X. BIBLIOGRAFIA</b> .....	16

## **RESUMEN**

Se efectuó un estudio descriptivo de 15,852 neonatos de ambos sexos, nacidos en México entre abril de 2019 y febrero de 2020, con la finalidad de detectar tempranamente a los recién nacidos con algún tipo de hemoglobina anormal a través de la técnica de isoelectroenfoque. Se analizaron un total de 15,595 muestras de sangre total en papel filtro y 257 muestras en tubo con EDTA. Se detectaron 182 casos con alguna variante de hemoglobina provenientes de 24 estados, siendo la más predominante la hemoglobina S.

## INTRODUCCION

La molécula de hemoglobina (Hb) es una proteína globular constituida por cuatro subunidades proteicas. Cada subunidad, denominada cadena de hemoglobina, está formada por una cadena polipeptídica llamada globina, que está unida de modo no covalente a un grupo hemo. Existen seis tipos de globinas  $\alpha$  (Alfa),  $\beta$  (Beta),  $\gamma$  (Gamma),  $\delta$  (Delta),  $\epsilon$  (Épsilon) y  $\zeta$  (Zeta). Cada molécula de hemoglobina posee 4 monómeros de globina, iguales dos a dos.<sup>1</sup> La naturaleza de las cadenas globinicas determina los diferentes tipos de hemoglobinas.

Durante el desarrollo embrionario del ser humano y bajo condiciones normales las hemoglobinas predominantes son la Gower I ( $\zeta$  2,  $\epsilon$ 2), Gower 2 ( $\alpha$ 2  $\epsilon$ 2) y Portland ( $\zeta$  2  $\gamma$  2); pero cuando se inicia la síntesis de Hb en los hemocitoblastos formados en el hígado y la médula ósea, la biosíntesis de las cadenas  $\zeta$  y  $\epsilon$  cesa.<sup>2</sup>

Las hemoglobinas embrionarias disminuyen hasta desaparecer en la época del nacimiento. Al nacer la Hb F representa el 80%, aproximadamente, de la totalidad de la Hb, y el 20% restante lo forman la Hb A1, o A (adulta) y la Hb A2. Cerca de los 12 meses de edad, prácticamente toda la Hb se encuentra en su forma adulta, integrando el 97% de la hemoglobina durante el resto de la vida. La Hb A2 contribuye con 2% y el remanente es Hb F.<sup>3</sup>

Las anormalidades de la hemoglobina, pueden ser consecuencia de una variación estructural de la molécula o de una producción insuficiente de una o de más cadenas de polipéptidos. En el primer caso se designan como hemoglobinopatías estructurales por mutación puntual del ADN, en el segundo caso se denotan como talasemias.<sup>4</sup>

En la actualidad se conocen más de 400 hemoglobinopatías estructurales, aunque no todas dan manifestaciones clínicas. Las hemoglobinopatías por afectación de la cadena  $\beta$  son algo más frecuentes que las de la  $\alpha$ . Dependiendo de la situación más o menos periférica del aminoácido sustituido en relación con la conformación de la molécula de Hb, las hemoglobinopatías pueden clasificarse en cuatro tipos: 1) Hemoglobinas con alteración de la solubilidad y su movilidad electroforética como las Hb S, Hb C, Hb J, Hb D, 2) Hemoglobinas con alteración de la estabilidad tales como Hb Köln entre otras, 3) Hemoglobinas con alteración de la afinidad por el oxígeno como Hb Zurich, Hb Kansas, 4) Hemoglobinas que no consiguen mantener el hierro en estado reducido o metahemoglobinas o Hemoglobinas M tal es el caso de Hb Hyde Park.<sup>3,5</sup>



A escala mundial, el estudio de las hemoglobinopatías ha adquirido importancia en los últimos años, debido al aumento de su incidencia por el creciente fenómeno de la migración, y por algunos aspectos de interés: clínico (por ser la causa de enfermedades hemolíticas y otros síndromes patológicos) y genético (por considerarse marcadores de identificación de individuos y familias), este último toma en cuenta que la herencia de las variantes de Hb obedece las leyes de Mendel.<sup>3,6</sup>

Cada año alrededor del mundo nacen más de 330 000 niños afectados (83% de casos de anemia de células falciformes y 17% de casos de talasemia). Las hemoglobinopatías causan aproximadamente un 3,4% de las defunciones entre los niños menores de 5 años. A nivel mundial, en torno a un 7% de las mujeres embarazadas son portadoras de talasemia  $\beta$  o  $\alpha$  cero, o de hemoglobina S, C, D Punjab o E, y más de un 1% de las parejas corren riesgo.<sup>7</sup>

La Hemoglobina S constituye la hemoglobinopatía estructural más frecuente en el mundo. Las personas con Hemoglobina S heterocigota (Hb AS) son asintomáticos (rasgo drepanocítico) y la morfología eritrocitaria es normal.

La Hemoglobina S homocigota (Hb SS) o anemia drepanocítica se caracteriza por una anemia hemolítica grave, que aparece a los pocos meses de nacer cuando la Hb S reemplaza a la Hb fetal; por otra parte, la hemoglobina C en estado homocigoto (Hb CC) se caracteriza por una ligera anemia hemolítica crónica con esplenomegalia, el estado heterocigoto (Hb AC) no produce trastorno alguno. Aunque la Hb C tiende a cristalizar en condiciones de hipoxia, no produce crisis vasooclusivas como las de la Hb S. La hemoglobina D no produce trastorno alguno en estado heterocigoto. El estado homocigoto, muy infrecuente, produce una discreta anemia hemolítica.<sup>5</sup>

La identificación de sujetos con hemoglobinas anormales se inició en México en 1950, por Muñoz y Lavallo en un paciente con drepanocitosis estudiado en el Hospital Infantil de México.<sup>8</sup>

La mayoría de las anomalías de la hemoglobina se pueden identificar en los laboratorios clínicos de rutina, empleando las siguientes pruebas: 1) citometría completa, con especial atención en la eritrocitometría, búsqueda de alteraciones morfológicas en la serie roja e identificación de cuerpos de oclusión intraeritrocitarios; 2) estudio electroforético de la hemoglobina en acetato de celulosa (pH 8.4-8.6); 3) estudio electroforético de la hemoglobina en agar citrato (pH 6.0-6.2); 4) prueba de solubilidad con ditionito de sodio; 5) prueba de

inducción de los drepanocitos; 6) investigación de hemoglobinas anormales con las pruebas del calor e isopropanol; 7) electroforesis de las cadenas de globina en pH ácido y alcalino; 8) cuantificación de P50 y de 2,3-difosfoglicerato cuando estén indicadas y electroforesis de hemoglobina en gel de agarosa pH 6-8. El uso de estas pruebas habitualmente conduce a identificar las variantes más frecuentes de la hemoglobina. Ocasionalmente se requiere remitir las muestras problema a centros de referencia para su caracterización final.<sup>3</sup>

## **OBJETIVO**

Identificar a recién nacidos con hemoglobina anormal, candidatos para recibir terapia y/o tratamiento de manera oportuna.

## **HIPOTESIS**

Se espera encontrar diferentes tipos de variantes de hemoglobina en nuestra población de estudio. La más frecuente será la hemoglobina S.

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

### **Muestras biológicas estudiadas:**

Se analizaron un total de 15,595 muestras de sangre total en papel filtro y 257 muestras en tubo con ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) como anticoagulante, provenientes de pacientes de 24 Estados de México. Las muestras ingresaron al Laboratorio Orthin Referencia Especializada, S.A. de C.V. en abril 2019 a febrero 2020.

### **Procedimiento de laboratorio:**

La identificación de los diferentes tipos de hemoglobina se llevó a cabo mediante la técnica de isoelectroenfoque que separa las diferentes proteínas de la hemoglobina en bandas, a través de su punto isoeléctrico (carga neta de la proteína es cero). Toda muestra que presento una banda sospechosa es reanalizada por el mismo sistema de isoelectroenfoque por duplicado.

Las muestras fueron tratadas con 25  $\mu$ L (para sangre seca en papel filtro) y 100  $\mu$ L (para sangre en tubo con EDTA) del reactivo de elusión del kit para hemoglobinas de la casa Pekín Elmer con el fin de inhibir la formación de metahemoglobina dejando en agitación durante treinta minutos.

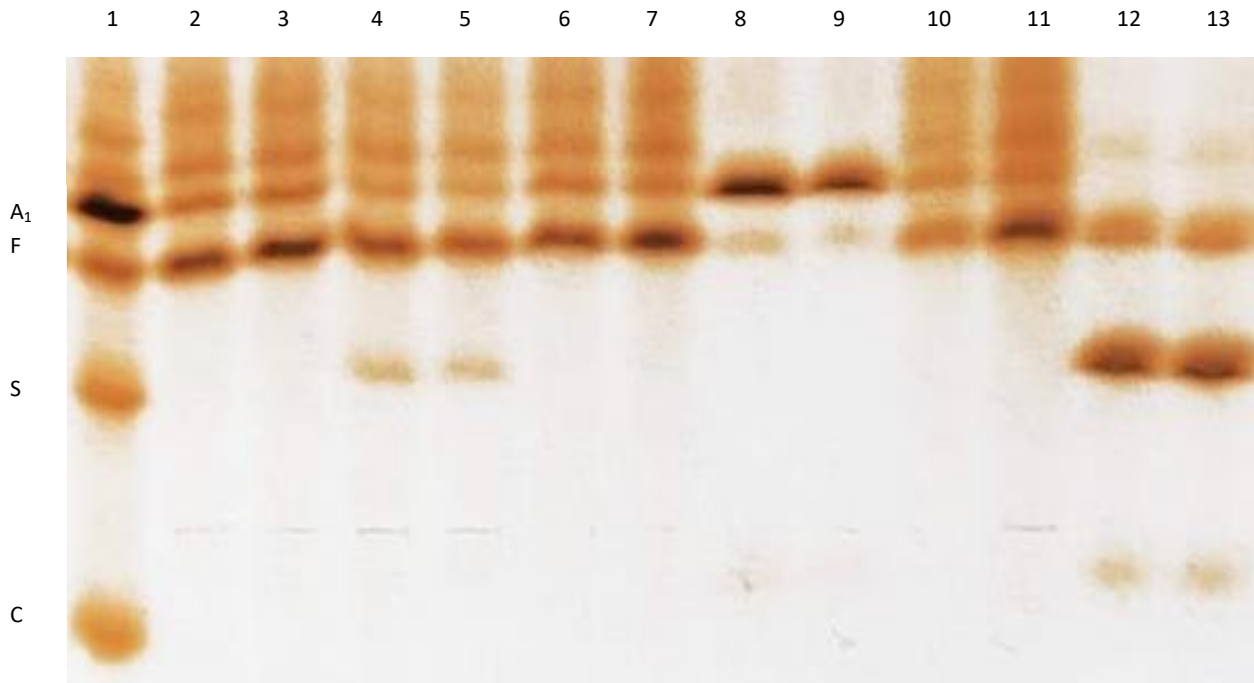
Se realizó una electroforesis en gel de agarosa cargado con anfolitos que permiten un gradiente neutro (pH 6-8) favoreciendo la distribución de los diferentes puntos isoeléctricos, bajo las siguientes condiciones: 1400 V, 300mA, 40 watts, durante una hora treinta minutos, cuando se aplica una corriente eléctrica al gel, las variantes de hemoglobina que poseen puntos isoeléctricos individuales migran a través de este, si una variante individual es igual al pH en el gel cesa la migración y forma una banda discreta, posterior a esto, se precipitó la proteína del gel con ácido tricloroacético al 10% por un lapso de 10 minutos para luego ser lavado con agua destilada por una hora con cambios del líquido cada 20 minutos.

Se realizó el secado del gel en un secador de geles GelDryer Pekín Elmer por alrededor de dos horas y se obtuvieron los resultados. La cuantificación de la hemoglobina se realizó con el sistema Pekín Elmer isoScan imagen.

En algunos casos algunas hemoglobinas no podían ser identificadas por lo cual se solicitaba la ayuda de un experto en E.E.U.U. perteneciente a la casa comercial proveedora del kit.

## RESULTADOS

La figura 1 muestra un ejemplo del corrimiento electroforético de muestras de pacientes en gel de agarosa.



*Fig. 1 Electroforesis de hemoglobina por punto isoeléctrico en gel de agarosa (pH 6-8). Carril 1 control Hb A, Hb F, Hb S, Hb C, carril 2-3, 6-7, 10-11 muestras de pacientes neonatos normales, carril 4-5 paciente neonato con HbS, carril 8-9 paciente adulto normal, carril 12-13 paciente adulto con HbS y Hb A<sub>2</sub>.*

De las 15,852 muestras procesadas se detectaron 182 casos con alguna hemoglobina anormal, donde la más predominante fue la hemoglobina S presentándose en 135 casos (74.17 %), seguida de la hemoglobina C en 14 casos (7.69%), hemoglobina D en 9 casos (4.94%), hemoglobinas variantes no identificadas en 8 casos (4.39%), hemoglobina J en 6 casos (3.30%), Bart's en 5 sujetos (2.74%), G-Philadelphia en 3 casos (1.64%) y en menor frecuencia encontramos la hemoglobina Hope, y gamma sin relevancia clínica con un solo caso respectivamente (Tabla 1).

Tabla 1

Frecuencia de hemoglobinas variantes en neonatos de México.

<b>Hemoglobina Variante</b>	<b>No. De Pruebas</b>	<b>Porcentaje</b>
Total Hb S	135	74.17%
Total Hb C	14	7.69%
Total Hb D	9	4.95%
Total Hb No ident.	8	4.40%
Total Hb J	6	3.30%
Total Hb Bart's	5	2.75%
Total Hb G-Philadelphia	3	1.65%
Total Hb Hope	1	0.55%
Total Hb Gamma SRC	1	0.55%

En la mayoría de los casos (a excepción de la Hb G-Philadelphia) predominó el sexo masculino como pacientes portadores de algún tipo de Hb anormal como se muestra en la figura 2.

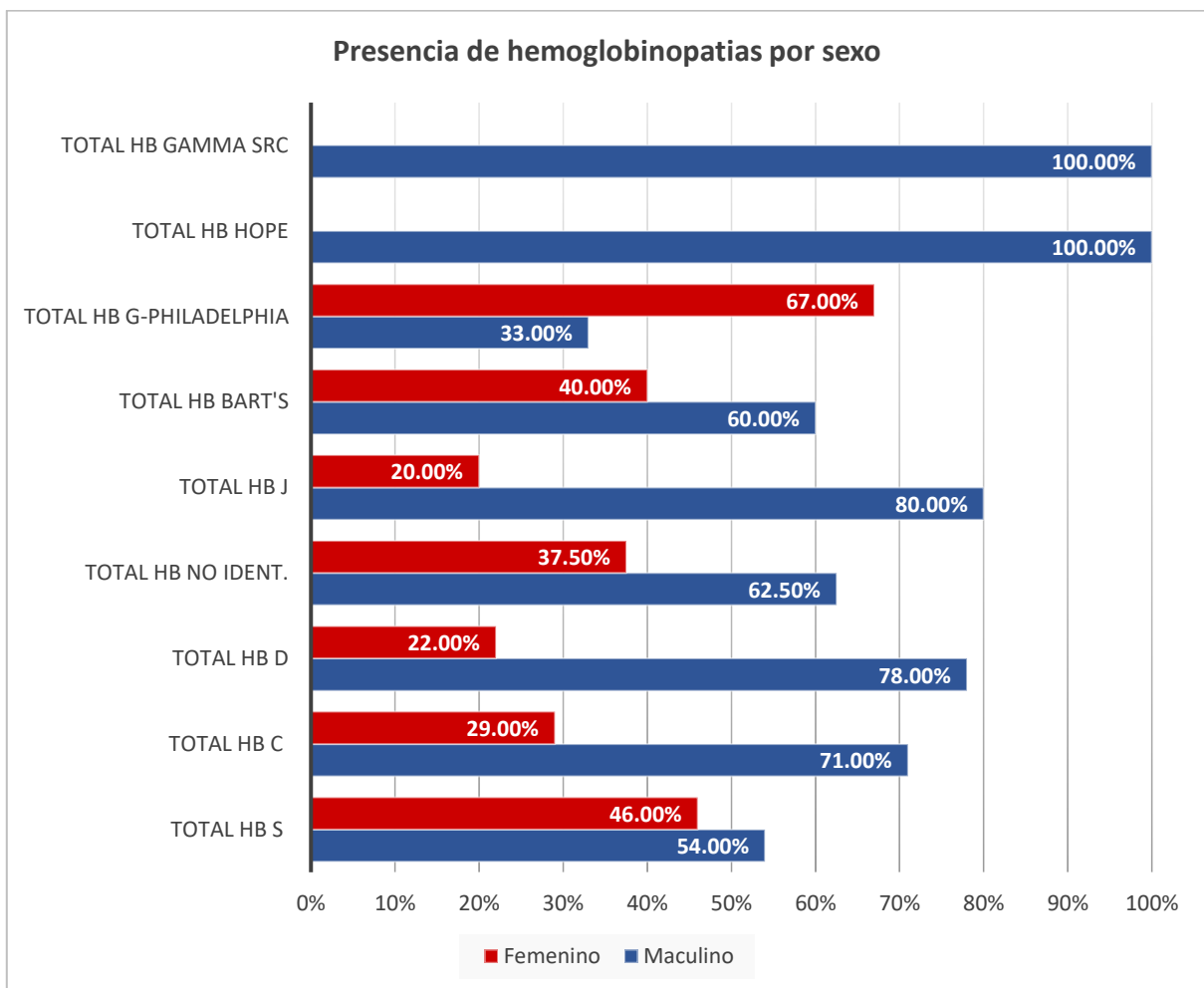


Fig. 2 Distribución según el sexo de los neonatos que presentaron algún tipo de hemoglobina anormal.

Geográficamente el Estado que presento mayor porcentaje de casos fue la Ciudad de México (25.27 %), seguido por Nuevo León (13.73%), Chiapas (13.18), Guadalajara (8.79%), Baja California (7.14%), Sonora (6.59), Guerrero (3.84%). En una proporción menor podemos encontrar a Chihuahua, Tamaulipas, Culiacán, Querétaro (1.64%) seguido de Coahuila, Morelos, Nayarit, Toluca Edo. Mex. (1.09%) y finalmente a Campeche, Michoacán, Oaxaca, Puebla, Guanajuato (0.54%) Fig. 3.



*Fig. 3 Distribución de las hemoglobinas anormales por estado. México (2019-2020)*



En la tabla 2 se muestra la distribución de edad de los pacientes que presentaron algún tipo de hemoglobina anormal, cabe destacar que la mayoría de los pacientes son neonatos menores a dos meses de edad.

Tabla 2

Distribución de edad de los pacientes que presentaron una hemoglobina anormal.

<b>Edad</b>	<b>No. De pacientes</b>
0-1 mes	141
2-3 meses	7
4-5 meses	0
6-7 meses	2
8-9 meses	1
10-11 meses	1
1-2 años	7
Más de 2 años	23

## DISCUSIÓN

Los datos obtenidos en este trabajo, en la población mexicana son similares a los informados en otros estudios<sup>10,12,13,17,18</sup> donde se demuestra una gran variedad de hemoglobinas anormales siendo la más predominante la hemoglobina S, esto podría deberse a la alta tasa de migración que se ha registrado en los últimos años

A su vez esto nos hace pensar en la posible aparición de nuevas hemoglobinas variantes (por ejemplo la Hb México y Chiapas<sup>10</sup>) o la combinación de estas, lo cual generara un incremento de neonatos portadores de algún tipo de hemoglobina anormal lo cual conllevara a un problema de índole mayor en cuestión de sector salud si no se les dan las debidas atenciones, por lo cual es necesario la aplicación de medidas de prevención y control de las mismas, lo cual sugiere la realización de programas que apoyen, promuevan y difundan la información y concientización de las hemoglobinopatías a nivel nacional. La eficacia de los métodos preventivos se ha demostrado en muchos países con programas diversos de detección de los portadores.<sup>9</sup>

En México existe un subregistro de portadores y pacientes con hemoglobinopatías y las investigaciones informadas con anterioridad señalan la evidente la necesidad de aplicar métodos de detección de enfermedades hereditarias en general, y de hemoglobinopatías en particular, en población para proporcionar información, consejo genético y, cuando es posible, diagnóstico prenatal a las parejas de heterocigotos para que tomen sus decisiones reproductivas de manera informada y libre, tal y como se realiza en otros países.<sup>6</sup>

La realización de esta prueba (así como de otras similares) es una herramienta de gran importancia para la detección temprana de hemoglobinas anormales, particularmente la detección de hemoglobinas S, C y E ya que cada una de estas variantes en su estado homocigótico produce efectos clínicamente significativos y en casos más severos llega a producir la muerte.

Aunque los niños con talasemia suelen nacer sanos, se vuelven anémicos entre los seis meses y los dos años de vida. Si no son diagnosticados y tratados, la mayoría muere de anemia o de infecciones.<sup>9</sup> Un buen asesoramiento genético es esencial para la prevención de nacimientos de neonatos afectados, sin embargo los países necesitan mejorar la sensibilización y la comprensión de estos trastornos por parte de la población para garantizar la disminución de los casos de personas afectadas.

## **CONCLUSION**

Según los resultados encontrados en este proyecto se concluye que en México existe una gran diversidad de hemoglobinas anormales siendo la más predominante la hemoglobina S, la cual ha sido encontrada en mayor porcentaje en diferentes países del mundo de acuerdo a otros estudios.

Cabe destacar que en la mayoría de los casos de variantes de hemoglobinas anormales los pacientes no rebasaban el mes de vida lo cual sugiere recibirán una atención y/o diagnóstico oportuno para mejorar su calidad de vida.

De igual manera queda demostrada la importancia del estudio de isoelectroenfoque, que en combinación con otros estudios o por si sola resulta una herramienta útil para la terapia genética.

## REFERENCIAS

1. Fuentes Arderiu. et al. (1998). Bioquímica clínica y Patología molecular. Segunda edición vol. II. Editorial Reverte S.A. México.
2. Dafne Picado, Mario Chaves (1996). Polimorfismo de las cadenas gamma de la hemoglobina fetal en portadores de hemoglobinopatías: un estudio preliminar. Rev. Cost. de Ciencias Médicas. Vol. 17 / No 2, marzo de 1996. Pág. 17
3. G.J. Ruiz Argüelles. (2009). Fundamentos de Hematología 4ta edición. México: Medica Panamericana.
4. Dennis L. Kasper (2015). Hrryson principios de medicina interna. McGraw-Hill Interamericana.
5. Jorge Medina, et al. (2016). Estudio de hemoglobinopatías. CATLAB No. 66. P.p. 2-3.
6. Rosenda I Peñaloza-Espinosa et al. (2008). Frecuencia de la hemoglobina S en cinco poblaciones mexicanas y su importancia en la salud pública. Salud pública Méx. vol.50 no.4 Cuernavaca jul./ago. 2008 P.p. 325-329.
7. Sáenz Renauld, et al. Hemoglobinopatías en los países de la cuenca del Caribe. Rev. Biol. Trop. 1988; 36 (2b):361.
8. Bernadette Modell, Matthew Darlison. (2008) Epidemiología mundial de las hemoglobinopatías e indicadores de los servicios correspondientes. Boletín de la Organización Mundial de la Salud 2008 vol. 86 junio. P.p. 419-496
9. Organización Mundial de la salud. Consejo Ejecutivo. 118ª reunión. Punto 5.2 del orden del día provisional. EB118/5 11 de mayo de 2006
10. Ruiz Reyes G. Hemoglobinas anormales y talasemias en la República Mexicana. Revista de investigación clínica (1998) vol. 50 Núm. 2 marzo-abril. P.p. 163-170
11. Zayas-Pérez P, Ruiz-Reyes G (2010). 10. Hemoglobinas anormales identificadas en una sola institución: experiencia de 22 años. Rev. Hematología Mex. 2010;11(2) P.p. 75-77.

- 12 Damaris Escobar Pérez et al. (2017) Hemoglobinopatías en gestantes y parejas de riesgo de Las Tunas. Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta. Vol. 42, número 2 marzo-abril 2017.
- 13 Lic. Marlenys Floirián Oñate et al. (1999). Análisis del trabajo en gestantes con hemoglobinopatías en el municipio Santiago de Cuba. Rev. Cubana Enfermer v.15 n.3 Ciudad de la Habana sep.-dic. 1999
- 14 Raúl González García et al. (2018). Electroforesis de hemoglobina en hijos de madres portadoras de hemoglobinopatías SS y SC. Rev. Ciencias Médicas vol.22 no.1 Pinar del Río ene.-feb. 2018
- 15 Erramouspe et al. (2017). Técnicas convencionales aplicadas al diagnóstico de las hemoglobinopatías Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana, vol. 51, núm. 3, 2017, pp. 325-332.
- 16 Germán F. Sáenz et al. (1981). Diagnóstico de hemoglobinopatías y de trastornos afines. Enfoque poblacional del problema. Boletín de la oficina sanitaria panamericana febrero 1981.
- 17 Cobián JG et al. (2009). Tipos y frecuencias de trastornos de la hemoglobina en cuatro estados de la costa del Pacífico de México. Rev. Invest. Clin. 2009
- 18 Sáenz Renauld, et al. (2005). Hemoglobinas anormales. Acta Médica Costarricense, vol. 47, núm. 4, octubre-diciembre, 2005, pp. 173-179

## **BIBLIOGRAFIA**

- 1 Erika Paola García-Flores, et al. (2018). Avances y logros del programa de tamiz metabólico neonatal (2012-2018). *Acta Pediatra Mex.* 2018 suplemento I (39):57S-65S.
- 2 Anna Merino. (2014). Alteraciones morfológicas de los eritrocitos. educación continuada en el laboratorio clínico 2014-2015 ed. *Cont. Lab. Clín.* 20: 41-64
- 3 German F. Sáenz. (1976). Clasificación topográfica de las hemoglobinas anormales. *Rev. Biol. Trop;* 24(1): 57-68, 1976
- 4 Renata Tomé-Alves et al. (2000). Hemoglobins AS/alpha thalassemia: diagnostic importance. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* 22 (3), 2000.
5. Roa Dante et al. (1997). Búsqueda de hemoglobinas anormales en los recién nacidos en las grandes alturas. *Rev. Med. Hered v.8 n.3 Lima jul.* 1997.
6. Luciane MS Melo et al. (2008). Detección de hemoglobinas variantes y talasemia con asociación de métodos de diagnóstico. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* 30 (1). febrero de 2008.