



UNIVERSIDAD DE COSTA RICA  
SEDE RODRIGO FACIO

Trabajo Final de Graduación par optar por el Grado de Licenciatura en  
Microbiología y Química Clínica

Revisión bibliográfica:

Actualidad de las hemoglobinopatías en América Latina y el Caribe

Vivian Álvarez Castillo

B50366

Julio, 2023

Los que aquí firmamos damos fe que este trabajo posee todas las correcciones indicadas el día de la presentación:



Dr. Joby Robleto Quesada

Tutor



Dr. Walter Rodríguez Romero

Revisor



Dra. María José Suárez

Revisora



Dra. Melissa Granados Zamora

Presidente del tribunal



Dra. Alejandra Huete Soto

Profesora designado

## Tabla de contenido

Índice de cuadros y figuras.....	4
Índice de acrónimos.....	5
Justificación.....	6
Objetivo general.....	8
Objetivos específicos.....	8
Metodología.....	9
Resumen.....	10
Antecedentes.....	11
Capítulo I: Epidemiología de las hemoglobinopatías en América Latina y el Caribe durante el periodo 2010-2022.....	13
1.1 Talasemias.....	16
1.1.1 $\alpha$ -talasemia.....	16
1.1.2 $\beta$ -talasemia.....	20
1.2 Hemoglobinopatías estructurales.....	23
1.2.1 Hemoglobina C.....	23
1.2.2 Hemoglobina D.....	28
1.2.3 Hemoglobina E.....	30
1.2.4 Hemoglobina S y expresiones heterocigotas de drepanocitosis.....	32
Capítulo II: Métodos diagnósticos de hemoglobinopatías en Latinoamérica y el Caribe.....	39
2.1 Técnicas Básicas.....	39
2.2 Técnicas Complementarias.....	42
2.3 Técnicas Confirmatorias.....	47
Capítulo III: Investigación latinoamericana en torno a las hemoglobinopatías.....	51
3.1 Investigación en América Central y otros países conquistados por España.....	52
3.2 Investigación en Sudamérica.....	55
3.3 Investigación en el Caribe.....	60
Discusión .....	63
Conclusiones.....	69
Referencias bibliográficas.....	70

## Índice de cuadros y figuras

### Cuadros

Cuadro I. Estimación de los nacimientos anuales globales y la cantidad de casos de hemoglobinopatías.....	13
Cuadro II. Recopilación de las prevalencias de $\alpha$ -talasemia en los países estudiados de Latinoamérica y el Caribe.....	19
Cuadro III. Recopilación de las prevalencias de $\beta$ -talasemia en los países estudiados de Latinoamérica y el Caribe.....	22
Cuadro IV. Prevalencia de HbC en población afrodescendiente para algunos países de Latinoamérica y el Caribe.....	24
Cuadro V. Prevalencias de hemoglobina C obtenidas a través del tamizaje de neonatos en países de Latinoamérica y el Caribe.....	25
Cuadro VI. Recopilación de las prevalencias de HbC en los países estudiados de Latinoamérica y el Caribe.....	27
Cuadro VII. Recopilación de las prevalencias de HbD en los países estudiados de Latinoamérica y el Caribe.....	29
Cuadro VIII. Recopilación de las prevalencias de HbE en los países estudiados de Latinoamérica y el Caribe.....	31
Cuadro IX. Prevalencia de HbS en población afrodescendiente para algunos países de Latinoamérica y el Caribe.....	35
Cuadro X. Prevalencia de hemoglobina S obtenidos a través del tamizaje de neonatos en algunos países de Latinoamérica y el Caribe.....	36
Cuadro XI. Recopilación de las prevalencias de HbS en los países estudiados de Latinoamérica y el Caribe.....	38

### Figuras

Figura 1. Prevalencia de las talasemias recopiladas para países latinoamericanos..	62
Figura 2. Prevalencia de HbS y HbC en países latinoamericanos y del Caribe.....	64
Figura 3. Estimación de la prevalencia de hemoglobinopatías estructurales y talasemias en América Latina y el Caribe.....	65

## Índice de acrónimos

ADN	Ácido desoxirribonucleico
ARN	Ácido ribonucleico
ARNm	ARN mensajero
Hb	Hemoglobina
HbA	Hemoglobina del adulto ( $\alpha_2\beta$ )
HbA2	Hemoglobina del adulto ( $\alpha_2\delta_2$ )
HbBart's	Hemoglobina de Bart's
HbD	Hemoglobina D
HbE	Hemoglobina E
HbF	Hemoglobina fetal
HbH	Hemoglobina H
HbS	Hemoglobina S
HPLA	<i>High-Performance Liquid Chromatography</i> : Cromatografía líquida de alta resolución de intercambio catiónico
MLPA	<i>Multiplex Ligand Probe Assay</i> : amplificación de sondas dependiente de ligandos
NGS	<i>Next-generation sequencing</i> : secuenciación de nueva generación
PCR	<i>Polimerase chain reaction</i> : reacción en cadena de polimerasa
SCD	<i>Sickle cells disease</i> : Enfermedad de células falciformes o drepanocitosis

## Justificación

La hemoglobina (Hb) es una proteína globular constituida por cuatro cadenas de globina. Las hemoglobinopatías son trastornos hereditarios autosómicos recesivos del gen de la Hb, dadas por mutaciones puntuales, deleciones o inserciones en los genes que codifican por las cadenas de globina, generando en su lugar una variante de la Hb, una disminución o incluso supresión de la síntesis de las cadenas de globina (Modell & Darlison, 2008). Cuando se presenta la alteración en un solo alelo el portador es asintomático, mientras que los homocigotos o dobles heterocigotos sí van a desarrollar enfermedad (Aguirre et al., 2020).

Las hemoglobinopatías pueden clasificarse en dos grupos: Talasemias, en las que existe un defecto en la síntesis de al menos una de las cadenas de globina, y las hemoglobinopatías estructurales, caracterizadas por la síntesis de cadenas de globina anormales. La  $\beta$ -talasemia y la enfermedad de células falciformes (SCD por sus siglas en inglés) son las hemoglobinopatías más prevalentes en el mundo (Modell & Darlison, 2008). Se estima que hasta un 5% de la población mundial es portadora de un gen de Hb potencialmente patogénico (OMS, 2006).

La Organización Mundial de la Salud, estima que cada año nacen aproximadamente 300.000 niños en el mundo con síndromes talasémicos (30%) o SCD (70%). Si bien es mayor el porcentaje de portadores de talasemia que de SCD a nivel mundial, el gen de SCD se encuentra en mayor frecuencia en algunas regiones, por lo que el número de recién nacidos con SCD es mayor en comparación con los nacidos con talasemia. Las hemoglobinopatías causan aproximadamente 3,4% de las muertes de niños menores a 5 años a nivel mundial (OMS, 2006; Modell & Darlison, 2008).

Los trastornos de la Hb se originaron en África, Asia y el Mediterráneo, pero los movimientos migratorios han cambiado la dinámica epidemiológica de las hemoglobinopatías a nivel mundial. Estos movimientos han sido especialmente importantes para América Latina y el Caribe, lo que podría explicar la alta prevalencia que se observa en países como Venezuela, Brasil, Colombia y Costa Rica. Sin embargo, en muchos países latinoamericanos la población no es frecuentemente evaluada para desórdenes de la Hb, los pacientes usualmente son diagnosticados alrededor de los 9 años de vida, implicando un aumento en los costos de salud, deterioro de la calidad de vida y un aumento de la mortalidad. La OMS recomienda el tamizaje neonatal en poblaciones de riesgo con el fin de reducir la morbilidad y mortalidad infantil (Aguirre et al., 2020).

En la actualidad existen distintos métodos diagnósticos, además las particularidades demográficas, económicas y sociales de cada país hace que haya frecuencias distintas de hemoglobinopatías por lo que este trabajo pretende recopilar la información más actualizada del estado de las hemoglobinopatías en Latinoamérica. Por las razones anteriores, se vuelve de suma importancia estudiar el comportamiento epidemiológico de las hemoglobinopatías en los países latinoamericanos y del Caribe. Así como conocer las líneas de investigación que se están desarrollando en la región y los métodos diagnósticos comúnmente utilizados para la detección de estos trastornos sanguíneos.

## **Objetivo general**

Recopilar información bibliográfica del estado epidemiológico e investigativo de las hemoglobinopatías en Latinoamérica desde el año 2010 a la actualidad con el fin de generar una línea base para la investigación en la región.

## **Objetivos específicos**

- 1) Analizar el comportamiento epidemiológico de las diferentes hemoglobinopatías en Latinoamérica en el periodo de estudio.
- 2) Describir los principales métodos diagnósticos utilizados en la región para la detección de hemoglobinopatías.
- 3) Recopilar información sobre las líneas de investigación actuales relacionadas a hemoglobinopatías realizadas por grupos latinoamericanos.



## Metodología

Se realizará una búsqueda exhaustiva de información relativa a hemoglobinopatías en Latinoamérica en el periodo de 2010 a la actualidad, a partir de los repositorios científicos y revistas científicas: Access Medicine, Blood Journal, Clinical Key, EBSCOhost, EMBASE, ELSEVIER, Digitalia, DOYMA, Hapi Online, Haematologica, JSTOR Science, LILACS, ProQuest, ScienceDirect, SCIELO, KERWA y ResearchGate. Así como los recursos digitales del sistema de salud de cada país, organizaciones de salud internacionales y otros repositorios latinoamericanos.

Como estrategia de búsqueda se designan las palabras:

Hemoglobinopatía	Hemoglobina anormal	Talasemia
Drepanocitosis	Hemoglobina C	Hemoglobina E

Se buscarán las palabras anteriores para cada uno de los países de Latinoamérica y el Caribe\*:

Antigua y Barbuda	Cuba	Nicaragua
Argentina	Dominica	Panamá
Bahamas	Ecuador	Paraguay
Barbados	El Salvador	Perú
Belice	Granada	Puerto Rico
Bermuda	Guadalupe	República Dominicana
Bolivia	Guatemala	San Vicente y las Granadinas
Brasil	Guyana	Santa Lucía
Islas Vírgenes Británicas	Guyana Francesa	San Cristóbal y Nieves
Islas Caimán	Haití	Surinam
Chile	Honduras	Trinidad y Tobago
Colombia	Jamaica	Uruguay
Costa Rica	México	Venezuela
	Martinica	

\*De no encontrarse literatura posterior al 2010 para algún país, se recurrirá a publicaciones de mayor antigüedad.

Se excluirán de esta revisión otras enfermedades de la sangre diferentes a hemoglobinopatías, así como investigaciones publicadas en idiomas diferentes al inglés y español.

## Resumen

Las hemoglobinopatías son trastornos de la Hb originados por mutaciones puntuales, deleciones o inserciones en los genes que codifican por las cadenas de globina, produciendo en su lugar una variante de la Hb en el caso de las hemoglobinopatías estructurales, y disminución o supresión de la síntesis de las cadenas de globina en el caso de las talasemias (Modell & Darlison, 2008). Las hemoglobinopatías estructurales más comunes a nivel mundial son: HbS, HbC, HbD y HbE; todas estas variantes de hemoglobina se han encontrado en países de Latinoamérica y el Caribe (Solís, 2019).

Para 2006 se estimaba que un 7,5% de la población en América presentaba alguna hemoglobinopatía (Modell & Darlison, 2008). Sin embargo, el aumento de movimientos migratorios podría provocar a su vez cambios en la prevalencia de estos trastornos, por lo que se deberían considerar los cambios demográficos poblacionales experimentados a la hora de estudiar estas patologías en una región.

Se ha descrito la presencia de hemoglobinopatías estructurales y talasemias en la mayoría de los países de Latinoamérica y el Caribe, aunque no se cuenta con información para algunos países se infiere la presencia de estos trastornos al encontrarse una alta prevalencia en la región (Knight et al., 2019). En Latinoamérica únicamente Costa Rica, Panamá, Uruguay y Brasil incluyen a las hemoglobinopatías dentro del esquema de tamizaje neonatal, sin embargo, estos no incluyen el tamizaje por  $\alpha$ -talasemia. Cuba es el único país en la región con un programa de tamizaje prenatal establecido, consiguiendo una disminución en la prevalencia de HbS desde su implementación dado el consejo genético y la legalidad del aborto en este país (Borrajo, 2021). En el Caribe se cuenta con planes piloto de tamizaje neonatal para la detección de HbS, muchos siendo el resultado de asociaciones con países de primer mundo (Knight et al., 2019).

Los métodos diagnósticos mayormente utilizados en la región son HPLC y la electroforesis alcalina, aunque algunos países carecen de tecnologías para el diagnóstico de hemoglobinopatías. La producción científica en América Latina y el Caribe ha experimentado un aumento en los últimos años, pero se concentra en algunos pocos países (León et al., 2020).

En la región se necesita de un mayor compromiso para ampliar la vigilancia de estos trastornos y la implementación de programas de tamizaje neonatal que contemplen las hemoglobinopatías, de modo que se favorezca la detección temprana y el acceso a tratamiento especializado en pro de disminuir la morbi-mortalidad de las personas que padecen estos trastornos.

## Antecedentes

La hemoglobina es el principal componente de los eritrocitos maduros, cuya principal función es la oxigenación de los tejidos. Estructuralmente se encuentra formada por cuatro cadenas de globina y cuatro grupos hemo. Un adulto normal tiene dos genes  $\beta$  y cuatro  $\alpha$ , los cuales codifican por: HbA (aproximadamente el 96%) que está formada por dos cadenas  $\alpha$  y dos cadenas  $\beta$  ( $\alpha_2\beta_2$ ), la HbA2 (aproximadamente el 2,6%) formada por dos cadenas  $\alpha$  y dos cadenas  $\delta$  ( $\alpha_2\delta_2$ ), y HbF (<1,5%) formada por dos cadenas  $\alpha$  y dos cadenas  $\gamma$  ( $\alpha_2\gamma_2$ ) (Vives, 2001). Las hemoglobinopatías toman lugar cuando se presenta una alteración cualitativa en la síntesis de Hb (por sustitución de aminoácidos) o alteraciones cuantitativas (por deleciones, inserciones o mutaciones) que sería el caso de las talasemias (CDC, 2015).

En las hemoglobinopatías estructurales la alteración genética provoca una variación en la estructura primaria de una o varias subunidades del tetrámero de hemoglobina. Las hemoglobinopatías estructurales más comunes a nivel mundial son: HbS, HbC, HbD y HbE; siendo la HbS causante de SCD y las consecuencias clínicas más severas (Solís, 2019). Además, expresiones heterocigotas como HbSE, HbSC y HbS  $\beta$ -talasemia, pueden generar enfermedad que se clasifica dentro de SCD (NIH, 2020).

Por su parte, en las talasemias la mutación tiene como consecuencia la alteración de alguna de las etapas que intervienen en los procesos de transcripción, maduración o traducción del ARN mensajero (ARNm), alterándose el mecanismo de síntesis mas no la estructura de la Hb. Las mutaciones más comunes se dan en el gen  $\beta$ , principalmente por sustitución de bases nitrogenadas, donde una disminución de la síntesis se denomina  $\beta^+$ -talasemia, mientras la ausencia se conoce como  $\beta^0$ -talasemia. El mecanismo más frecuente de  $\alpha$ -talasemia es la deleción de genes; en el adulto normal existen cuatro genes  $\alpha$  (dos por cromosoma) por lo que se pueden tener diferentes:  $\alpha^+$ -talasemia en la deleción de un solo gen,  $\alpha^0$ -talasemia en la deleción de dos genes, hemoglobinopatía H en la deleción de tres genes y hemoglobinopatía Bart's en los casos de deleción de los cuatro genes  $\alpha$ . En este último caso se presenta el cuadro de *hydrops fetalis* por la falta de oxigenación ya que los individuos afectados son incapaces de producir HbF, HbA o HbA2, caracterizándose por una anemia hemolítica muy intensa acompañada de edemas generalizados y signos de insuficiencia cardíaca grave debido a la prolongada hipoxia intrauterina, así como anormalidades congénitas y de la placenta produciendo partos de riesgo para la madre, por lo que los niños con este síndrome mueren

dentro de la primera hora de vida y es más común en países asiáticos (Vives, 2001; Scheeps et al., 2015).

Se han identificado más de mil variantes de Hb por cambios en las cadenas de globina (Burtis & Bruns, 2014). Algunos genes de hemoglobinopatías causan enfermedades como  $\alpha$ -talasemia,  $\beta$ -talasemia y HbS; pero otros como HbE y HbC solo presentan manifestaciones clínicas graves al encontrarse en combinación con los primeros (OMS, 2006). Independientemente de que la variante se encuentre en las cadenas  $\alpha$  o  $\beta$ , la severidad de la enfermedad puede ser desde insignificante hasta amenazadora para la vida. Es por esto que se recomienda el tamizaje neonatal temprano para la detección de SCD, HbS, HbC y  $\beta$ -talasemia (CDC, 2015).

La HbS se asocia principalmente a etnias africanas, pero no es exclusivo de estas; se ha visto un efecto protector contra malaria en heterocigotas lo que la ha seleccionado en algunas regiones de alta prevalencia de malaria, como es el caso de África. En el caso de HbC, este es propio de etnias africanas del oeste del continente, HbD se asocia a etnias de medio oriente y HbE es propio de etnias asiáticas (Domínguez et al., 2013; Solís, 2019; NIH, 2020). Para 2006 se estimaba que un 45,5% de la población del sudeste asiático presentaba una variante de Hb, seguido por un 44,4% de la población africana, 21,7% de la población del Mediterráneo y Medio Oriente, 13,2% de la población del Pacífico Oeste, 7,5% de la población en América y por último 3,3% de la población europea, que se espera cambie en los próximos años dado el aumento de movimientos migratorios en el mundo (Modell & Darlison, 2008).

Las hemoglobinopatías en América Latina y el Caribe son resultado de la constitución genética diversa de las poblaciones, producto de eventos que desencadenaron entrecruzamientos genéticos como la Conquista, la trata de esclavos y los diversos movimientos migratorios dados en la región. Además, se debe considerar que las mutaciones estructurales de la Hb son muy raras en poblaciones caucásicas y se cree que los aborígenes de Latinoamérica y el Caribe no presentan ninguna alteración en el loci de la Hb; por lo que las hemoglobinas anormales que se encuentran en la región son producto de la expansión desde África, con influencia europea y asiática (Sáenz, 1988). La prevalencia de hemoglobinopatías en Costa Rica se ha reportado en 1,26%, mientras que por ejemplo en otros países latinoamericanos como Venezuela alrededor de 1,97% (Aguirre et al., 2020). En esta revisión se analiza el estado epidemiológico e investigativo de las hemoglobinopatías en América Latina y el Caribe.

## Capítulo I: Epidemiología de las hemoglobinopatías en América Latina y el Caribe durante el periodo 2010-2022

Las hemoglobinopatías son las enfermedades de herencia monogénica más comunes en el mundo. Se estima que anualmente nacen más de 350.000 niños con alguna hemoglobinopatía severa (ver Cuadro I), de los cuales el 80% se encuentra en países de bajo a mediano ingreso incluyendo la mayoría de países de Latinoamérica y el Caribe (Williams & Weatherall, 2012; Gluckman, 2013).

**Cuadro I.** Estimación de los nacimientos anuales globales y la cantidad de casos de hemoglobinopatías.

Hemoglobinopatía	Número de nacimientos
$\beta$ -talasemia mayor	22.989
HbE/ $\beta$ -talasemia	19.128
HbH	9.568
Hb Bart's	5.183
SCD	217.331
HbS/ $\beta$ -talasemia	11.074
HbSC	54.736

Modificado de Williams, T. & Weatherall, D. (2012). World distribution, population genetics, and health burden of the hemoglobinopathies. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 2(9).

En África Subsahariana nacen aproximadamente 120.000 niños con SCD al año, de los cuales menos del 2% sobrevive más allá de los 5 años. En contraste, la esperanza de vida de una persona con SCD en Estados Unidos supera los 50 años, lo que evidencia la necesidad de establecer sistemas de salud y programas de tamizaje neonatal sólidos en países de bajo y mediano ingreso (Alvear et al., 2012).

Los países latinoamericanos tienen una composición genética diferente que data de la Conquista Europea y el entrecruzamiento que se generó entre los indígenas locales y los inmigrantes, que fundamentalmente fueron españoles, africanos, ingleses, franceses, portugueses y holandeses. Diferentes factores podrían explicar las variaciones de estas hemoglobinopatías en el Caribe, entre ellas se puede mencionar la introducción de cultivos que pudieron demandar la introducción de más esclavos, el establecimiento del Reino Unido y

Francia en territorios del Caribe en los que se introdujo más inmigrantes de su población propia en comparación con España que introdujo más esclavos africanos que españoles en los territorios que conquistó, además de los diferentes patrones de migración en la región tras la abolición de la esclavitud. Entonces la prevalencia de hemoglobinopatías tanto en Latinoamérica como el Caribe, está definida por el factor racial en el origen geográfico de cada población (Knight et al., 2019; Sáenz et al., 1993).

Según la Real Academia Española una persona mestiza es la nacida de padre y madre de raza diferente, usado comúnmente para referirse a la mezcla de caucásicos con indígenas. En el presente trabajo se utilizará el término mestizo para referirse a personas con ascendencia mixta de la combinación de raza negra y caucásica, con el fin de no perpetuar términos tradicionalmente encontrados en la literatura científica que pueden resultar ofensivos para estas personas, o que tienen etimologías racistas (ejemplo: mulato).

La prevalencia de variantes de Hb (principalmente HbS y HbC) en población negra varía entre países. En Costa Rica se estima una prevalencia del 10,6% para estas hemoglobinopatías en personas afrodescendientes (Domínguez et al., 2013).

En Colombia se ha descrito un 7% de prevalencia de HbS y HbC en población afrodescendiente (Domínguez et al., 2013). Además, se reportó una incidencia de 5,6% para hemoglobinopatías a partir de estudios realizados en neonatos afrodescendientes (Alvear et al., 2012). En el país vecino de Venezuela se ha reportado en 9% para HbS y HbC en la población general. Sin embargo, un estudio realizado en venezolanos afrodescendientes demostró una prevalencia 40% mayor que otros grupos étnicos (Domínguez et al., 2013).

Ecuador tiene un fuerte componente afrodescendiente en su población, existen regiones del país en los que predomina la población negra como la región Ambuqui. En un estudio realizado en dicha región se evaluaron 114 individuos de los cuales se encontró que el 22% presentaba alguna hemoglobinopatía. Mientras que en población afrodescendiente de Perú se reporta un 8% de HbS y HbC (Domínguez et al., 2013).

En un estudio realizado en Bahía, Brasil, se pudo ver una relación directa en la frecuencia de variantes de la Hb entre la población estudiada y el grupo racial al que pertenecen. Las personas mestizas en el estudio presentaron una mayor prevalencia de hemoglobinopatías, seguidos por afrodescendientes y con una mucho menor prevalencia los caucásicos. Esto podría deberse a la alta tasa de entrecruzamientos raciales dados en la región con una alta influencia del

componente genético africano por la introducción de esclavos africanos a la región (Adorno et al., 2005). Se estima que entre los años 1492 y 1870 se forzó a 11.000.000 de africanos subsaharianos a emigrar a América como esclavos (Cesar et al., 2019).

La Organización Mundial de la Salud establece como endémico para hemoglobinopatías a cualquier país que presente una prevalencia mayor al 1% por lo que todos los países anteriormente mencionados son endémicos para hemoglobinopatías (Echeverry et al., 2016).

Si bien no se cuenta con información precisa sobre la prevalencia de hemoglobinopatías para todo Latinoamérica y el Caribe, estos desórdenes representan una carga creciente para los sistemas de salud a nivel global. Su alta frecuencia es reflejo de la selección natural en el caso de la HbS, la cual aporta a sus portadores propiedades de resistencia a la malaria. Otras causas de la alta prevalencia de hemoglobinopatías en Latinoamérica son: la transición epidemiológica de los países, en los que el tamizaje temprano y el tratamiento oportuno han aumentado la expectativa de vida para los pacientes con hemoglobinopatías en dichos países y por ende la prevalencia, la distribución que estos desórdenes presentan en las diferentes etnias así como el efecto fundador asociado a cada región (Williams & Weatherall, 2012). Es de suma importancia entender que la morbilidad, mortalidad y calidad de vida de pacientes con hemoglobinopatías va a depender de los valores de HbF que mantenga en las primeras etapas de la vida, pero en otras etapas se verán determinadas por el diagnóstico temprano, las condiciones sanitarias y la atención médica a la que el paciente pueda acceder (Alvear et al., 2012).

Los programas de tamizaje neonatal buscan detectar trastornos metabólicos, genéticos y del desarrollo en la población con el fin de disminuir la morbilidad y mortalidad asociada a estos, a través del diagnóstico y tratamiento temprano. Latinoamérica y el Caribe es una región muy diversa en aspectos geográficos, demográficos, étnicos, económicos y sociales, que van a repercutir en el servicio de salud que ofrece cada país, así como el tamizaje neonatal que se realiza. En Latinoamérica únicamente Costa Rica, Panamá, Uruguay y Brasil incluyen a las hemoglobinopatías dentro del tamizaje obligatorio a neonatos (Huttle et al., 2015; Borrajo, 2021). Mientras que países como Colombia, México y Venezuela ofrecen el tamizaje para hemoglobinopatías únicamente en algunas regiones del país. Por su parte, en República Dominicana las hemoglobinopatías se tamizan exclusivamente en niños nacidos en hospitales privados. Esto genera un gran vacío en la información disponible sobre hemoglobinopatías en la región (Therrell et al., 2015). Los territorios británicos y franceses de ultramar mantienen

sistemas de salud independientes a Inglaterra y Francia en los cuales aún no se incluye el tamizaje neonatal por hemoglobinopatías. Además, la cobertura de los programas de tamizaje neonatal en el Caribe se estima en 99% para Martinica y 98% en Jamaica y Guadalupe, por su parte países como Granada tamiza el 79% y Santa Lucía el 45% ya que no se cuenta con un programa de tamizaje establecido, únicamente con un programa piloto (Knight et al., 2019).

Para muchos países no se cuenta con información real de la prevalencia de hemoglobinopatías sino con datos obtenidos en estudios, en la mayoría de los casos con muestras pequeñas o exclusivamente en afrodescendientes. La información relacionada a las hemoglobinopatías en Latinoamérica y el Caribe aún es limitada (Williams & Weatherall, 2012).

## **1.1 Talasemias**

Las talasemias son trastornos cuantitativos en la síntesis de la Hb, en los que se da un desbalance en la producción de alguna de las cadenas que conforman la Hb. Las más comunes son las causadas por disminución o ausencia en la síntesis de cadenas  $\alpha$  ( $\alpha$ -talasemia) y cadenas  $\beta$  ( $\beta$ -talasemia). Estas se caracterizan por cursar como anemias hemolíticas hipocrómicas con eritrocitosis, dándose hemólisis aumentada dada la precipitación de las cadenas de Hb que se encuentren en exceso (las que no presentan ninguna mutación ni delección). Es importante considerar que la severidad del cuadro dependerá del fenotipo presentado, siendo leve o incluso imperceptible en pacientes portadores (Vives, 2001).

En esta sección se describirá el comportamiento epidemiológico de  $\alpha$ -talasemia y  $\beta$ -talasemia en Latinoamérica y el Caribe.

### **1.1.1 $\alpha$ -talasemia**

La  $\alpha$ -talasemia es uno de los desórdenes monogénicos más comunes en el mundo, estimándose que el 5% de la población es portadora de una mutación del gen  $\alpha$ . En varias zonas de China y el sudeste asiático se estima que el 40% de la población es portadora de una mutación  $\alpha$ -tal. Prevalece en regiones tropicales y subtropicales, coexistiendo en sitios que a su vez presentan una alta prevalencia de malaria dada la presión evolutiva ejercida por esta (Scheps et al., 2015). Las presentaciones más frecuentes de  $\alpha$ -talasemia en el mundo son  $-\alpha3.7$ ,  $-\alpha4.2$ ,  $--SEA$ ,  $--FIL$  y  $-THAI$ , siendo las delecciones los mecanismos más comunes (Old et al., 2014).



Los cuadros de  $\alpha$ -talasemia van a depender de la cantidad de alelos afectados, clasificándose en:

- Portador silencioso ( $-\alpha / \alpha \alpha$ ).
- Rasgo talasémico  $\alpha^0$  ( $--/\alpha \alpha$ ) o rasgo talasémico  $\alpha^+$  ( $-\alpha/- \alpha$ ).
- Enfermedad por HbH o hemoglobinopatía H ( $--/-\alpha$ ) caracterizada por una producción insuficiente de cadenas  $\alpha$  que conlleva la formación de tetrámeros de cadenas  $\beta$  que precipitan provocando hemólisis prematura del eritrocito. Esta patología genera anemia hemolítica microcítica hipocrómica de moderada a leve, acompañada por esplenomegalia, hepatomegalia, colelitiasis, retraso del crecimiento, disminución de la densidad ósea, así como los efectos asociados a la aplicación frecuente de terapias transfusionales. Los casos de enfermedad por HbH dados por alteraciones no delecionales como la mutación Constant Spring presentan cuadros más severos (Harteveld & Higgs, 2010).
- Hemoglobinopatía de Bart's ( $--/--$ ) causante del cuadro de *Hydrops fetalis* incompatible con la vida.

El tamizaje por  $\alpha$ -talasemia en México es escaso pero se ha encontrado como causa del 1% de las anemias hipocrómicas microcíticas en el país (Colunga et al., 2018). En un estudio retrospectivo realizado en 29.327 recién nacidos en hospitales privados PEMEX entre los años 2005 y 2017, se detectaron 26 casos de hemoglobinopatía de Bart's pero no se describieron casos de otras  $\alpha$ -talasemias (Navarrete et al., 2018).

La  $\alpha$ -talasemia en países latinoamericanos se ha reportado con mayor prevalencia en poblaciones afrodescendientes (Domínguez et al., 2013). En Costa Rica la  $\alpha^+$ -talasemia se ha descrito en población neonatal afrodescendiente con una prevalencia del 23% y del 3,9% para  $\alpha^0$ -talasemia, mientras que los casos de HbH son esporádicos y siempre se han presentado en individuos de ascendencia asiática (Sáenz & Rodríguez, 2006). En el año 2020 se describió el primer caso de una condición doble heterocigota de HbH /HbCS, en Costa Rica, se trata de dos hermanos con padres chinos heterocigotos para  $\alpha$ -talasemia presentándose la variante rara de hemoglobina Constant Spring (Calderón et al., 2020).

En los estudios realizados en Ecuador no se reportaron talasemias, por lo que es necesario evaluar a la población en búsqueda de estos trastornos (Domínguez et al., 2013).

En población afrodescendiente de Brasil se ha reportado en 20 a 25%, siendo en la mayoría de los casos pacientes heterocigotos (Adorno et al., 2005). En donantes de sangre en el año 2015, se obtuvo una prevalencia del 14,89% de heterocigotos para  $\alpha$ -talasemia y el programa de tamizaje neonatal ha indicado frecuencias que van desde 0,05% hasta 10%, siendo mayor en el sur del país (de Souza et al., 2015). Mientras que en Uruguay la prevalencia en afrodescendientes alcanza el 15,4% (Domínguez et al., 2013).

En 2002 se realizó un estudio en Argentina en que se tomaron 310 cordones umbilicales de manera aleatoria para la tipificación de  $\alpha$ -talasemia por la delección 3.7 kb, se encontró una prevalencia de 1,93% HbA $\alpha$ -talasemia y 0,32% homocigotos para  $\alpha$ -talasemia (Noguera et al., 2002).

No se encontraron más datos de prevalencia de  $\alpha$ -talasemia para Latinoamérica en la literatura consultada, mientras que los estudios de este trastorno son nulos en el Caribe. En el Cuadro II se recopila el estado de cuestión de la  $\alpha$ -talasemia en los países estudiados.

**Cuadro II.** Recopilación de las prevalencias de  $\alpha$ -talasemia en los países estudiados de Latinoamérica y el Caribe.

Subregión	País	Prevalencia (%)
Centroamérica y México	México	<0,01 <sup>(NE)</sup>
	Belice	-
	Guatemala	-
	El Salvador	-
	Honduras	-
	Nicaragua	-
	Costa Rica	26,9 <sup>(A, NE)</sup>
	Panamá	-
	Cuba*	-
	República Dominicana*	-
	Puerto Rico*	-
Sudamérica	Colombia	-
	Venezuela	-
	Guyana	-
	Surinam	-
	Guyana Francesa	-
	Ecuador	0 <sup>(N)</sup>
	Perú	-
	Brasil	20-25 <sup>(A, NE)</sup>
	Bolivia	-
	Paraguay	-
	Uruguay	15,4 <sup>(A)</sup>
	Chile	-
	Argentina	2,25 <sup>(NE, C)</sup>
Caribe	Bermuda	-
	Bahamas	-
	Islas Caimán	-
	Jamaica	-
	Haití	-
	Islas Vírgenes Británicas	-
	San Cristóbal y Nieves	-
	Antigua y Barbuda	-
	Guadalupe	-
	Dominica	-
	Martinica	-
	Santa Lucía	-
	Barbados	-
	San Vicente y las Granadinas	-
	Granada	-
	Trinidad y Tobago	-

(\*) Países incluidos en la subregión de Centroamérica y México por haber sido conquistados por España. (A) Estudio realizado en población afrodescendiente. (N) No se detectó en los estudios realizados en el país. (NE) Estudio realizado en neonatos. (C) Población principalmente caucásica. (-) No se encontraron valores de prevalencia en la bibliografía consultada.

### 1.1.2 $\beta$ -talasemia

De manera general se podría decir que cada población tiene su propio espectro de mutación de la  $\beta$ -globina. La  $\beta$ -talasemia tiene una alta prevalencia en el Mediterráneo, Medio Oriente, África, el sudeste de Asia e India (Colunga et al., 2018). Se considera que la  $\beta$ -talasemia fue introducida al continente americano por el contacto con europeos durante la colonia (Domínguez et al., 2013). En Latinoamérica se estima una prevalencia al nacimiento de 10:10000 (Martínez et al., 2022).

Las mutaciones puntuales son el principal mecanismo productor del defecto en las  $\beta$ -talasemias, muy rara vez siendo causadas por una delección. De manera general se categorizan en:

- $\beta^+$ -talasemias ( $\beta/\beta^{\text{tal}}$ ) llamadas talasemias menores, presentando una anemia ligera.
- $\beta^0$ -talasemias ( $\beta^{\text{tal}}/\beta^{\text{tal}}$ ) llamadas talasemias mayores o enfermedad de Cooley, siendo el cuadro más severo. Se presenta como anemia hemolítica severa, ictericia, hepatoesplenomegalia y manifestaciones acompañantes como diarrea y cuadros febriles recurrentes. Dada la ausencia de HbA, estos pacientes requieren de transfusiones sanguíneas frecuentes que acarrearán todos los daños asociados a la sobrecarga de hierro. En talasemias mayores se da una eritropoyesis extramedular por hipertrofia medular, dando lugar a la formación de masas tumorales que producen deformidades en huesos largos y cambios craneofaciales típicos de este trastorno. Cuando no se administra un tratamiento adecuado los pacientes muestran un importante retraso del crecimiento con escasa musculatura, úlceras maleolares, entre otras complicaciones. El único tratamiento curativo descrito en la actualidad es el trasplante de médula ósea (Galanello & Origa, 2010).
- Además, algunos casos heterocigotos que presentan mutaciones más severas pueden generar cuadros de talasemias intermedias, caracterizados por una presentación clínica intermedia entre la talasemia menor y mayor. Aunque también se han descrito casos de pacientes homocigotos que cursan con un cuadro de talasemia intermedia.

La prevalencia para talasemia en México se desconoce, pero no se considera infrecuente. Se han encontrado focos en la población mexicana en los que se observa una prevalencia de  $\beta$ -talasemia de hasta el 15% (Colunga et al., 2018).

Respecto a Centroamérica, en Nicaragua no se encuentran datos de prevalencia para la población general, pero algunos estudios describen la existencia de la enfermedad, por ejemplo: se encontraron 20 casos de  $\beta$ -talasemia en pacientes con anemias microcíticas hipocrómicas refractarias al tratamiento con hierro, al igual que en Panamá donde se describieron 19 casos de neonatos con  $\beta^+$ -talasemia en 2009 (Pernudy et al., 2018b; Cossio et al., 2011). Mientras que Costa Rica posee estimaciones de la prevalencia en la población general, concretamente se estima una prevalencia menor al 0,25% (Sáenz, 2005).

En Sudamérica, en Colombia se registra una frecuencia de 1,7% para  $\beta$ -talasemia (Echeverry et al., 2016). En Venezuela se han detectado bajas prevalencias de  $\beta$ -talasemia en población afrodescendiente (0,14%). En Uruguay se detectó  $\beta$ -talasemia en dos casos de pacientes HbS  $\beta$ -tal, mientras que en los estudios realizados en Ecuador no se encontraron casos de  $\beta$ -talasemias (Domínguez et al., 2013).

La  $\beta$ -talasemia es el principal desorden de la hemoglobina en Argentina, en donde estudios demostraron una prevalencia de 0,8% en donantes de sangre en Buenos Aires. Partiendo de esto se realizó un estudio en 8.738 pacientes de Bahía Blanca en quienes se estableció una prevalencia de 0,9% para  $\beta$ -talasemia demostrando una prevalencia similar a la obtenida anteriormente (Lazarte et al., 2014). En 8.715 muestras de adultos se estimó una prevalencia 0,03% para  $\beta^0$ -talasemia y de 0,8% de sospecha de  $\beta^+$ -talasemia, congruentes con lo previamente reportado (Rosenfeld et al., 2019).

Como sucedió en el caso de  $\alpha$ -talasemia para el Caribe, tampoco existen valores de prevalencia para  $\beta$ -talasemia en la literatura consultada. A continuación, se resume la información disponible para estos trastornos en la región.

**Cuadro III.** Recopilación de las prevalencias de  $\beta$ -talasemia en los países estudiados de Latinoamérica y el Caribe.

Subregión	País	Prevalencia (%)
Centroamérica y México	México	15 <sup>(F)</sup>
	Belice	-
	Guatemala	-
	El Salvador	-
	Honduras	-
	Nicaragua	-
	Costa Rica	<0,25 <sup>(A)</sup>
	Panamá	<0,01 <sup>(NE)</sup>
	Cuba*	-
	República Dominicana*	-
	Puerto Rico*	-
Sudamérica	Colombia	1,7 <sup>(NE)</sup>
	Venezuela	0,14 <sup>(A)</sup>
	Guyana	-
	Surinam	-
	Guyana Francesa	-
	Ecuador	0 <sup>(N)</sup>
	Perú	-
	Brasil	-
	Bolivia	-
	Paraguay	-
	Uruguay	-
	Chile	-
	Argentina	0,9 <sup>(W)</sup>
	Caribe	Bermuda
Bahamas		-
Islas Caimán		-
Jamaica		-
Haití		-
Islas Vírgenes Británicas		-
San Cristóbal y Nieves		-
Antigua y Barbuda		-
Guadalupe		-
Dominica		-
Martinica		-
Santa Lucía		-
Barbados		-
San Vicente y las Granadinas		-
Granada		-
Trinidad y Tobago		-

(\*) Países incluidos en la subregión de Centroamérica y México por haber sido conquistados por España. (A) Estudio realizado en población afrodescendiente. (N) No se detectó en los estudios realizados en el país. (NE) Estudio realizado en neonatos. (F) Detectada en focos poblaciones dentro del país, no se indica etnia. (W) Estudio realizado en adultos. (-) No se encontraron valores de prevalencia en la bibliografía consultada.

## 1.2 Hemoglobinopatías estructurales

En estas hemoglobinopatías la alteración genética presentada provoca un cambio cualitativo en la Hb, dando lugar a variaciones en la estructura primaria de una o varias subunidades del tetrámero de Hb. Las hemoglobinopatías estructurales más comunes a nivel mundial son: HbS, HbC, HbD y HbE; siendo la HbS causante de SCD y las consecuencias clínicas más severas, por lo que es la más estudiada en la región (Solís, 2019). Se debe considerar que expresiones heterocigotas de HbS como HbSE, HbSC y HbS  $\beta$ -talasemia, pueden generar enfermedad que se clasifica dentro de SCD (NIH, 2020). A continuación, se describe el comportamiento epidemiológico de estas variantes estructurales de Hb más comunes.

### 1.2.1 Hemoglobina C

Está causada por una mutación puntual en las cadenas  $\beta$  de la Hb ( $\beta^{6\text{Glu}\rightarrow\text{Lys}}$ ), esta mutación altera la estructura de la proteína y se caracteriza por cristalización de la Hb en el interior del eritrocito, provocando cuadros de anemia leve con destrucción eritrocitaria prematura. Esta variante de Hb es propia de etnias del oeste de África (Vives, 2001; NIH, 2020).

En México no se cuenta con datos estadísticos sobre HbC en población general, sin embargo, se encontraron 31 casos de HbC en hospitales privados de PEMEX (Navarrete et al., 2018).

En Costa Rica se han descrito diferencias en la frecuencia de HbC por provincias, dándose una mayor frecuencia en Limón (3,6%) por su alto componente afrodescendiente mientras que en Guanacaste se tiene un predominio de mestizos y una menor frecuencia de HbC (0.30%). Lo anterior podría explicarse por los movimientos migratorios al suponer que los migrantes que se asentaron en el pacífico provenían de zonas con baja prevalencia de HbC (Sáenz, 2005). Además, a través del tamizaje neonatal se encontraron 53 casos de HbC entre los 70.493 neonatos tamizados entre 2005 y 2006 (Abarca et al., 2008),

En el caso de Panamá se describió una prevalencia de 0,9% para HbAC en adolescentes y adultos jóvenes entre 13 y 21 años (Svarch, & Machín, 2020). Mientras que el programa de tamizaje neonatal reportó 89 casos de HbAC en los 8620 neonatos tamizados en 2009 (Cossio et al., 2011).

Por su parte, en Puerto Rico se presenta una prevalencia de HbC del 1 al 3%, pero no se indica la población estudiada (Adorno et al., 2005).

En Colombia no existen programas nacionales para el tamizaje de hemoglobinopatías, pero sí se colecta información en provincias con mayor población en riesgo de padecer hemoglobinopatías además de estudios realizados por el sector privado. En neonatos de Cali se reportó una prevalencia de 1% para HbAC. Por su parte, la población de Buenaventura está compuesta en un 92% por afrodescendientes y en ella se determinó una prevalencia de 5,8% para HbAC a partir del tamizaje de neonatos (Alvear et al., 2012).

El estudio de población negra en Ambuqui, Ecuador, reportó que únicamente el 1% de los tamizados presentaba HbC y otro realizado en Santo Domingo de los Tsachilas, reportó una prevalencia de HbC del 8,3% (Domínguez et al., 2013).

En Brasil la HbC es la variante estructural de la Hb más común y se encuentra en prevalencias del 2,2 al 5,2% (Adorno et al., 2005). En Mato Grosso do Sul se detectaron 201 casos de HbAC y 1 caso de HbC $\alpha$ -talasemia en 35.858 neonatos (Cândido et al., 2022).

Con los casos de Costa Rica, Colombia y Ecuador se demuestra que pueden existir variaciones de la prevalencia de esta hemoglobinopatía dentro de un mismo país, lo que deja en evidencia la necesidad del establecimiento de programas de tamizaje neonatal de completa cobertura (Domínguez et al., 2013).

En el caso de algunos países latinoamericanos como Honduras, Nicaragua, Perú, Cuba, República Dominicana, Venezuela y Surinam la información disponible se basa en estudios realizados entre 1981 y 1987 en muestras muy pequeñas de población afrodescendiente de dichos países como se observa en el Cuadro IV.

**Cuadro IV.** Prevalencia de HbC en población afrodescendiente para algunos países de Latinoamérica y el Caribe.

<b>País</b>	<b>Prevalencia (%)</b>
<b>Honduras</b>	1,2
<b>Nicaragua</b>	2,2
<b>Costa Rica</b>	2,3
<b>Cuba</b>	3,0
<b>República Dominicana</b>	1,1
<b>Venezuela</b>	0,9



<b>Surinam</b>	2,6
<b>Perú</b>	3,0
<b>Dominica</b>	1,2
<b>Barbados</b>	5,0

Modificado de Sáenz, G., Rodríguez, W. & Chaves, M. (1993). Variantes estructurales de la hemoglobina en Iberoamérica. Revista De Biología Tropical, 41(3<sup>a</sup>), 393-403. <https://revistas.ucr.ac.cr/index.php/rbt/article/view/23384>

En el Cuadro V se muestra un compendio de la prevalencia para HbAC y HbC en algunos países de Latinoamérica y el Caribe obtenidos a través de los diferentes programas de tamizaje neonatal establecidos. En el Caribe se han realizado diversos estudios en torno a HbC, en un estudio elaborado por la CAREST (Caribbean Association for Researchs in Sickle Cell Disease and Thalasemias) se recopilaron los datos obtenidos mediante los programas tamizaje neonatal de los países que forman parte de la organización, siendo en algunos casos como Haití, Granada y Santa Lucía planes piloto de reciente incorporación (Knight et al., 2019).

**Cuadro V.** Prevalencias de hemoglobina C obtenidas a través del tamizaje de neonatos en países de Latinoamérica y el Caribe.

<b>País</b>	<b>Prevalencia (%)</b>	
	<b>HbAC</b>	<b>HbCC</b>
<b>Costa Rica</b>	<0,01	-
<b>Panamá</b>	0,01	-
<b>Guyana Francesa</b>	2,43	-
<b>Jamaica</b>	3,66	0,09
<b>Haití</b>	2,5	-
<b>Guadalupe</b>	2,45	0,02
<b>Martinica</b>	3,02	0,04
<b>Santa Lucía</b>	2,08	0,10
<b>Granada</b>	3,29	0,05
<b>Trinidad y Tobago</b>	3,86	0,07

\* Brasil y Uruguay también incluyen a las hemoglobinopatías en su Programa de Tamizaje Neonatal pero estos datos no se han hecho públicos, en el caso de Brasil no se encontraron referencias en español o inglés sobre el tamizaje en para el país en su totalidad.

Se han realizado diferentes estudios en población haitiana, en migrantes en Estados Unidos y en Haití propiamente, pero siempre tomando una muy pequeña muestra de la población. Por ello en el año 2012 se realizó un estudio en un total de 2.258 neonatos en un hospital pediátrico de Haití, a partir de los cuales se determinó una prevalencia de 2,5% para HbC y 0,13% para HbSC (Arty et al., 2012).

El sistema de tamizaje neonatal de Jamaica reportó una prevalencia de 3,66% para HbAC y 0,09% para HbC en el periodo de 2016-2017 (Knight et al., 2019). Adicionalmente se realizó un estudio en 121.306 muestras de neonatos, a partir del cual se detectó una prevalencia de 3,7% para HbAC, 0,03% para HbC, 0,02% para HbC $\beta$ +talasemia y 0,002% para HbC $\beta$ 0-talasemia, consistente con lo reportado previamente por el programa de tamizaje neonatal (Serjeant et al., 2022a). Se considera que la población jamaicana es descendiente de africanos centro-occidentales, provenientes de países como Ghana, Alto Volta, Liberia, Sierra Leona, Costa de Marfil, Togo, Benin y el oeste de Nigeria, que se caracterizan por una alta prevalencia de HbC (Sáenz, 2005). Trinidad y Tobago presenta al igual que Jamaica una alta prevalencia de HbAC y HbC que podría deberse a la misma razón.

En San Vicente y las Granadinas se introdujo un plan piloto para el tamizaje neonatal, se estima una prevalencia del 15,27% para portadores HbAS y HbAC pero no se tiene más información al respecto (Knight et al., 2019).

Para otros países caribeños como Barbados y Dominica, se cuenta con datos recopilados en población afrodescendiente entre 1981 y 1987 que podrían no reflejar la realidad actual del país (Ver Cuadro IV).

En el cuadro VI se recopilan los valores de prevalencia para HbAC y HbC encontrado en la literatura consultada para los países en estudio.

Cuadro VI. Recopilación de las prevalencias de HbC en los países estudiados de Latinoamérica y el Caribe.

Subregión	País	Prevalencia (%)
Centroamérica y México	México	<0,01 <sup>(NE)</sup>
	Belice	-
	Guatemala	-
	El Salvador	-
	Honduras	1,2 <sup>(A)</sup>
	Nicaragua	2,2 <sup>(A)</sup>
	Costa Rica	<0,01 <sup>(PTN)</sup>
	Panamá	0,9 <sup>(T)</sup>
	Cuba*	3,0 <sup>(A)</sup>
	República Dominicana*	-
	Puerto Rico	1,0 - 3,0
Sudamérica	Colombia	5,8 <sup>(NE, A*)</sup>
	Venezuela	0,9 <sup>(A)</sup>
	Guyana	-
	Surinam	2,6 <sup>(A)</sup>
	Guyana Francesa	2,43 <sup>(PTN)</sup>
	Ecuador	8,3 <sup>(A, W)</sup>
	Perú	3,0 <sup>(A)</sup>
	Brasil	2,2 - 5,2 <sup>(NE)</sup>
	Bolivia	-
	Paraguay	-
	Uruguay	-
	Chile	-
	Argentina	-
	Caribe	Bermuda
Bahamas		-
Islas Caimán		-
Jamaica		3,75 <sup>(PTN)</sup>
Haití		2,5 <sup>(PTN)</sup>
Islas Vírgenes Británicas		-
San Cristóbal y Nieves		-
Antigua y Barbuda		-
Guadalupe		2,47 <sup>(PTN)</sup>
Dominica		1,2 <sup>(A)</sup>
Martinica		3,06 <sup>(PTN)</sup>
Santa Lucía		2,18 <sup>(PTN)</sup>
Barbados		5,0 <sup>(A)</sup>
San Vicente y las Granadinas		-
Granada		3,34 <sup>(PTN)</sup>
Trinidad y Tobago	3,93 <sup>(PTN)</sup>	

(\*) Países incluidos en la subregión de Centroamérica y México por haber sido conquistados por España. (A) Estudio realizado en población afrodescendiente. (A\*) En población caracterizada por un predominio de etnias afrodescendientes (NE) Estudio realizado en neonatos. (W) Estudio realizado en adultos. (T) Estudio realizado en

adolescentes y adultos jóvenes. (PTN) Dato obtenido mediante el Programa de Tamizaje Neonatal. (-) No se encontraron valores de prevalencia en la bibliografía consultada.

### 1.2.2 Hemoglobina D

La HbD Punjab, a veces llamada Los Angeles, está dada por una mutación puntual en las cadenas de  $\beta$ -globina ( $\beta^{121\text{Glu}\rightarrow\text{Gln}}$ ). No presenta manifestaciones clínicas en estado heterocigoto, aunque en homocigotos se podría presentar una anemia discreta. Esta variante se asocia a etnias del Medio Oriente, siendo muy prevalente en India e Irán (Soler & Forrellat, 2020; Vives, 2001; Abarca et al., 2008). Los estudios en torno a HbD en la región son limitados.

La información sobre HbD en México es limitada, en el estudio de PEMEX se encontraron 22 casos de HbD en un total de 29.327 neonatos evaluados (Navarrete et al., 2018).

En neonatos de Costa Rica se encontraron 25 casos de HbD entre 70.943 individuos analizados en el estudio de Abarca et al. (2008). Es importante contrastar el caso de Costa Rica con México, donde utilizando una muestra mucho más pequeña se encontró una cantidad similar de casos de HbD, por lo que se podría inferir una prevalencia mayor en la población general de México (Navarrete et al., 2018).

Por su parte en Panamá en el año 2009 se encontró un único caso de HbD en el tamizaje neonatal pero no se han publicado los resultados de tamizaje neonatal para años posteriores al 2009 (Cossio et al., 2011).

Se ha reportado una prevalencia de 0,02% para HbD en neonatos de Cali, Colombia. Por su parte, en neonatos afrodescendientes de Buenaventura, se encontró un único caso de HbD (Alvear et al., 2012). En un estudio realizado en Mato Grosso do Sul, Brasil, se detectaron 4 casos de HbD a través del programa de tamizaje neonatal (Cândido et al., 2022).

No se encontraron HbD en la población haitiana evaluada (Arty et al., 2012). Además, en la literatura consultada no se encontraron descripciones de HbD para otros países caribeños.

A continuación, se presenta la información obtenida sobre HbD en los países estudiados a través de la literatura consultada.

**Cuadro VII.** Recopilación de las prevalencias de HbD en los países estudiados de Latinoamérica y el Caribe.

<b>Subregión</b>	<b>País</b>	<b>Prevalencia (%)</b>
<b>Centroamérica y México</b>	México	<0,01 <sup>(NE)</sup>
	Belice	-
	Guatemala	-
	El Salvador	-
	Honduras	-
	Nicaragua	-
	Costa Rica	<0,01 <sup>(PTN)</sup>
	Panamá	<0,01 <sup>(PTN)</sup>
	Cuba*	-
	República Dominicana*	-
	Puerto Rico*	-
<b>Sudamérica</b>	Colombia	0,02 <sup>(NE)</sup>
	Venezuela	-
	Guyana	-
	Surinam	-
	Guyana Francesa	-
	Ecuador	-
	Perú	-
	Brasil	-
	Bolivia	-
	Paraguay	-
	Uruguay	-
	Chile	-
	Argentina	-
	<b>Caribe</b>	Bermuda
Bahamas		-
Islas Caimán		-
Jamaica		-
Haití		0 <sup>(N)</sup>
Islas Vírgenes Británicas		-
San Cristóbal y Nieves		-
Antigua y Barbuda		-
Guadalupe		-
Dominica		-
Martinica		-
Santa Lucía		-
Barbados		-
San Vicente y las Granadinas		-
Granada		-
Trinidad y Tobago		-

(\*) Países incluidos en la subregión de Centroamérica y México por haber sido conquistados por España. (NE) Estudio realizado en neonatos. (N) No se detectó en los estudios realizados en el país. (PTN) Dato obtenido mediante el Programa de Tamizaje Neonatal. (-) No se encontraron valores en la bibliografía consultada.

### 1.2.3 Hemoglobina E

La HbE está dada por una mutación puntual en las cadenas  $\beta$  de la Hb ( $\beta^{26\text{Glu}\rightarrow\text{Lys}}$ ), considerándose una hemoglobinopatía estructural talasémica ya que además del defecto estructural se produce una disminución en la producción de cadenas de globina. Aunque se estima que en el mundo existen unos 30 millones de portadores de HbE, en el sudeste asiático puede llegar a afectar a más del 50% de la población (Vives, 2001; Morales, 2010). Nuevamente, al tratarse de una hemoglobinopatía que generalmente cursa de forma benigna, no ha sido muy estudiada en la región.

En el caso de México, únicamente se han reportado 3 casos de HbE en la literatura, tratándose del estudio de PEMEX (Navarrete et al., 2018).

En Ambuqui, Ecuador, el 4,4% de los individuos analizados presentaron HbE. Aunque esta presenta una mayor frecuencia en poblaciones del sudeste asiático, se ha reportado antes en población afrodescendiente de otros países de la región como lo son México, Surinam, Brasil, Jamaica y Costa Rica (Domínguez et al., 2013).

En el estudio realizado en neonatos haitianos no se encontró HbE en la población evaluada (Arty et al., 2012), siendo esta la única información referente a HbE para los países del Caribe.

En el siguiente cuadro se recopila la información consultada para HbE en Latinoamérica y el Caribe.

**Cuadro VIII.** Recopilación de las prevalencias de HbE en los países estudiados de Latinoamérica y el Caribe.

<b>Subregión</b>	<b>País</b>	<b>Prevalencia (%)</b>
<b>Centroamérica y México</b>	México	<0,01 <sup>(NE)</sup>
	Belice	-
	Guatemala	-
	El Salvador	-
	Honduras	-
	Nicaragua	-
	Costa Rica	-
	Panamá	-
	Cuba*	-
	República Dominicana*	-
	Puerto Rico*	-
<b>Sudamérica</b>	Colombia	-
	Venezuela	-
	Guyana	-
	Surinam	-
	Guyana Francesa	-
	Ecuador	4,4 <sup>(A, W)</sup>
	Perú	-
	Brasil	-
	Bolivia	-
	Paraguay	-
	Uruguay	-
	Chile	-
	Argentina	-
<b>Caribe</b>	Bermuda	-
	Bahamas	-
	Islas Caimán	-
	Jamaica	-
	Haití	-
	Islas Vírgenes Británicas	-
	San Cristóbal y Nieves	-
	Antigua y Barbuda	-
	Guadalupe	-
	Dominica	-
	Martinica	-
	Santa Lucía	-
	Barbados	-
	San Vicente y las Granadinas	-
	Granada	-
Trinidad y Tobago	-	

(\*) Países incluidos en la subregión de Centroamérica y México por haber sido conquistados por España. (A) Estudio realizado en población afrodescendiente. (NE) Estudio realizado en neonatos. (W) Estudio realizado en adultos. (-) No se encontraron valores de prevalencia en la bibliografía consultada.

### 1.2.4 Hemoglobina S

SCD es una enfermedad autosómica recesiva causada por una mutación puntual en las cadenas  $\beta$  de la Hb ( $\beta^{6\text{Glu}\rightarrow\text{Val}}$ ), esta mutación altera la estructura de la proteína que a su vez provoca cambios en la forma y elasticidad de los glóbulos rojos, lo cual lleva a serias complicaciones. La SCD lleva a muerte temprana en la niñez o más tardía por fallo multisistémico, asociado principalmente a daño cerebral, esquelético, cardíaco, pulmonar o renal cuando no existe un tratamiento oportuno. En América latina se ha reportado HbS como una variable de Hb común principalmente en población afrodescendiente. (Gluckman, 2013; Domínguez et al., 2013).

Se ha identificado la HbS como un factor protector ante la infección de malaria, tanto en los portadores (heterocigotos) como los pacientes con SCD (homocigotos), en ambos casos la persona aún podría infectarse con *Plasmodium*, pero existe vasta evidencia que en individuos heterocigotos se tiene un mejor pronóstico en el 80-95% de los casos. La alta prevalencia de malaria en el continente africano ha provocado la perpetuación del gen de HbS. Además, otras hemoglobinopatías como HbC, HbE, talasemias y la persistencia de HbF, se han asociado como factor protector en casos de malaria severa. América se considera fue una región libre de malaria previo al arribo de los colonos y sus esclavos africanos. Sin embargo, para el siglo XVIII, la malaria ya se encontraba altamente distribuida en el trópico americano y el Caribe. Si bien hay un predominio de SCD en África, también se tiene una alta prevalencia en países como Brasil y las islas del Caribe (Kachur, 2022).

En un estudio epidemiológico de SCD en Latinoamérica y Estados Unidos llevado a cabo en 2015, se vio una alta influencia africana en Brasil, Cuba, Panamá y República Dominicana, y fue considerablemente baja en la población estudiada de Venezuela, Honduras y Costa Rica (Huttle et al., 2015). Se realizaron estimaciones de prevalencia para HbSS y HbAS en neonatos de varios países de Latinoamérica utilizando como herramientas los datos recopilados por el Proyecto Atlas de Malaria (Malaria Atlas Project), que registra la cantidad de personas con HbS en cada país del mundo, y el número de nacimientos de cada país. De esta manera se realizaron proyecciones que estiman habrán más de 100 nacimientos con HbS al año en Brasil, México, Guatemala, Nicaragua, Panamá, Colombia, Venezuela y República Dominicana. La prevalencia estimada de HbSS y HbAS para Panamá ( $\approx 9\%$ ) es muy alta en comparación con los otros países contemplados en el estudio (aproximada al 2% en los casos de Guatemala y Colombia, cercana al 3% en los casos de Brasil y Venezuela, y aproximada al 5% en el caso



de Nicaragua y República Dominicana), pero en general se mantiene un comportamiento esperado por la influencia africana en estos países.

En el estudio de PEMEX en México se encontraron 841 casos de HbAS y 1 caso de HbS $\beta$ -talasemia, pero no se hallaron pacientes homocigotos para HbS (Navarrete et al., 2018). Se describe la presencia de SCD en menos del 1% de la población mestiza mexicana y hasta un 14% en las costas. En un estudio realizado en 3.660 individuos habitantes de Puebla se encontró una prevalencia de 4,04% para HbAS y un 2,8% para HbSS (Svarch, & Machín, 2020).

En Honduras existen dos grupos étnicos de ascendencia africana: la comunidad anglosajona (1% de la población) y la comunidad Garífuna (3,8% de la población). Los garífunas son producto del entrecruzamiento entre individuos africanos (principalmente nigerianos) y aborígenes arahuacos. En un estudio realizado en Criboya, principal pueblo garífuna, se analizaron 202 individuos a partir de los cuales se determinó una prevalencia de 23,64% para HbAS mientras que no se detectó ningún individuo homocigoto para HbS (Erazo et al., 2015). Otros estudios posteriores han descrito una prevalencia de HbS del 25% en población afrodescendiente hondureña, congruente con lo anterior (Svarch, & Machín, 2020).

Nicaragua carece de programa de tamizaje neonatal para hemoglobinopatías por lo que la prevalencia de estas es desconocida. En esfuerzos por conocer la frecuencia de las hemoglobinopatías en el país, en especial SCD, la Universidad Autónoma de Nicaragua ha puesto a disposición un laboratorio para el análisis de hemoglobina. Se realizó un estudio con 450 muestras de sangre de adultos sanos, de los cuales se obtuvo que el 4,6% padecían SCD mientras que los demás no presentaron anormalidades (Pernudy et al., 2018<sup>a</sup>). Lo anterior concuerda con lo estimado por Huttel et al. (2015).

Estudios en Costa Rica han reportado una prevalencia de 8,2% para HbAS en la provincia de Limón (Erazo et al., 2015). En Guanacaste, se detectó un 7,5% de HbAS y un solo caso de HbSS en 1966, cuando se comenzaron a estudiar estos trastornos en el país. En 2019 se encontraron 162 casos de HbAS entre los 2775 guanacastecos analizados (Solís, 2019). Según el programa de tamizaje nacional se encontraron 765 casos de HbAS, 5 casos de HbSS y un caso de HbSC en la población neonatal tamizada entre 2005 y 2006 (Abarca et al., 2008).

En Panamá se determinó una incidencia de HbAS del 7,72% (Svarch, & Machín, 2020). Según el tamizaje neonatal se presentaron prevalencias de 0,06% para HbS para el 2009 (Cossio et

al., 2011). Mientras que en Cuba se tiene una prevalencia de 3% a 7% de HbAS en población general, que se eleva hasta 13,25% en la población afrodescendiente (Erazo et al., 2015).

Dada la limitada información entorno a las hemoglobinopatías en Colombia, se realizó un nuevo estudio piloto en neonatos de Cali, en el que se analizaron 1.729 muestras de cordón umbilical a partir de los cuales se determinó una prevalencia de 4,5% para HbAS y 0,1% para HbSC. Mientras que en población afrodescendiente de Buenaventura, se obtuvo una prevalencia de 4,8% para HbAS (Alvear et al., 2012). Además, se registra una prevalencia de 2% para HbS $\beta$ -talasemia. En Colombia se han realizado varios estudios independientes sobre hemoglobinopatías en Cartagena, Buenaventura, Cali, San Andrés y Providencia por su alto porcentaje de población afrodescendiente, pero al no existir un programa de tamizaje neonatal no existen estadísticas nacionales sobre los desórdenes de la hemoglobina. Por esta razón entre los años 2000 y 2014 se estudiaron a 27.869 neonatos con el fin de establecer prevalencias de hemoglobinopatías que abarcara a la población general y no hicieran distinción de raza. La prevalencia de hemoglobinopatías fue de 1,3%, encontrándose una prevalencia de HbS de 0,88% (Echeverry et al., 2016). Aunque en algunas zonas de Colombia se han reportado prevalencias de 11 al 12% en población afrodescendiente (Roldán et al., 2020).

En un estudio piloto sobre SCD en Guyana se analizaron 2039 muestras de las cuales 8,4% presentaron HbAS y 0,3% SCD, al ser un plan piloto se consideró una muestra pequeña y no se incluyó neonatos de las zonas rurales en donde hay mayor población de afrocaribeños por lo que no se puede inferir la prevalencia para el país (Alladin et al, 2022). La prevalencia de HbS heterocigota en población afrodescendiente se ha reportado en 5% Perú y 19,1% en Venezuela. Por otro lado, el estudio de población negra en Ambuqui, Ecuador, reportó que el 22% de los tamizados presentaba HbS (Domínguez et al., 2013).

A través del plan piloto para pesquisa de hemoglobinopatías en Uruguay se analizaron 103.476 muestras entre 2013-2014 y se encontró una prevalencia total de hemoglobinopatías del 0,6%, siendo la de mayor importancia la HbS con una prevalencia del 0,45%, en ese periodo se detectaron únicamente 3 casos de SCD (Audicio et al, 2017).

Actualmente la prevalencia de HbAS en la población general de Brasil es del 2%. Se debe considerar que la prevalencia de HbS es mayor en regiones del norte y noreste de Brasil, en donde se observa una fuerte predominancia de población afrodescendiente que eleva la prevalencia de HbS a 6-10%, mientras que en las regiones del sur se estima una prevalencia de

2-3%. Estudios sugieren la existencia de más de 2 millones de portadores de HbS en Brasil, más de 30.000 individuos con SCD y además se estima un total de 700 a 1.000 casos nuevos de SCD cada año, siendo este el desorden genético más común en el país (Cesar et al., 2019). De acuerdo con los datos reportados por el programa de tamizaje neonatal de Brasil se tiene una incidencia de 1:17 (portador HbAS : nacimientos sanos) en Bahía, al norte del país que tiene un alto porcentaje de población afrodescendiente en contraste a la incidencia de 1:65 en Rio Grande do Sul y Santa Catarina en el sur donde su población está principalmente compuesta de caucásicos (Rosenfeld et al., 2019). Además, en un estudio realizado en 2014, en niños y adolescentes de 2 a 16 años diagnosticados previamente con SCD (n=773) se describió una prevalencia de 1,3% para HbS $\beta$ 0-talasemia (Saraf et al., 2014). En Mato Grosso do Sul, se estima una prevalencia de HbS es de 1:4145 nacimientos según el programa de tamizaje neonatal entre los años 2011 y 2015 (Pompeo et al., 2022). En esta misma región se detectaron 693 casos de HbAS, 9 de HbSS, 5 de HbSC y 17 de HbS $\alpha$ -talasemia en 35.858 neonatos detectados a través del programa de tamizaje neonatal (Cândido et al., 2022).

Un estudio retrospectivo realizado en población pediátrica en Chile entre 2008 y 2018, reportó 16 pacientes con SCD y 2 portadores heterocigotos (Greppi et al., 2022). En el caso de otros países Latinoamericanos como Belice, Guatemala, República Dominicana, Puerto Rico y Surinam, únicamente se encontró información muy antigua y limitada a población afrodescendiente que podría no ser representativa en la actualidad (ver Cuadro IX).

**Cuadro IX.** Prevalencia de HbS en población afrodescendiente para algunos países de Latinoamérica y el Caribe.

<b>País</b>	<b>Prevalencia (%)</b>
<b>Belice</b>	22,7
<b>Guatemala</b>	18,3
<b>Costa Rica</b>	8,1
<b>República Dominicana</b>	7,0
<b>Puerto Rico</b>	7,1
<b>Surinam</b>	17,1
<b>Dominica</b>	13,1
<b>Barbados</b>	7,0
<b>San Vicente y Granadinas</b>	8,7

Modificado de Sáenz, G., Rodríguez, W. & Chaves, M. (1993). Variantes estructurales de la hemoglobina en Iberoamérica. Revista De Biología Tropical, 41(3A), 393-403. <https://revistas.ucr.ac.cr/index.php/rbt/article/view/23384>

Los programas de tamizaje neonatal establecidos en los países de la región, tanto formales como piloto, dan una principal importancia a la búsqueda de HbS en la población. En el cuadro X se resumen los valores de prevalencia para este trastorno obtenidos mediante el tamizaje neonatal.

**Cuadro X.** Prevalencia de hemoglobina S obtenidos a través del tamizaje de neonatos en algunos países de Latinoamérica y el Caribe.

País	Prevalencia (%)		
	HbAS	HbSS	HbSC
Costa Rica	0,01	<0,01	<0,01
Panamá	0,05	<0,01	<0,01
Uruguay	0,45	<0,01	-
Guyana Francesa	7,66	0,25	0,16
Jamaica	9,94	0,41	0,23
Haití	10,9	0,44	0,13
Guadalupe	7,92	0,17	0,13
Martinica	7,07	0,15	0,10
Santa Lucía	11,76	0,15	0,25
Granada	9,56	0,52	0,10
Trinidad y Tobago	9,32	0,38	0,19

\*Brasil también incluyen a las hemoglobinopatías en su Programa de Tamizaje Neonatal pero no se encontraron referencias en español o inglés sobre el tamizaje que reflejaran la estadística a nivel nacional.

En el Cuadro X se pueden observar las prevalencias para HbAS y HbS en algunos países del Caribe recopilados por la CAREST a través de los programas de tamizaje neonatal, incluyendo los territorios de ultramar franceses. Si bien en Santa Lucía se presenta una prevalencia de HbAS considerablemente mayor que los otros países caribeños, es en Granada donde se tiene la mayor prevalencia de SCD (Knight et al., 2019),

En neonatos haitianos, a través del plan piloto de tamizaje neonatal, se determinó una prevalencia de 10,9% para HbAS, 0,44% para HbSS y 0,13% para HbSC. Lo que indica que 1 de cada 173 neonatos haitianos presentarían variantes HbSC o HbSS, lo cual es sumamente preocupante pues se estima que el 78% de los haitianos nacen fuera de los hospitales, dificultando aún más el tamizaje (Arty et al., 2012).

En el 2022 se determinó una prevalencia de 9,8% para HbAS en neonatos de Jamaica, mientras que solo 0,27% para HbS, resultados similares a los reportados previamente por el programa de tamizaje neonatal (Ver Cuadro IV). Además, se obtuvo una prevalencia de 0,06% para HbS $\beta^+$ -talasemia y 0,01% para HbS $\beta^0$ -talasemia (Serjeant et al., 2022a).

Para países como Dominica y Barbados, únicamente se encontró información muy antigua y limitada a población afrodescendiente (ver Cuadro IX). Sin embargo, en Barbados se realizó un estudio en 48 pacientes HbSS previamente diagnosticados comparando las manifestaciones clínicas presentadas con las reportadas en Jamaica para evidenciar la carga en morbilidad y mortalidad que representan la SCD en el sistema de salud, así como la necesidad de establecer un sistema de tamizaje que permita conocer estadísticas reales de las prevalencias de esta y otras hemoglobinopatías (Quimby et al., 2014). Además, un estudio retrospectivo siguió la evolución de 59 pacientes con SCD que fueron admitidos 220 veces entre 2009 y 2014, demostrando que las admisiones hospitalarias relacionadas a SCD han aumentado en los últimos 20 años (Grannum & Lashley, 2018).

Por su parte, en San Vicente y las Granadinas, se puso a prueba un plan piloto para el diagnóstico neonatal de SCD en el año 2015, a partir de 1147 muestras analizadas se encontraron 123 pacientes con HbAS, 2 pacientes HbSC y un paciente HbSS (Williams et al., 2017a). En un estudio retrospectivo previo se sugirió una prevalencia de SCD de 1:172 nacimientos entre los años 2006 y 2007 (Williams et al., 2017b).

La HbS es la hemoglobinopatía más estudiada en Latinoamérica y el Caribe por la importante influencia africana ejercida en las poblaciones de la región. En el cuadro XI se recopila el estado de la cuestión para este trastorno.

**Cuadro XI.** Recopilación de las prevalencias de HbS en los países estudiados de Latinoamérica y el Caribe.

<b>Subregión</b>	<b>País</b>	<b>Prevalencia (%)</b>
<b>Centroamérica y México</b>	México	0,03 <sup>(NE)</sup>
	Belice	22,7 <sup>(A)</sup>
	Guatemala	18,9 <sup>(A)</sup>
	El Salvador	-
	Honduras	25,0 <sup>(A)</sup>
	Nicaragua	4,6 <sup>(W)</sup>
	Costa Rica	0,01 <sup>(PTN)</sup>
	Panamá	0,05 <sup>(PTN)</sup>
	Cuba*	13,25 <sup>(A)</sup>
	República Dominicana*	7,0 <sup>(A)</sup>
	Puerto Rico*	7,1 <sup>(A)</sup>
<b>Sudamérica</b>	Colombia	0,88 <sup>(NE)</sup>
	Venezuela	19,1 <sup>(A)</sup>
	Guyana	8,7 <sup>(NE)</sup>
	Surinam	17,1 <sup>(A)</sup>
	Guyana Francesa	8,07 <sup>(PTN)</sup>
	Ecuador	22,0 <sup>(A, W)</sup>
	Perú	5,0 <sup>(A)</sup>
	Brasil	6,0 - 10,0 <sup>(A)</sup>
	Bolivia	-
	Paraguay	-
	Uruguay	0,45 <sup>(PTN)</sup>
	Chile	-
	Argentina	-
<b>Caribe</b>	Bermuda	22,7 <sup>(A)</sup>
	Bahamas	-
	Islas Caimán	-
	Jamaica	10,58 <sup>(PTN)</sup>
	Haití	11,47 <sup>(PTN)</sup>
	Islas Vírgenes Británicas	-
	San Cristóbal y Nieves	-
	Antigua y Barbuda	-
	Guadalupe	8,22 <sup>(PTN)</sup>
	Dominica	13,10 <sup>(A)</sup>
	Martinica	7,32 <sup>(PTN)</sup>
	Santa Lucía	12,16 <sup>(PTN)</sup>
	Barbados	7,0 <sup>(A)</sup>
	San Vicente y las Granadinas	8,7 <sup>(A)</sup>
	Granada	10,18 <sup>(PTN)</sup>
Trinidad y Tobago	9,89 <sup>(PTN)</sup>	

(\*) Países incluidos en la subregión de Centroamérica y México por haber sido conquistados por España. (A) Estudio realizado en población afrodescendiente. (NE) Estudio realizado en neonatos. (W) Estudio realizado en adultos. (PTN) Dato obtenido mediante el Programa de Tamizaje Neonatal. (-) No se encontraron valores de prevalencia en la bibliografía consultada.

## Capítulo II: Métodos diagnósticos de hemoglobinopatías en Latinoamérica y el Caribe

El diagnóstico de una hemoglobinopatía debería ser el resultado del estudio integral de la presentación e historia clínica del paciente, los antecedentes familiares y el origen étnico, además de las pruebas de laboratorio. Para poder realizar un diagnóstico formal de hemoglobinopatía se deben realizar estudios clínicos, pruebas de laboratorio y estudios familiares (Erramouspe & Eandi, 2017).

Las técnicas empleadas para el diagnóstico de hemoglobinopatías son muy diversas, abarcan desde técnicas sencillas sin requerimientos técnicos avanzados, hasta otras complejas que implican el análisis genético como es el caso de las técnicas moleculares. Existen diferentes metodologías mediante las cuales se puede detectar las hemoglobinopatías y diagnosticarlas, dichas técnicas pueden categorizarse según el aporte generen en el diagnóstico:

- Técnicas básicas: se podrían considerar pruebas de rutina del laboratorio que pueden dirigir el curso del diagnóstico hacia una hemoglobinopatía. Este tipo de pruebas no aseguran la presencia de hemoglobinopatías, pero brindan información valiosa que permite determinar el curso a seguir en el estudio de estos trastornos.
- Técnicas complementarias: este grupo de pruebas se realiza con el fin de confirmar el caso o realizar diagnóstico diferencial cuando los resultados de las técnicas básicas sugieren la presencia de una hemoglobinopatía. Este tipo de técnicas son las utilizadas en los programas de tamizaje neonatal.
- Técnicas confirmatorias: se trata de técnicas que implican el estudio genético del paciente, se recurre a este tipo de técnicas cuando no se puede confirmar el diagnóstico por ninguna técnica complementaria o se requiere información adicional sobre el cuadro que se presenta. El diagnóstico molecular se reserva para el diagnóstico de  $\alpha$ -talasemia, para cuadros con genotipos complejos, estudios prenatales o epidemiológicos (Erramouspe & Eandi, 2017).

A continuación, se describen las principales técnicas utilizadas en el diagnóstico de hemoglobinopatías en la región.

### 2.1 Técnicas básicas

En todos los países de Latinoamérica y el Caribe se cuenta con la tecnología para realizar estas pruebas básicas.

### 2.1.1 Hemograma

El hemograma es quizás la prueba más comúnmente realizada por los laboratorios clínicos y aporta información valiosa sobre el estado de salud del paciente. Los valores hematimétricos permiten levantar una sospecha de hemoglobinopatía cuando se encuentra presencia de anemia, hemoglobina corpuscular media (HCM) disminuida, alteraciones en el hematocrito, volúmenes corpusculares medios (VCM) disminuidos y distribuciones del tamaño eritrocitario (RDW-SD) aumentadas indicando la presencia de anisocitosis (Erramouspe & Eandi, 2017). Estas alteraciones van a depender de la hemoglobinopatía que se presente y su genotipo, si se trata de portadores podrían encontrarse valores normales o ligeramente alterados, mientras que en casos más severos como en hemoglobinopatía de Bart's ( $\alpha^+$ -talasemia) o  $\beta^0$ -talasemia la anemia es severa y los cambios en los valores hematimétricos son mucho más marcados.

En el caso de talasemias se va a presentar principalmente un aumento en el conteo total de glóbulos rojos, que la diferencia de otras anemias microcíticas. Se puede encontrar un descenso en el hematocrito y hemoglobina, acompañado por marcado descenso de VCM (<80 fL) y HCM (<27 pg) en casos de  $\alpha$ -talasemia. Mientras que en casos de  $\beta$ -talasemia el VCM podría encontrarse dentro de los rangos normales o ligeramente aumentado (Morales, 2016; Erramouspe & Eandi, 2017).

Los pacientes HbAS y HbAC presentan un hemograma sin diferencias particulares. Por su parte, en pacientes HbCC podría observarse una anemia hemolítica moderada y un hemograma normal o con microcitosis discreta. En casos de HbSS se presenta un hemograma normal al momento del nacimiento, conforme disminuye la concentración de HbF se da anemia crónica con un aumento marcado del RDW-SD por la presencia de drepanocitos, mientras que los valores de VCM y HCM se mantienen normales. También se puede encontrar un aumento en los conteos totales de glóbulos blancos por la presencia aumentada de eritroblastos en sangre periférica (Bain, 2006).

La HbE se consideran una hemoglobina talasémica, además del defecto estructural en la hemoglobina se asocian a una disminución de la síntesis de cadena de globina mostrando un hemograma con microcitosis e hipocromía (Morales, 2016).

Los hallazgos en el hemograma han sido vitales para orientar el diagnóstico en muchas investigaciones, principalmente en Barbados, Argentina y Colombia (Quimby et al., 2014; Lazarte et al., 2014; Vargas et al., 2023b).



### **2.1.2 Frotis sanguíneo**

La observación exhaustiva del frotis sanguíneo de sangre periférica permite orientar el diagnóstico según los hallazgos que se pueda tener. Se debe dar énfasis a los cambios en la morfología normal del eritrocito que podrían estar asociados a las hemoglobinopatías como la presencia de drepanocitos o células en forma de hoz, en pacientes HbAS la morfología es normal mientras que en pacientes HbSS la presencia de drepanocitos es muy elevada (Morales, 2016). En HbC podrían observarse codocitos, alcanzando mayores porcentajes en HbCC (30%).

Mientras que en talasemias menores la anemia cursa con microcitosis e hipocromía con hemólisis leve que incluso podría pasar desapercibida, mientras que las talasemias mayores tienen un componente hemolítico evidente, se puede observar anisocitosis dada por microcitos, hipocromía, poiquilocitosis con presencia de eliptocitos, codocitos, punteado basófilo y en ocasiones dacriocitos (Morales, 2016). También podrían encontrarse estos hallazgos en casos de HbE.

Los cuerpos de Heinz son acumulaciones de Hb desnaturalizada que adoptan forma redondeada dentro del eritrocito que pueden observarse al exponer la sangre a azul cresil brillante, pueden aparecer como cuerpos únicos o múltiples. La presencia de estos cuerpos de inclusión puede indicar la presencia de hemoglobinas inestables como es el caso de la HbH en donde alcanzan porcentajes de 5-50%. En el caso de  $\alpha^0$ -talasemias se encuentran en menor proporción, desde 1:1000 a 1:10.000 eritrocitos. También podrían observarse estos cuerpos de inclusión en  $\beta$ -talasemia (Erramouspe & Eandi, 2017). Estas inclusiones pueden observarse en diferentes patologías como en casos de malaria o intoxicación por drogas, por lo que no son patognomónicos de las alfa o beta hemoglobinopatías.

En muchos estudios se reportó el uso del frotis sanguíneo para la orientación del diagnóstico, mientras que en Colombia se utilizó como método diagnóstico presuntivo de SCD la presencia de drepanocitos en alta proporción (Greppi et al., 2022).

### **2.1.3 Recuento de reticulocitos**

Los reticulocitos son formas inmaduras de los eritrocitos que contienen residuos de rARN por lo que adoptan un color azulado al teñirse con azul cresil brillante en comparación al eritrocito normal (Erramouspe & Eandi, 2017). En expresiones homocigotas de las talasemias se va a

tener un aumento marcado de reticulocitos al tratarse de una anemia regenerativa, acompañados a su vez por eritroblastos. Mientras que en condiciones heterocigotas los reticulocitos podrían estar ligeramente aumentados. También se presenta un aumento de reticulocitos en otras anemias hemolíticas como HbSS, y menos marcado en HbCC (Bain, 2006).

Se reporta su importancia en estudios realizados en Barbados y Chile (Quimby et al., 2014; Greppi et al., 2022).

#### **2.1.4 Parámetros de hemólisis y otros analitos**

En la mayoría de hemoglobinopatías el defecto lleva a la destrucción del glóbulo rojo y esto a la liberación de sustancias como bilirrubinas, deshidrogenasa láctica (DHL), haptoglobinas, y transaminasas como la aspartato deshidrogenasa (AST) (Erramouspe & Eandi, 2017). El hallazgo de estos indicadores va a estar asociado a la severidad del cuadro.

Las talasemias y la SCD, por su carácter hemolítico, van a presentar valores aumentados de bilirrubina indirecta, DHL y AST. En estos cuadros es de suma importancia realizar un Coombs directo para realizar el diagnóstico diferencial contra anemias hemolíticas de origen inmune.

Se reporta el uso de estos valores como guías en el diagnóstico de hemoglobinopatías en hospitales de Argentina (Saad et al., 2020). En Barbados se le da una principal relevancia a los niveles de LDH (Quimby et al., 2014), mientras que en Colombia se han considerado también los valores de bilirrubinas y proteína C reactiva como guía (Vargas et al., 2023a).

## **2.2 Técnicas complementaria**

Existe una amplia diversidad de técnicas complementarias que sirven en función a la hemoglobinopatía que se busca. Se requieren dos resultados por técnicas complementarias para confirmar el diagnóstico de una hemoglobinopatía estructural o  $\beta$ -talasemia.

### **2.2.1 Electroforesis de hemoglobina**

Tradicionalmente ha sido el método de elección para la identificación de las diferentes Hb, existiendo diversas metodologías y modificaciones para estas. Las Hb presentan diferentes cargas según el pH del medio en que se encuentran y los grupos ionizables que presentan por lo que pueden ser separadas en función de su movilidad. Se parte un hemolizado de sangre

anticoagulada del paciente para la posterior electroforesis y coloración del gel para observar las bandas (Erramouspe & Eandi, 2017).

Estas técnicas permiten la detección de hemoglobinas como HbA<sub>2</sub>, Hb rápidas como la HbH o HbBart's y  $\delta\beta$ -talasemia, pero requiere de otros métodos para su cuantificación como lo es la técnica de electroforesis en geles de agarosa de Sebia que permite cuantificar las bandas electroforéticas por densitometría (Morales, 2016).

### **2.2.1.1 Electroforesis a pH alcalino**

Este tipo de electroforesis se lleva a cabo en acetato de celulosa o gel de agarosa a pH alcalino (8,2-8,6) donde la molécula de Hb se carga negativamente y migra hacia el ánodo (+) lo que permite separar las diferentes variantes de Hb según carga y composición (Morales, 2016).

La principal desventaja de este tipo de electroforesis es que no permite la separación de algunas hemoglobinas por presentar patrones de migración similares como lo son HbC, HbE, HbA<sub>2</sub> y otros tipos de Hb como la HbO, así como la HbS, HbD y HbG por lo que se opta por otros métodos para la cuantificación de estas (Erramouspe & Eandi, 2017).

Se reporta el uso de esta técnica en Argentina (Noguera et al., 2002; Lazarte et al., 2014), Chile (Greppi et al., 2022), Colombia (Echeverry et al., 2016; Díaz et al., 2021; Vargas et al., 2023b) y Jamaica (Serjeant et al., 2022a). En Nicaragua es el único método disponible para la detección de hemoglobinopatías (Pernudy et al., 2018). Mientras que en Santa Lucía se utiliza como segundo método de detección en muestras de cordón umbilical (Knight et al., 2019)

### **2.2.1.2 Electroforesis a pH ácido**

Este tipo de electroforesis se lleva a cabo en gel de agarosa a pH ácido (6,0-6,2), en esta la carga de las Hb es diferente y se presenta un patrón de migración diferente al de la electroforesis alcalina. En este tipo de electroforesis sí se logra dar una separación de HbS de HbD así como HbC de HbE (Erramouspe & Eandi, 2017).

En Barbados es único método disponible para el diagnóstico de HbSS en el Hospital Queen Elizabeth, único hospital público del país (Quimby et al., 2014). En San Vicente y las Granadinas se ha reportado su uso como único método para el diagnóstico de SCD, además está disponible en un solo hospital del país (Williams et al., 2017a). En Santa Lucía se utiliza

como primer método de detección en muestras de cordón umbilical (Knight et al., 2019). Se reporta también su uso en Jamaica (Serjeant et al., 2022a).

### **2.2.2 Cuantificación de hemoglobinas**

El diagnóstico de las  $\beta$ -talasemias se basa en el aumento de HbA2 (3,5% - 8,5%), producido por el aumento en la síntesis de cadena  $\delta$  como consecuencia de la mutación en el gen HBB. Además, es frecuente encontrar HbF aumentada dependiendo de la mutación que se presente. Se debe considerar que en los pacientes  $\delta\beta$ -talasemia el gen  $\gamma$  no está afectado, por lo que se presenta una elevación de HbF (5-20 %) con niveles de HbA2 normal (en heterocigotos) o disminuida (homocigotos). Por su parte, la  $\alpha$ -talasemia se caracteriza por la disminución de la síntesis de cadena  $\alpha$ , afectando los niveles de HbA, HbF y HbA2 en el paciente por lo que es necesaria la realización de pruebas moleculares para su diagnóstico (Morales, 2016).

Existen diversos métodos para la cuantificación de hemoglobinas, siendo los más comunes:

- Cuantificación por densitometría a partir de la elusión de la fracción electroforética.
- Cuantificación por cromatografía en microcolumnas de DEAE-celulosa a partir de la elusión de la fracción electroforética. Se cuantifica por espectrofotometría. Este método se ha utilizado en Argentina y Nicaragua (Lazarte et al., 2014; Pernudy et al., 2018b).
- Cuantificación de HbF por desnaturalización alcalina: se utiliza una base fuerte con la cual se desnaturalizan todas las Hb diferentes a HbF, se agrega sulfato de amonio para que precipiten las Hb desnaturalizadas y el filtrado (que contiene la HbF) se cuantifica por espectrofotometría. Este método se ha utilizado en Argentina y Costa Rica (Lazarte et al., 2014; Sáenz, 2005).
- Otros métodos de mayor precisión que se mencionaran más adelante.

### **2.2.3 Cromatografía líquida de alta resolución de intercambio catiónico (HPLC, por sus siglas en inglés)**

Utiliza una columna de cromatografía cargada negativamente como fase estacionaria sobre la que se eluye la muestra de hemolizado, según la interacción iónica que presenten las diferentes Hb con la columna quedarán retenidas por mayor o menor tiempo. Al aplicar un gradiente de buffers (fase móvil) con fuerza iónica y pH crecientes se van obteniendo los eluidos, los cuales son cuantificados por espectrofotometría (Bain, 2006). Las distintas hemoglobinas eluyen a un tiempo determinado y reproducible para cada analizador y kit utilizados (Morales, 2016).

Este es el método de elección para la cuantificación de HbA2 y HbF (Erramouspe & Eandi, 2017). Además, permite el diagnóstico de  $\beta$  y  $\delta\beta$ -talasemias, y la detección de HbH o HbBart's mas no su diagnóstico. Se debe tomar en consideración que en los cromatogramas se verán reflejadas las fracciones de hemoglobina glicosilada y hemoglobinas acetiladas. En ocasiones se puede presentar un falso aumento de HbA2 como en presencia de HbS (Morales, 2016).

Se ha reportado su uso en Brasil como método de elección desde el año 2005 (Adorno et al., 2005; Cândido et al., 2022; Santos et al., 2023). En Colombia hasta el año 2020 no se contaba con esta tecnología (Aguirre et al., 2020), sin embargo, en un estudio publicado en 2021 se reportó el uso de HPL desnaturalizante (DHPLC) (Díaz et al., 2021).

Es la técnica mayormente utilizada en la región para el diagnóstico de hemoglobinopatías. Se utiliza como primera línea en los programas de tamizaje neonatal de Costa Rica y Panamá (Calderón et al., 2020; Cossio et al., 2011).

En Guadalupe, Trinidad y Tobago, Granada, Jamaica y Santa Lucía se utiliza como el principal método para la detección de hemoglobinopatías a partir de sangre periférica. Mientras que en Martinica y Guyana Francesa se utiliza como método confirmatorio (Knight et al., 2019).

Algunos países de la región que no cuentan con este equipo envían sus muestras al extranjero para ser analizadas por HPLC, las muestras colectadas en Haití se envían a Italia (Arty et al., 2012), en Nicaragua se envían a Costa Rica o Estados Unidos (Pernudy et al., 2018), mientras que en Guyana se envían a Canadá (Alladin et al, 2022).

#### **2.2.4 Electroforesis capilar**

Es una técnica física de separación electrocinética que se realiza en capilares de sílice que se basa en la aplicación de una diferencia de potencial de 9800 voltios entre ambos extremos del capilar. En el ánodo se inyectan por aspiración las muestras diluidas en solución buffer y hemolizante. Cada Hb presenta una velocidad de migración específica, permite una separación rápida y de alta resolución (Morales, 2016). Las fracciones de Hb son detectadas y cuantificadas por fotometría y densidad óptica, se presentan los resultados en forma de electroferograma distribuyendo las hemoglobinas en relación con la HbA y HbA2 arbitrariamente. En este método no se ve interferencias por Hb glicosilada ni metilada, la principal desventaja de este método es que no permite una separación completa de HbA2 y

HbC, además en ausencia de HbA o HbA2 requiere del uso de controles (Erramouspe & Eandi, 2017).

En Guyana Francesa se utiliza como primer paso en el tamizaje neonatal (Knight et al., 2019), mientras que en Costa Rica se utiliza como método confirmatorio (Cartín et al., 2019; Calderón et al., 2020). Además, se ha reportado su uso en Colombia y Ecuador (Aguirre et al., 2020; Díaz et al., 2021; Vargas et al., 2023b; Domínguez et al., 2013).

### **2.2.5 Isoelectroenfoque**

Es un proceso de equilibrio en el que la Hb migra en un gradiente de pH hacia una posición de carga neta 0 según su punto isoeléctrico en acetato de celulosa o poliacrilamida, luego se tiñe y se puede cuantificar por densitometría (Bain, 2006). Este permite una completa separación de las hemoglobinas HbA, HbA2, HbC, HbE, HbF, HbD, HbS y las otras variantes mencionadas anteriormente que no se estudiaron en el presente estudio. Sin embargo, la interpretación de resultados puede ser compleja ya que las Hb se separan en sus derivadas postraduccionales (Ryan et al., 2010).

En Costa Rica esta fue la primera técnica utilizada en la confirmación de hemoglobinopatías en el programa de tamizaje neonatal entre 2005 y 2008 (Abarca et al., 2008), actualmente se continúa utilizando en algunos casos (Calderón et al., 2020).

En Guadalupe, Trinidad y Tobago, Granada, Jamaica y Santa Lucía se utiliza como método confirmatorio en muestras sangre periférica. Mientras que en Martinica este es el primer paso en el diagnóstico de hemoglobinopatías (Knight et al., 2019).

Además, se reporta su uso en México (Navarrete et al., 2018) y Colombia (Alvear et al., 2012; Díaz et al., 2021).

### **2.2.6 Prueba de Falciformación**

En situaciones de oxigenación la HbS es igual de soluble que la HbA, pero en ausencia de oxígeno disminuye la solubilidad y se precipita en forma de polímeros de desoxi-HbS. Esta precipitación deforma el eritrocito dando lugar a la clásica forma de hoz o drepanocitos (Ryan, 2010). Esta prueba se realiza al colocar sangre anticoagulada con algún agente reductor como metabisulfito de sodio al 2% en partes iguales, tras la incubación se observa al microscopio considerándose positiva al observarse drepanocitos (Erramouspe & Eandi, 2017).

Se reporta el uso de esta prueba como guías en el diagnóstico de hemoglobinopatías en hospitales de Argentina y Chile (Saad et al., 2020; Greppi et al., 2022). También se ha utilizado en Jamaica (Serjeant et al., 2022a).

En San Vicente y las Granadinas se realiza una prueba de falciformación en todas las mujeres embarazadas en búsqueda de rasgo falciforme para evaluar el riesgo de SCD en el neonato dada la carencia de otros métodos en el país, aunque desde 2015 se instauró un plan piloto de tamizaje neonatal con la ayuda del Laboratorio de Tamizaje Neonatal de Carolina del Sur, Estados Unidos por lo que las muestras se envían al extranjero para su análisis (Williams et al., 2017a).

### **2.2.7 Prueba de solubilidad de la HbS**

Se recomienda el uso de este método cuando se detectan bandas congruentes con HbS a partir de una electroforesis o HPCL. Al igual que en la prueba de falciformación, en este método se inducen condiciones de hipoxia pero utilizando ditionito de sodio en tubos de ensayo con la muestra a estudiar en lugar de metabisulfito de sodio. En presencia de HbS se forman polímeros que se pueden interpretar como una prueba positiva al presentarse turbidez en el tubo. Podrían presentarse falsos negativos en concentraciones de HbS menores al 15% por lo que no se recomienda su utilización en neonatos ni pacientes trasfundidos. También podrían encontrarse falsos positivos con otras variantes de Hb con patrones electroforéticos similares a HbS, lo que podría divisarse al agregar urea al tubo evaluado, si desaparece la turbidez se confirma la presencia de HbS (Erramouspe & Eandi, 2017; Bain, 2006).

Este método se utiliza en Costa Rica en el CIHATA en el apoyo al diagnóstico de HbS. No se reporta su uso en otros países estudiados.

## **2.3 Técnicas confirmatorias**

### **2.3.1 PCR**

La reacción en cadena de polimerasa (PCR) se fundamenta en la obtención de copias de un fragmento de material genético a través del uso de cebadores (primers), Taq polimerasa, nucleótidos y cofactores mediante ciclos repetidos de desnaturalización, annealing y extensión. La clave de un PCR está en el diseño adecuado de primers que permitan amplificar la zona de interés (Sandoval et al., 2016).

Se ha reportado su uso en el diagnóstico de hemoglobinopatías Argentina, Brasil, Honduras y Costa Rica (Scheps et al., 2015; Adorno et al., 2005; Erazo et al., 2015; Cartín et al., 2019; Calderón et al., 2022).

### **2.3.2 RFLP-PCR (Polimorfismo de fragmentos de restricción terminal)**

En este tipo de PCR se da la amplificación de la secuencia de interés y se agregan enzimas de restricción que cortan los fragmentos que se amplificaron antes en un sitio específico, lo que permite la detección de polimorfismos (Bain, 2006).

Ha sido utilizada en Brasil para el análisis de HbS anormales (Cândido et al., 2022). En Colombia y Honduras se ha aplicado en el estudio de pacientes con sospecha clínica SCD (Díaz et al., 2021; Erazo et al., 2015).

### **2.3.3 GAP-PCR**

Se refiere a una modificación de la PCR en la que se amplifica alrededor una deleción o “gap” mediante el marcaje de la deleción con primers específicos tanto en el alelo mutado como el sano. Permite un rápido diagnóstico de las deleciones más comunes en  $\alpha$ -talasemia:  $\alpha 3.7$ ,  $-\alpha 4.2$ ,  $--SEA$ ,  $--FIL$  y  $--THAI$ , pero requiere de cuidado al analizar muestras de neonatos ya que se podrían dar falsos negativos por pérdida de alelos (Old et al., 2014).

Este método se ha utilizado para la identificación de deleciones del gen  $\alpha$  en casos sospechosos por talasemia en Brasil y Uruguay (Cândido et al., 2022; de Souza et al., 2015; Soler et al., 2021). En Argentina se utilizó para caracterizar las deleciones previamente identificadas por MLPA, donde además se diseñó un primer específico para  $--SPAN$  (Scheps et al., 2015)

### **2.3.4 Secuenciación de Sanger**

Parte del aislamiento y clonación del ADN de interés. Se desnaturaliza el ADN para obtener una hebra molde y se utiliza un primer marcado radiactivamente que suministra el extremo 3' OH necesario para que la ADN polimerasa continúe la adición de nucleótidos, la secuenciación se basa en el uso de didesoxinucleótidos, nucleótidos que tienen una modificación química en uno de los grupos -OH de la desoxirribosa que detienen la amplificación cuando se unen. De este modo se obtienen cadenas de diferentes longitudes, pero todas con el mismo extremo 5' (original del primer) lo que permite la secuenciación (Gómez et al., 2016).



En Brasil se utilizó para la identificación de Hb anormales que no pudieron ser determinadas por GAP-PCR ni RFLP-PCR (Cândido et al., 2022).

### **2.3.5 MLPA (Multiplex Ligand Probe Assay, amplificación de sondas dependiente de ligandos)**

Se trata de una técnica automatizada de secuenciación que utiliza sondas de hibridación complementarias a la secuencia de interés, se basa en la discriminación de longitud de los productos de ligación (Gómez et al., 2016).

En Argentina y Brasil se ha utilizado en la búsqueda de otras deleciones del gen  $\alpha$  (Schepps et al., 2015; de Souza et al., 2015). Esta técnica se introdujo en el programa de tamizaje neonatal de Costa Rica en el año 2017 y ha permitido el diagnóstico temprano de hemoglobinopatías S y  $\beta$ -talasemia (Calderón et al., 2022).

### **2.3.6 Hibridación inversa**

Este es un método histoquímico, la especificidad de la hibridación se basa en la unión de una sonda con una secuencia complementaria de ADN que resulta en la identificación de componentes en una matriz que pueden observarse al microscopio. Las sondas más utilizadas son las marcadas con fluorescencia (FISH, por sus siglas en inglés), digoxigenina, biotina, fosfatasa alcalina o peroxidasa (Gómez et al., 2016).

En Costa Rica se ha utilizado la hibridación inversa con sondas de biotina para el estudio de las 21 deleciones y mutaciones más comunes causantes de  $\alpha$ -talasemia tras amplificación por PCR (Cartín et al., 2019; Calderón et al., 2022). En Argentina se utilizó FISH en el estudio de un paciente con HbH que presentaba retraso mental asociado (Schepps et al., 2015).

### **2.3.7 Transformación bacteriana**

En un estudio realizado en Argentina se recurrió a la caracterización de  $\alpha$ -talasemias por transformación bacteriana en *Escherichia coli* DH5 $\alpha$  de los productos obtenidos por PCR y secuenciación de los genes obtenidos en la transformación, tras detectarse mutaciones puntuales no descritas utilizando otros métodos moleculares como GAP-PCR y MLPA, destacando la importancia de incluir la secuenciación de los genes HBA en el estudio de pacientes con fenotipos de  $\alpha$ -talasemia en los que se descartaron las deleciones y mutaciones

puntuales más frecuentes (Scheps et al., 2015). También ha sido utilizado en la caracterización de mutaciones puntuales en Brasil Brasil (Pedroso et al., 2017).

### **Capítulo III: Investigación latinoamericana en torno a las hemoglobinopatías**

Según la UNESCO, la Unión Europea y Estados Unidos lideran la producción científica mundial con el 34% y 25% de las publicaciones científicas. Sin embargo, se ha visto un aumento del 90% de producción científica en Latinoamérica desde 2005 al 2015, y para el año 2014 se estimó que América Latina y el Caribe publican el 5,2% de las publicaciones científicas en el mundo. Cabe resaltar que un alto porcentaje de las publicaciones en la región se realizan en colaboración con autores extranjeros (UNESCO, 2018). Si bien existe un aumento en la producción científica en América Latina y el Caribe, este se concentra en algunos pocos países y se da poco reconocimiento a escala global (León et al., 2020).

Factores como la estabilidad política y económica, la ausencia de violencia, la eficacia gubernamental en la aplicación de políticas públicas y el control de la corrupción son fundamentales el desarrollo a largo plazo y mejorar el desempeño económico y tecnológico en un país. Los países del Caribe tienen un alto porcentaje de endeudamiento, tienen en su mayoría una economía débil basada en el turismo y un alto riesgo de sufrir accidentes naturales por su ubicación geográfica, esto no permite un direccionamiento económico importante a la ciencia. Se estima que Trinidad y Tobago, con una economía más sólida que sus países vecinos, dedica 0,05% del PIB en investigación y desarrollo. Aun así, se destacan los esfuerzos realizados por Jamaica, Granada y Barbados, dominando la investigación científica en la región. Por su parte, América Latina es muy diversa en términos económicos y de desarrollo, siendo una de las regiones con mayor desigualdad en el mundo. Brasil es el país de la región que destina más fondos a la ciencia (1,15% del PIB para 2012) y se ve reflejado en la alta cantidad de producción científica que realiza, mientras que la inversión en otros países está muy por debajo del 1% del PIB (UNESCO, 2018).

Por medio del ranking latinoamericano de publicaciones en el período 1996-2019 se concluyó que los países con mayor producción científica son: Brasil, México, Argentina, Chile, Colombia, Cuba y Venezuela (León et al., 2020). Es importante recordar que estas estadísticas abarcan toda la investigación científica, sin especialización por áreas, por lo que el aporte en la investigación médica se desconoce.

Ante este panorama se recopilieron las investigaciones realizadas en la región en los últimos 5 años en torno a las hemoglobinopatías.

### **3.1. Investigación en América Central y los países caribeños conquistados por España**

- **Guatemala**

En el año 2019 se publicó una tesis de la Universidad de San Carlos en la que se estudiaron todos los casos de neonatos con hemoglobinopatías diagnosticados tras el tamizaje en HPLC en el Hospital General San Juan de Dios con el fin de determinar la incidencia de estos trastornos ya que no son incluidos en el programa de tamizaje neonatal del país. A partir de este estudio se encontró una incidencia general de las hemoglobinopatías de 7,67 por cada 1000 nacidos, siendo en su mayoría HbS y HbC (Jacinto & Chiro, 2019).

- **Costa Rica**

En Costa Rica se han realizado muchos estudios referentes a hemoglobinopatías desde el siglo pasado. Entre los más recientes destaca el estudio de variantes de Hb en pacientes examinados por HbA1c realizado por Solís en 2019 en Carrillo, Guanacaste, tomando como antecedente un estudio realizado por Sáenz en 1966 en Santa Cruz, Guanacaste, donde se detectó un 7,5% de HbAS y un caso homocigoto por HbS. En el estudio de 2019 se analizó la composición de Hb con HPLC en pacientes que requerían un análisis de hemoglobina glicosilada, observándose una frecuencia del 6,0% entre los sujetos analizados, siendo en su mayoría portadores de HbS. A pesar de que este estudio carece de métodos confirmatorios para la detección de variantes de Hb, deja en evidencia la necesidad de buscar activamente variantes de Hb en la población nacida antes del año 2005 en el que se incorporó la detección de hemoglobinopatías al programa de tamizaje y representan un sesgo en la estadística que se maneja para estos trastornos (Solís, 2019).

Cartín y colaboradores publicaron el primer caso de un paciente costarricense doble heterocigoto para HbS y  $\alpha$ -talasemia por delección -3,7 kb, que inicialmente fue clasificado como HbAS por el programa de tamizaje neonatal y fue diagnosticado con la doble heterocigosis hasta el año de vida tras ser sometido a varios estudios por presentar anemia persistente sin respuesta al tratamiento por hierro oral (Cartín et al., 2019). En el año 2020 Calderón y colaboradores, estudiaron el primer caso de la variante rara de hemoglobina Constant Spring en Costa Rica tratándose de dos hermanos con ascendencia china. Casos inicialmente identificados como  $\alpha$ -talasemia mediante cromatografía por isoelectroenfoque y cromatografía de alta resolución a través del Programa de Tamizaje Neonatal de Costa Rica, posteriormente fueron analizados con electroforesis capilar de Hb en donde se observó la

presencia de HbH, HbBart's y un pico en la zona donde se ubica la variante de HbCS por lo que se procedió a realizar un análisis molecular de  $\alpha$ -talasemia de las 21 mutaciones o deleciones más frecuentes del gen de  $\alpha$ -globina a partir de amplificación por PCR e hibridación reversa, en este último análisis se detectaron la deleción del sudeste asiático y la mutación Constant Spring (genotipo --SEA/ $\alpha\alpha$ CS), siendo dobles heterocigotos para  $\alpha$ -talasemia (Calderón et al., 2020). Solano y colaboradores describieron el caso de una mujer de 35 años de ascendencia china que presentaba anemia muy leve (11,2 g/dL) pero una microcitosis e hipocromía marcadas (MCV 64,9 fL, HCM 20,6 pg) por lo que se recurrió al análisis por electroforesis capilar en el que se encontró una patrón de HbA2 en el límite inferior de normalidad. Tras estos hallazgos se decidió aplicar las técnicas de PCR e hibridación inversa con sondas de biotina, hallándose la deleción -SEA causante de  $\alpha$ -talasemia. En el estudio familiar posterior, se encontraron los mismos hallazgos en el padre y hermano de la paciente, siendo heterocigotos para la deleción -SEA confirmados mediante GAP-PCR (Solano et al., 2020). Si bien el programa de tamizaje neonatal de Costa Rica, como la mayoría del mundo, permite detectar la presencia de HbH y HbBart's, no es adecuado para la detección de  $\alpha$ -talasemia que requiere adicionalmente el análisis molecular del gen  $\alpha$ -globina como diagnóstico confirmatorio. Aun así, estos casos resaltan la utilidad del programa de tamizaje neonatal como un punto de partida en el diagnóstico de hemoglobinopatías, la importancia de estudiar estos trastornos en nuestra población y la posible necesidad de incluir el estudio molecular por  $\alpha$ -talasemia en las pruebas del programa de tamizaje neonatal.

Se publicó un caso clínico de una mujer guanacasteca de 40 años con anemia recurrente refractaria a tratamiento, el historial de índices hematimétricos levanta sospecha de talasemia por lo que se refiere al Laboratorio Nacional de Tamizaje Neonatal y Alto Riesgo en donde se determina la presencia de una doble heterocigosis por hemoglobina de New York (conocida también como Hb Kaohsiung) y  $\alpha$ -talasemia por la deleción 3.7 kb (Pérez et al., 2021). En 2022 se publicó el caso de dos mujeres costarricenses no emparentadas que presentan  $\beta$ -talasemia transfusión dependiente causada por una doble heterocigosis: mutación común del codón 39 (C>T) ( $\beta^0$ ) y la deleción siciliana 13.4kb ( $\delta\beta^0$ ). Siendo la primera caracterización de esta doble heterocigosis en la literatura médica (Protti et al., 2022). En este mismo año se realizó una caracterización clínica y epidemiológica de la  $\alpha$ -talasemia en pacientes del Hospital de Niños, siendo las deleciones -3.7 kb y SEA los genotipos más frecuentes (Calderón et al., 2022).

Actualmente el Centro de Investigación en Hematología y Trastornos Afines (CIHATA) de la Facultad de Microbiología de la Universidad de Costa Rica investiga la frecuencia de hemoglobinopatías y parámetros férricos en una población de origen chino en Costa Rica durante el período 2020-2022, tratándose de una población nunca antes estudiada para estos trastornos en el país, se busca determinar la frecuencia y comparar el comportamiento epidemiológico que mantienen las hemoglobinopatías en una población local de origen asiático contra los estudios internacionales existentes (CIHATA, 2023).

- **Cuba**

Se realizó una revisión epidemiológica de la SCD en países de América Latina y el Caribe en la que se recopilaron investigaciones científicas realizadas en la región. Este trabajo evidenció la falta de producción científica en la región y la carencia de reportes de cobertura nacional que permitan realizar análisis que reflejen la realidad. Además, se denuncia la falta de inversión política para el diagnóstico de estos trastornos, el factor económico como determinante en el acceso a servicios de salud de calidad y la perpetuación de actitudes racistas en los sistemas de salud de la región, que influyen en el diagnóstico oportuno de los afectados (Svarch & Machín, 2020).

Desde el año 1982 se instauró el Programa de Prevención de Hemoglobinopatías y Talasemias en Cuba, en este se establece la pesquisa de variantes de Hb por medio de electroforesis a todas las mujeres embarazadas del país que busca detectar parejas de alto riesgo, brindar diagnóstico prenatal y asesoramiento genético. En 2019 se recopiló la experiencia del programa en la prevención y manejo de SCD, demostrando una disminución en la prevalencia e incidencia de SCD desde la incorporación del programa, así como un aumento en la esperanza de vida de los pacientes con SCD (Marcheco, 2019). Se realizó un estudio retrospectivo para determinar la frecuencia de hemoglobinopatías en 1.342.917 mujeres embarazadas en el periodo 2009-2019, se encontró hemoglobinopatías en 3,5% siendo HbAS la presentación más frecuente. Además, se confirmó por técnicas moleculares la presencia de hemoglobinopatías en 522 fetos y 382 parejas solicitaron la interrupción del embarazo (Valdés et al., 2021). En 2020 se había realizado un estudio más pequeño en mujeres embarazadas de la provincia de Sancti Spíritus en el que se encontraron hallazgos similares (Luna et al., 2020). Cuadra y colaboradores estudiaron el impacto que ha tenido el diagnóstico prenatal de SCD en la incidencia de hemoglobinopatías en Cuba por lo que se estudió todos los casos de 1984 a 2019, en donde se encontraron hemoglobinopatías SS y SC en 713 casos. Se describe un aumento en la cantidad

de parejas que deciden interrumpir el embarazo al detectarse la hemoglobinopatía en el feto, siendo 23,7% en el periodo 1984-1994 llegando a un 53,9% en el periodo de 2014-2019, lo que ha tenido un efecto directo en la disminución de la incidencia de hemoglobinopatías en neonatos cubanos (Cuadra et al., 2022).

También se publicó una revisión sobre las anemias hemolíticas hereditarias por defectos en la síntesis de hemoglobina en el que se describe la etiología y fisiopatología de estos trastornos (Soler & Forrellat, 2020).

- **República Dominicana**

Se realizó una serie de tesis de posgrado en hematología médica entorno a las hemoglobinopatías en la Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña. Se evaluó el conocimiento sobre hemoglobinopatías y actitudes presentadas por los pacientes respecto a su condición y el asesoramiento genético (Henríquez, 2020), la eficacia del tratamiento con hidroxiurea en el manejo de crisis dolorosas en pacientes con SCD (Fernández, 2020) y la relación entre las hemoglobinopatías estructurales y la hemoglobina glicosilada (Amparo, 2020), todos en pacientes atendidos en el Hospital Dr. Salvador B. Gautier en el tratamiento por hemoglobinopatías entre los años 2019 y 2020. De manera más reciente, se estudiaron y clasificaron las manifestaciones renales presentadas por los pacientes con SCD del mismo hospital (Revi, 2022).

### **3.2. Investigación en Sudamérica**

- **Colombia**

Los estudios recientes entorno a hemoglobinopatías en el país buscan apoyar la recomendación de incorporar la detección de hemoglobinopatías en el programa de tamizaje neonatal. En 2020, Aguirre y colaboradores, realizaron un estudio retrospectivo en pacientes pediátricos de 7 a 18 años (n=152) referidos al Hospital Universitario de Colombia para el estudio de electroforesis capilar por sospecha de hemoglobinopatías dada la presencia de anemia. De todos los casos estudiados, el 46,7% presentó una variante de Hb, siendo HbS y HbC las más frecuentes (Aguirre et al., 2020) Además se publicó una revisión de la relación de la SCD y la resistencia a la malaria (Roldán et al., 2020) y otra relacionada SCD que recopila el genotipo de SCD, haplotipos, diagnóstico y estudios asociados a nivel mundial en los últimos 12 años (Díaz et al., 2021)

En el año 2020 se realizó una investigación sobre la importancia de la detección temprana de hemoglobinopatías en la población pediátrica de países en vías de desarrollo a través de un estudio retrospectivo en pacientes colombianos de 7 a 18 años de vida con sospecha clínica de hemoglobinopatías. Se observó que los niños con hemoglobinopatías en Latinoamérica son diagnosticados alrededor de los 9 años de vida, lo cual tiene implicaciones directas en la calidad de vida del paciente, el aumento de manifestaciones secundarias a las hemoglobinopatías y comorbilidad, que conllevan al incremento de costos para el sistema de salud. Además, el estudio por hemoglobinopatías en la mayoría de los casos fue solicitado por el tercer médico en evaluar el caso, en su mayoría hematólogos tras no llegar a un diagnóstico en consulta neonatal y pediátrica, lo que a la vez deja en evidencias los vacíos existentes en el abordaje de pacientes y explica la carencia de un diagnóstico temprano (Aguirre et al, 2020).

En 2022 se realizó una caracterización de los pacientes con  $\beta$ -talasemia a través del estudio de casos de 35 pacientes de Medellín, a partir del cual se determinó a las cardiopatías como las complicaciones más comunes (Martínez et al., 2022). En la Universidad Libre Seccional de Barranquilla se presentó una tesis en la que se realizó una caracterización clínica y epidemiológica de los pacientes con SCD atendidos en el primer semestre del 2021 en un centro de referencia en hematología (Núñez & Saavedra, 2022).

Vargas y colaboradores realizaron un estudio descriptivo transversal centrado en los de pacientes diagnosticados con rasgo talasémico a partir del tamizaje por hemoglobinopatías ante sospecha clínica, historial familiar, anormalidades en el hemograma y consulta genética en pacientes del Hospital Militar Central entre 2014 y 2020. De 647 muestras analizadas por EF se identificaron 51 pacientes con HbAS, de los cuales 27 presentaron sintomatología. De los pacientes sintomáticos, 24 correspondieron a miembros activos del ejército colombiano lo que se atribuye al entrenamiento extenuante al que se someten y la necesidad de desplazarse entre zonas de diferentes altitudes. Se definió la alta altitud el mayor factor de riesgo para el desarrollo de sintomatología, siendo las complicaciones esplénicas diversas las más comunes (Vargas et al., 2023a). También se estudió la distribución de hemoglobinopatías en Colombia según las regiones geográficas, a partir de esto se observó una mayor prevalencia de HbS en las regiones del Pacífico y el Caribe donde se encuentran los mayores asentamientos de afrodescendientes en el país, mientras que en las zonas centrales y andinas, donde se dio influencia principalmente Europea, se vio un predominio de HbS y  $\beta$ -talasemia. En la región



amazónica rara vez se encontraron casos de hemoglobinopatías, donde la población es principalmente indígena (Vargas et al., 2023b).

- **Guyana**

En 2022 se publicó el primer estudio sobre hemoglobinopatías en Guyana, donde se evalúa la factibilidad de establecer un programa de tamizaje neonatal para SCD e hipotiroidismo congénito en tras asociarse con Newborn Screening Ontario (un programa de tamizaje neonatal establecido en Ontario, Canadá). Se estudiaron las muestras de sangre de 2039 niños, siendo el 8,4% portadores HbAS y el 0,3% presentó SCD pero no se encontró ningún caso de hipotiroidismo congénito, sin embargo, ambos presentan una carga significativa en el sistema de salud del país (Alladin et al, 2022).

- **Guyana Francesa**

El riesgo de derrame en niños con SCD se analizó a través de un estudio retrospectivo en que se analizaron 122 niños en donde se observó un bajo riesgo de derrame isquémico presentándose únicamente en 4 casos. Se cree que la introducción de ultrasonido transcreneal de Doppler como método de tamizaje preventivo en casos de SCD provocó esa baja incidencia de derrames al detectarse anomalía oportunamente antes de que se presente la complicación (Gargot et al., 2022).

- **Ecuador**

En la Universidad Técnica del Norte se realizó un estudio del comportamiento clínico de SCD en pacientes del Hospital San Vicente de Paúl en el año 2015 (Benalcázar, 2019). Mientras que en la Pontificia Universidad Católica del Ecuador se realizó una caracterización bioquímica y hematológica de los pacientes con SCD del Hospital General Delfina Torres de Concha en el periodo 2017-2019 (Ortiz, 2020).

- **Brasil**

A través de datos recolectados mediante Encuesta de Salud Nacional se analizó un total de 8.715 muestras de adultos a partir de las cuales se observó una prevalencia de 3,7% de hemoglobinopatías, siendo HbAS la de mayor prevalencia (2,49%). Se consideró además la edad, el género, el nivel de escolaridad, la región y el color de piel de las personas evaluadas, categorizando a los pacientes en 4 tonalidades de piel sin considerarse el origen étnico real,

encontrándose mayores prevalencias en la zona norte del país donde históricamente se tiene un mayor porcentaje de población afrodescendiente (Rosenfeld et al., 2019).

Un estudio en 2019 sobre la caracterización de SCD en las Amazonas en el norte de Brasil demostró que 96 de los 122 pacientes estudiados fueron diagnosticados por posterior a la presentación complicaciones propias de la enfermedad mientras que solo 7 fueron identificadas por el tamizaje neonatal (Cesar et al., 2019). En la misma línea, se realizó un estudio de cohorte retrospectivo en dos hospitales de referencia sobre las características clínicas, epidemiológicas y mortalidad de SCD en Mato Grosso do Sul entre los años 1980 y 2018, se estudió 128 pacientes de los cuales solo 10 fueron detectados por el programa de tamizaje neonatal. Además, 118 fueron diagnosticados posterior a los 5 días de vida. Se vio una alta morbilidad y mortalidad, principalmente en mujeres lo que concuerda con lo reportado para otras zonas del país (Pompeo et al., 2022).

En otro estudio realizado en 35.858 neonatos de Mato Grosso do Sul a través del centro de tamizaje neonatal (que tiene una cobertura del 83,2% en esta región), se presentaron 919 casos de hemoglobinopatías siendo en su mayoría portadores de HbS o HbC, aunque se presentaron casos de HbSS, HbS $\alpha$ -talasemia, HbSC, HbC $\alpha$ -talasemia y HbD (Cândido et al., 2022).

Otros estudios realizados en Brasil se enfocan en el abordaje de presentaciones clínicas típicas de la SCD como es el caso de la ulceración de miembros inferiores que se presenta en 20% de los pacientes brasileños con SCD (Santos et al., 2023).

- **Uruguay**

Se estudiaron las mutaciones de  $\alpha$ -talasemia y los haplotipos de los elementos reguladores presentados por pacientes uruguayos que con microcitosis e hipocromía sin presencia anemia. Se estudiaron 168 muestras en las que se encontró 55 pacientes con mutaciones para  $\alpha$ -talasemia, en su mayoría la delección -3,7 kb. Respecto al mayor elemento regulador se encontró principalmente el haplotipo D asociado a etnias africanas, se intuye que las mutaciones presentadas en población uruguaya tienen un origen africano en su mayoría (Soler et al., 2021).

- **Chile**

En Chile se analizó el comportamiento epidemiológico de SCD a través de un estudio

retrospectivo en que se analizaron todos los casos atendidos entre 2008 y 2018 en el Hospital Roberto del Río en Santiago, Chile. Greppi y colaboradores (2020) encontraron 16 casos con HbS, siendo 2 portadoras sanas HbAS y 14 pacientes homocigotos con SCD. De los 16 casos atendidos, únicamente 2 fueron diagnosticados previo al 2015 y 15 se trataron de pacientes con al menos un padre extranjero. Los hallazgos de este estudio sugieren un aumento en la frecuencia de SCD en Chile congruente con las olas de migración experimentadas por el país en los últimos años. Los autores hacen hincapié en ser el único estudio relacionado a SCD publicado en el país, además destacan la necesidad de aumentar la sospecha diagnóstica y el acceso a estudios complementarias que apoyen el diagnóstico de SCD. En el año 2022 se publicó un trabajo de tesis de la Universidad de Talca en el cual se estudia la SCD y la aplicación de terapia transfusional (Soto, 2022).

- **Argentina**

En el año 2021 Borrajo recopiló la información más reciente sobre el panorama actual del tamizaje neonatal en países latinoamericanos. A partir de estas observaciones el autor correlaciona el índice de mortalidad infantil con el ingreso económico del país, el año de implementación del programa de tamizaje y su cobertura. Solo Cuba, Costa Rica, Chile y Uruguay tienen programas de tamizaje neonatal con coberturas mayores al 99%, presentando a su vez los menores índices de mortalidad infantil. Mientras que países como República Dominicana y Haití, tienen los mayores índices de mortalidad infantil y no tienen un programa de tamizaje establecido. Además, únicamente Brasil, Costa Rica, Uruguay y Panamá incluyen el tamizaje por hemoglobinopatías, de los cuales destaca el caso de Panamá puesto que su programa de tamizaje neonatal tiene cobertura menor al 75%.

Saad y colaboradores realizaron un reporte de caso en 2020 donde un paciente masculino de 38 años que se presenta al hospital con dolor abdominal persistente, náuseas, sangrado gastrointestinal e infiltrados pulmonares de 2 semanas de evolución tras viajar a un país de elevada altitud. El paciente debió ser trasladado de hospital en dos ocasiones por no lograr encontrarse un diagnóstico certero tras someterlo a varias series de pruebas de gabinete e imágenes médicas, exploración laparoscópica y apendicectomía, desarrollando posteriormente un cuadro de infarto esplénico, infiltrado pulmonar y anemia severa. Tras ser estudiado por diversas patologías en el transcurso de semanas se llegó a la sospecha de SCD por lo que se realizaron una prueba de falciformación y EF de hemoglobinas a partir de los cuales se diagnostica la presencia de rasgo drepanocítico (HbAS). Las personas HbAS por lo general se

mantienen asintomáticos durante toda su vida, presentando en raras ocasiones crisis vaso-oclusivas, propiciadas por exposición a condiciones extremas de hipoxia o acidosis, por lo que se consideró el viaje a una zona alta el desencadenante del cuadro. Este caso clínico demuestra la importancia de conocer las hemoglobinopatías a la hora de realizar un diagnóstico para evitar complicaciones asociadas como enfermedad tromboembólica o infarto esplénico que podrían amenazar la vida del paciente si no se da el diagnóstico oportuno temprano.

### **3.3. Investigación en el Caribe**

En el año 2012 se creó la Red Caribeña de Investigadores Clínicos sobre Drepanocitosis y Talasemias (Caribbean Association for Researchs in Sickle Cell Disease and Thalasemias, CAREST) que está compuesta por Jamaica, Trinidad de Tobago, Martinica, Guadalupe, Haití, Cuba y República Dominicana con el fin de impulsar el diagnóstico neonatal, la investigación y divulgación científica en la región (Svarch, & Machín, 2020). Una de las más recientes publicaciones de la CAREST fue la realizada por Knight y colaboradores en que se reunió investigadores de todos los países representados en la red para presentar el estado del tamizaje neonatal en el Caribe y establecer la prevalencia de HbAS, HbSS, HbAC y HbSC en la región, siendo de gran aporte para el conocimiento global y este trabajo (Knight et al., 2019).

- **Jamaica**

En Jamaica se han realizado abundantes estudios entorno a SCD, entre los cuales destacan los aportes del británico Graham Serjeant. Se estudió el programa de tamizaje neonatal por hemoglobinas en Jamaica con el fin de exponer los retos prácticos más comunes. Los autores exponen fallas en el seguimiento y control de pacientes con SCD que son diagnosticados presuntivamente mediante HPLC, demostrándose que solo el 72% de los pacientes identificados con SCD en el programa de tamizaje neonatal durante del periodo 2008-2019 recibieron seguimiento y diagnóstico formal. La prevalencia de  $\beta$ -talasemia y genes de persistencia de HbF, encontradas en muchos casos en conjunto con SCD, resalta la necesidad de incorporar técnicas de análisis molecular en el país pues actualmente todas las muestras inconcluyentes, de difícil interpretación o que requieran identificación molecular son referidas a Inglaterra o Alemania para su análisis. Además, la falta de registros clínicos hematológicos completos y la escasa realización de estudios familiares continúa dejando vacíos en los estudios reportados (Serjeant et al., 2022a). También se estudió la tendencia de los índices hematrímicos en pacientes HbAA, HbAS, HbAC y con persistencia de HbF con el fin de

generar un abordaje clínico más eficiente y prevenir investigaciones innecesarias (Serjeant et al., 2020b) El autor además estudio las variaciones fenotípicas de SCD dando énfasis a la presentación conjunta con  $\beta$ -talasemia,  $\alpha$ -talasemia y persistencia de la HbF como determinantes en las manifestaciones clínicas encontradas (Serjeant, 2022).

Lewis y colaboradores analizaron 177 partos en 77 pacientes con SCD y 74 pacientes sanas HbAA. A partir de este estudio se determinó un mayor riesgo de aborto espontáneo, muerte intrauterina y parto prematuro en mujeres con SCD, además de un mayor riesgo de presentar síndrome de dificultad respiratoria aguda, infecciones en tracto urinario, preeclampsia, eclampsia, placenta adherida, sepsis y muerte, al compararse con las mujeres sanas HbAA (Lewis et al., 2021).

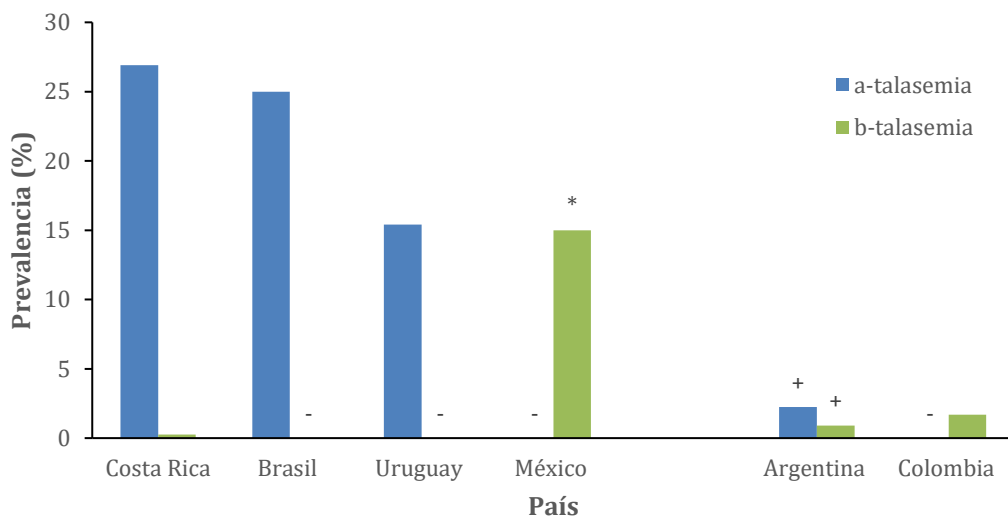
- **Granada**

En un estudio realizado en 2021 se evaluó la calidad de vida de los pacientes con SCD en Granada a través de encuestas realizadas tanto en pacientes como cuidadores y padres en los casos de pacientes pediátricos. Más allá de las complicaciones clínicas que pueden presentar, el mayor problema expresados por los pacientes fue la dificultad en el acceso a atención médica a partir de los 18 años donde se pierde la cobertura por el estado para el tratamiento de SCD (Grygiel et al., 2021).

## Discusión

Diferentes eventos a lo largo de la historia han provocado que la población de América Latina y el Caribe se enriquezca y diversifique genéticamente. Dicha diversificación conlleva la introducción de nuevas variantes genéticas en la población, de las cuales algunas podrían conducir a patologías como las hemoglobinopatías, y el alto grado de entrecruzamiento con poblaciones de alta prevalencia para estos trastornos, como lo son las etnias asiáticas y africanas, las ha vuelto comunes en una población que en sus orígenes se encontraba libre de trastornos de la hemoglobina. Actualmente las tendencias migratorias están provocando cambios en la prevalencia de hemoglobinopatías en el mundo, lo que representa un problema de salud pública emergente.

La información disponible sobre talasemias en países latinoamericanos y del Caribe es sumamente escasa (Ver Figura 1). En el caso de la  $\alpha$ -talasemia, todos los datos de prevalencia encontrados se basan en estudios realizados sobre población afrodescendiente, donde se espera una mayor prevalencia de este trastorno, de los cuales destaca la alta prevalencia en países como Costa Rica y Brasil. Costa Rica ha sido pionero desde los años 70s en el estudio de hemoglobinopatías, siendo el país en la región con más información disponible en torno a estos trastornos, por lo que esta alta prevalencia podría deberse a la busca activa de casos a través del tamizaje neonatal obligatorio y al alto nivel de investigación que se realiza. Es importante destacar la alta producción de investigación que se realiza en Brasil, donde la mayoría ha sido realizada exclusivamente en portugués por lo que la barrera del idioma limita la información recopilada en este trabajo.



**Figura 1.** Prevalencia de las talasemias recopiladas para países latinoamericanos. (+) Estudio realizado en población general. (\*) Estudio realizado en focos poblacionales. (-) Sin información.

Se exceptúa el caso de Argentina, ya que fue realizado sin distinción de raza, pero se limitó al estudio de neonatos en único hospital de la provincia de Rosario siendo predominantemente caucásicos con un alto porcentaje de ascendencia española-aborigen (83%, n=310), y se tamizó de manera exclusiva la delección -3.7, por lo que no podría asegurarse que las  $\alpha$ -talasemias mantengan este comportamiento en la población general. Además, en el caso de Ecuador se estudiaron individuos afrodescendientes y no se encontró ningún caso de talasemias, pero no se puede asegurar la ausencia de este trastorno en dicho país ya que utilizaron una muestra muy pequeña (n=114), lo que deja en evidencia la necesidad de ampliar el alcance de estos estudios e idealmente la implementación de un programa de tamizaje.

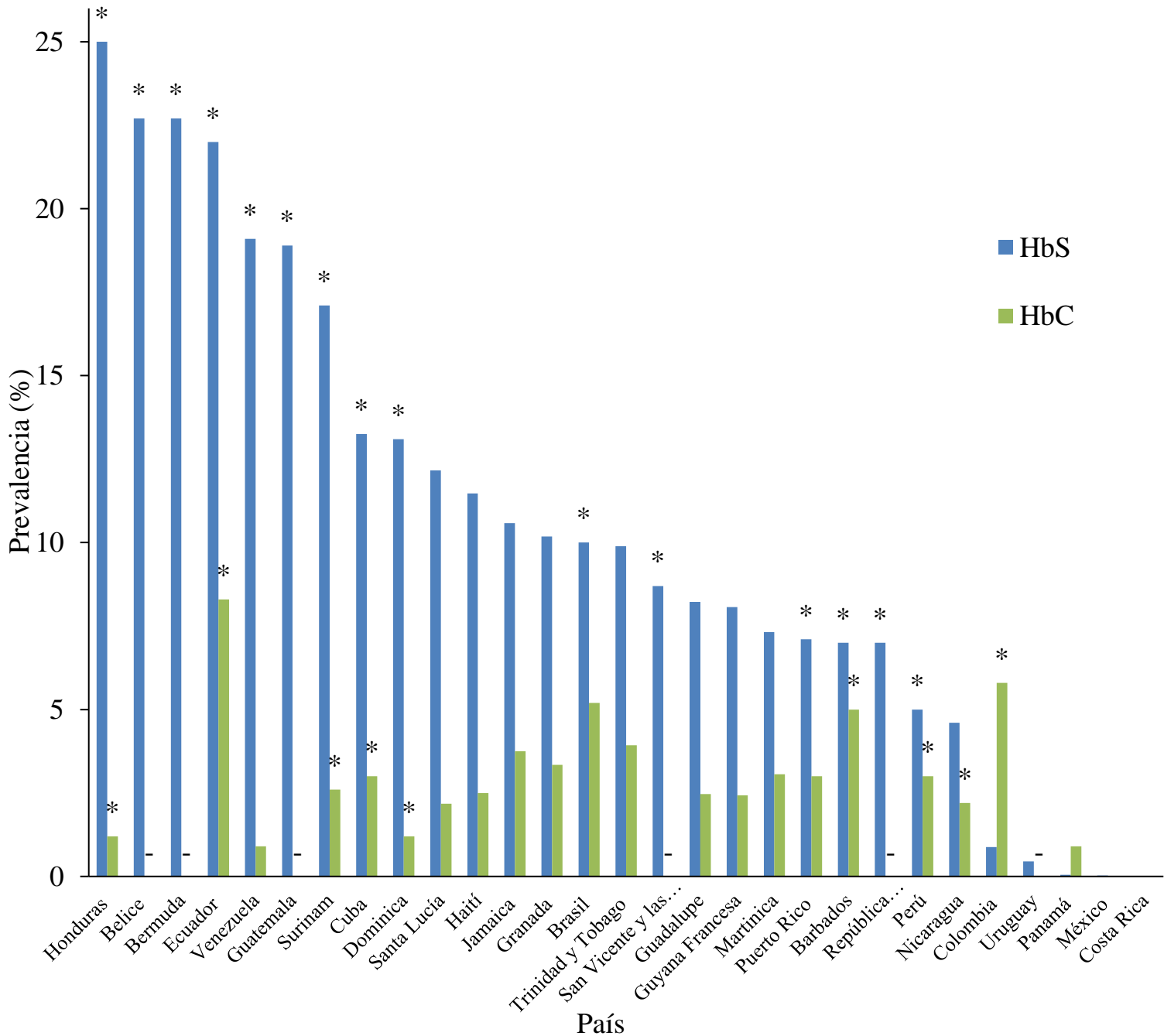
En el caso de México, se muestra como la prevalencia de estos trastornos puede aumentar drásticamente según la población que se evalúe, pues pueden encontrarse delimitadas a ciertos focos poblacionales, de acá la importancia de la búsqueda activa de casos en todo el territorio que permita identificar estos focos.

La necesidad de aplicar técnicas de biología molecular para el estudio de  $\alpha$ -talasemias limita el hallazgo de estos trastornos en muchas poblaciones donde aún no se cuenta con estos métodos, por lo que en algunos países como Argentina, Brasil y Costa Rica, tras la introducción de técnicas moleculares, se ha dado un auge en el estudio de estos trastornos. Por su parte, la investigación en torno a las  $\beta$ -talasemias en la región es más escasa, pero cuenta con mucha más información que data de décadas de estudios.

Las hemoglobinopatías estructurales son más estudiadas que las talasemias en la región. La mayor parte de la investigación se dedica a la busca de alelos de HbS en la población, por ser el trastorno de Hb con mayores repercusiones para los individuos homocigotos. Mientras que la hemoglobina E y D, pese a estar presentes en la región, son poco estudiadas y la información es casi inexistente.

La HbS presentó una muy alta prevalencia en la región (Ver Figura 2), pero como ocurrió anteriormente, la mayor parte de los estudios se limitó a población afrodescendiente. Por otro lado, la HbC mantiene una prevalencia significativa en la región. Independientemente de si el estudio utilizado fue realizado en población general o afrodescendiente, se observa un predominio en las hemoglobinopatías estructurales por HbS. El caso de Colombia rompe con esta tendencia al presentar una mayor prevalencia de HbC que HbS tanto en la población general como en población afrodescendiente, lo que podría deberse al origen de los primeros

afrodescendientes en asentarse en el país. Lo anterior demuestra lo diversa que es América Latina y el Caribe en sus orígenes a pesar de estar caracterizados por los mismos eventos históricos, y como un estudio integral de las hemoglobinopatías aportaría información valiosa en el entendimiento del comportamiento epidemiológico tan variante de un país a otro dentro de la misma región.

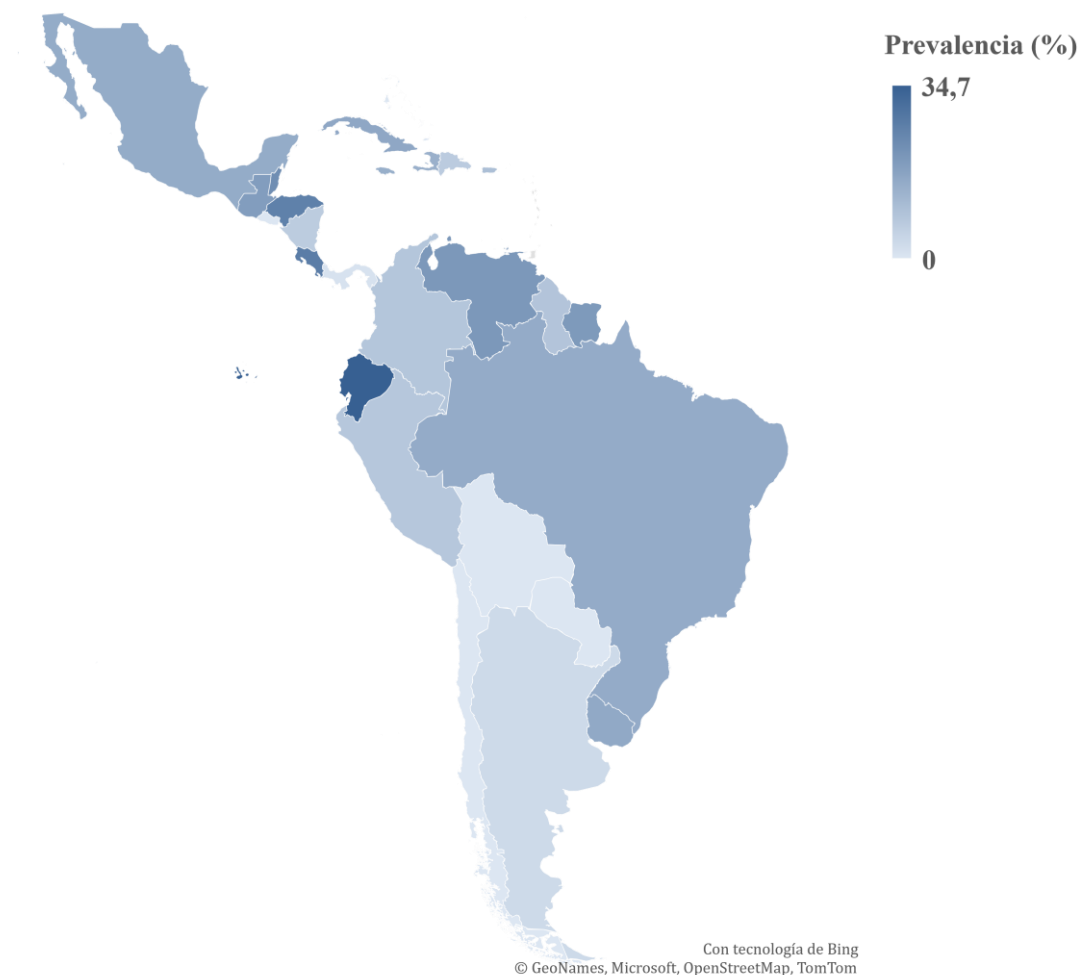


**Figura 2.** Prevalencia de HbS y HbC en países latinoamericanos y del Caribe.

(\*) Estudio realizado en población afrodescendiente. (-) Sin información.



En la Figura 3 se observan las prevalencias acumuladas de hemoglobinopatías recopiladas a lo largo de este trabajo. Si bien los datos acá mostrados no son comparables por limitantes como el tamaño de la muestra utilizada, la etnia de los individuos estudiados, la antigüedad de los estudios más recientes y la carencia de información en general, permite observar el comportamiento endémico de estos trastornos en Latinoamérica y el Caribe. Se destaca a Brasil, Costa Rica y Ecuador como los países con mayores prevalencias de hemoglobinopatías, dado que en todos los casos se estudió población afrodescendiente de manera exclusiva por lo que se espera una menor prevalencia para la población general con respecto a la prevalencia presentada por la comunidad afrodescendiente de cada país.



**Figura 3.** Estimación de la prevalencia de hemoglobinopatías estructurales y talasemias en América Latina y el Caribe.

La mayoría de los países de Latinoamérica y el Caribe carecen de programas de tamizaje neonatal obligatorio que incluyan a las hemoglobinopatías, por lo que los escasos datos disponibles en la mayoría de los casos se limitan a estudios realizados con una muestra

poblacional muy pequeña o en focos poblacionales caracterizados por una alta prevalencia de hemoglobinopatías, principalmente asociado a la etnia. Lo anterior polariza esta investigación, ya que gran parte de los valores de prevalencias de hemoglobinopatías recopilados no son representativos para la población de cada país en su totalidad.

Los principales métodos utilizados en la región para el diagnóstico de hemoglobinopatías son la electroforesis alcalina y HPLC. Las diferencias económicas entre los países Latinoamericanos y del Caribe, así como el acceso a la tecnología, queda en evidencia al analizar la distribución de las técnicas de diagnóstico en la región y como las más costosas están en pocos países como Costa Rica, Brasil y Argentina, que cuentan con todas las técnicas complementarias para el análisis de hemoglobinopatías y muchas otras moleculares. Mientras que algunos países cuentan con una única técnica disponible en el territorio nacional como es el caso de Nicaragua, en donde se realiza electroforesis alcalina, y San Vicente y las Granadinas que únicamente cuenta con la prueba de falciformación como guía en el diagnóstico de HbS, a pesar de que ambos países cuentan con alianzas en el extranjero. Además, se desconoce la existencia de estas técnicas diagnósticas en los países para los cuales no se encontraron publicaciones entorno a hemoglobinopatías.

La secuenciación de nueva generación (NGS, por sus siglas en inglés) es un proceso automatizado que permite la secuenciación simultánea de múltiples fragmentos de ADN en una única reacción, con un menor tiempo y costo que en la secuenciación de Sanger (Gómez et al., 2016). La NGS ha sido incorporada en la detección de hemoglobinopatías y muchos otros trastornos en diversos países como Estados Unidos, China, Países Bajos y el Reino Unido (Nickel et al., 2023; Zhao et al., 2020; Harteveld, 2018; Roy et al., 2022). Estos avances tecnológicos han cambiado drásticamente la habilidad de detectar e identificar desórdenes congénitos en el mundo y están superando la capacidad de los sistemas de salud de Latinoamérica de proveer recursos para el diagnóstico y tratamiento de estos pacientes, donde en muchas ocasiones se carece de métodos diagnósticos y terapias apropiadas para dichos trastornos. La implementación de NGS en los sistemas de salud de Latinoamérica y el Caribe representaría un progreso sustancial en el diagnóstico y abordaje de las hemoglobinopatías (Giugliani et al., 2022).

La rápida evolución de las tecnologías utilizadas para el tamizaje neonatal en países desarrollados, acompañado de la continua adición de condiciones a evaluar, deja en evidencia la brecha que existe entre América Latina y dichos países, siendo la tardía incorporación de

programas de tamizaje en los países latinoamericanos un claro ejemplo de esta brecha (Borrajo, 2021). Estos programas se han centrado en aumentar su cobertura, pero es necesaria la incorporación de trastornos de alta prevalencia en la región como los son las hemoglobinopatías.

Mientras que en países como Cuba el tamizaje antenatal para hemoglobinopatías es una realidad desde hace algunas décadas, el panorama para el resto de América Latina y el Caribe se encuentra cargado de dudas. En la región existe un rezago en acceso a la salud, tecnologías y diagnóstico temprano de estos trastornos, en donde se logra acceder a tecnología años o incluso décadas más tarde que países de primer mundo. Se consideran como principales obstáculos en región la carencia de legislación orientada al tamizaje neonatal en muchos países, la falta de divulgación científica que genere población general y política consciente, deficiencias en el entrenamiento de personal de salud, así como escasa cantidad de especialistas médicos (Giugliani et al., 2022).

Los trastornos talasémicos y las hemoglobinopatías estructurales se encuentran en todos los países de Latinoamérica y el Caribe con diferentes prevalencias y predominancias. Si bien hay países para los que no existe información disponible, es esperable encontrar estos trastornos de la Hb dado el comportamiento epidemiológico que tienen en los demás países de la región. La falta de información de libre acceso e investigación en torno a las hemoglobinopatías en América Latina y el Caribe queda en evidencia en esta recopilación.

La mayoría de los estudios en torno a hemoglobinopatías realizados en América Latina y el Caribe se limita al estudio de SCD o se trata de estudios retrospectivos que se confinan a la recopilación de datos referentes al diagnóstico de hemoglobinopatías de un único centro de salud. En muchas ocasiones estos estudios retrospectivos son los únicos datos epidemiológicos sobre hemoglobinopatías que se conocen para el país en estudio. En la literatura consultada no se encontraron estudios en la región que innoven en el diagnóstico o tratamiento de las hemoglobinopatías y talasemias en la región, los escasos estudios existentes se limitan a caracterizaciones clínicas de los pacientes con estas patologías o la evaluación de la eficacia de los tratamientos ya establecidos que no han sido actualizados desde su incorporación. Sin embargo, el método de transformación bacteriana utilizado en Argentina para la detección de mutaciones puntuales causantes de  $\alpha$ -talasemias ha sido muy poco utilizado reportándose su uso en dos ocasiones en Argentina y una vez en Brasil (Scheps et al., 2012; Scheps et al., 2015; Pedroso et al., 2017). Mientras que en el mundo se ha utilizado en China (Wang et al., 2015).

Aun así, existe un importante interés por la investigación de las hemoglobinopatías en la región que se evidencia mediante la presencia de organizaciones y sociedades con financiamiento extranjero, en su mayoría estadounidenses. Este interés se ha evidenciado principalmente en países del Caribe por la alta prevalencia de SCD y su migración a Estados Unidos. Destaca la alta producción de investigación sobre estos trastornos en Brasil, Colombia y Costa Rica, mientras que en el Caribe el aporte de Jamaica en el entendimiento de la SCD y su comportamiento epidemiológico en la región ha sido crucial.

A nivel de salud pública, en la región se necesita de mayor compromiso para ampliar la vigilancia de estos trastornos, al igual que la implementación de sistemas de tamizaje neonatal, de modo que se favorezca la detección temprana y el acceso a tratamiento especializado en pro de disminuir la morbi-mortalidad de las personas que padecen estos trastornos. También es clara la necesidad de promover la divulgación de información a la población general y a la comunidad científica, de manera que permita concientizar sobre la relevancia e impacto de las hemoglobinopatías.

## Conclusiones

- Las hemoglobinopatías estructurales y talasemias son trastornos endémicos en todos los países de Latinoamérica y el Caribe.
- Los países de América Latina y el Caribe, pese a estar caracterizados por los mismos eventos históricos, presentan diferentes tendencias en la distribución de hemoglobinopatías asociadas principalmente al factor étnico en el origen de cada país.
- La HbS es la hemoglobinopatía más frecuentemente encontrada en la región.
- Las actuales tendencias migratorias están provocando cambios en la prevalencia de hemoglobinopatías en el mundo, lo que representa un problema de salud pública emergente en el mundo entero.
- Si bien en las últimas décadas se han establecido programas formales de tamizaje neonatal y planes piloto para el tamizaje de hemoglobinopatías en muchos países de la región, aún existen países que carecen de programas de tamizaje en su totalidad por lo que es necesario el establecimiento de programas formales de tamizaje neonatal en la región.
- Se debe promover la divulgación científica en la región, la creación de repositorios de libre acceso para el estudio de estas hemoglobinopatías y la producción de estudios amplios que permitan figurar el panorama real de las hemoglobinopatías y talasemias en la región.
- La desigualdad en el acceso a la salud y a tecnologías de diagnóstico a lo largo de la región queda en evidencia en esta recopilación.

## Referencias bibliográficas

1. Abarca, G., Navarrete, M., Trejos, R., de Céspedes, C. & Saborío, M. (2008). Hemoglobinas anormales en la población neonatal de Costa Rica. *Revista de biología tropical*, 56(3), 995-1001.
2. Adorno, E., Couto, F., Moura, J., Menezes, J., Rêgo, M., Reis, M. & Gonçalves, M. (2005). Hemoglobinopathies in newborns from Salvador, Bahia, Northeast Brazil. *Cadernos de saude publica*, 21(1), 292–298. <https://doi.org/10.1590/s0102-311x2005000100032>
3. Aguirre, M., Medina, D., Araujo, M., Campo, M., Castro, A., Fernandez, L., Alcalá, M. & Sua, L. (2020). Importancia de la detección temprana de hemoglobinopatías en la población pediátrica en países en desarrollo. *Revista Chilena Pediatría*, 91(4). <https://dx.doi.org/10.32641/rchped.v91i4.1438>
4. Alladin, B., Mohamed-Rambaran, P., Grey, V., Hunter, A., Chakraborty, P., Henderson, M., Milburn, L. & Tessier, L. (2022). Cross-sectional prospective feasibility study of newborn screening for sickle cell anaemia and congenital hypothyroidism in Guyana. *BMJ open*, 12(2), e046240.
5. Alvear, C., Barboza, M., Viola, M., Moneriz, C. & Araque, L. (2012). Pilot study of hemoglobinopathies in newborns of the Rafael Calvo maternity clinic of Cartagena, Colombia. *Colombia Medica*, 43(3), 196–199.
6. Amparo Santiago, J. M. (2020). Relación entre las hemoglobinopatías estructurales y la hemoglobina glucosilada en los pacientes que acuden a la consulta de hematología en el Hospital Dr. Salvador B. Gautier en el periodo julio 2019-julio 2020 [Tesis de posgrado]. Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña, República Dominicana. <https://repositorio.unphu.edu.do/handle/123456789/4103>
7. Arty, G., Seth, R., Bodas, P., De Zen, L., Zanolli, F. & Dall'Amico, R. (2012). Prevalence of Sickle Cell Disease, Hemoglobin S, and Hemoglobin C Among Haitian Newborns: Feasibility of Newborn Screening for Hemoglobinopathies in Haiti. *Blood*, 120(21), 4235. <https://doi.org/10.1182/blood.V120.21.4235.4235>

8. Audicio, P., Segobia, B., Queijo, C., & Queiruga, G. (2017). Primeros resultados del Plan Piloto de Pesquisa Neonatal de Hemoglobinopatías en Uruguay: first results in Uruguay. *Acta bioquímica clínica latinoamericana*, 51(2), 243-248. Recuperado en 14 de mayo de 2023, de [http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0325-29572017000200010&lng=es&tlng=es](http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-29572017000200010&lng=es&tlng=es).
9. Bain, G. (2006) *Haemoglobinopathy diagnosis*. Ed 2.
10. Benalcázar, C. (2019). Comportamiento de la drepanocitosis en pacientes que acuden al hospital “San Vicente de Paúl” de Ibarra período 2015. [Tesis de licenciatura]. Universidad Técnica del Norte, Ecuador. <http://repositorio.utn.edu.ec/handle/123456789/8891>
11. Borrajo, G. (2021). Newborn screening in Latin America: a brief overview of the state of the art. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics* (Vol. 187, No. 3, pp. 322-328). Hoboken, USA: John Wiley & Sons, Inc.
12. Burtis, C., & Bruns, D. (2014). *Tietz fundamentals of clinical chemistry and molecular diagnostics-e-book*. Elsevier Health Sciences.
13. Calderón, M., Cubillo, I., Cartín, W. & Valverde, K. (2022). Caracterización clínica y epidemiológica de población pediátrica costarricense con alfa-talasemia. *Acta Médica Costarricense*, 64(4), 1–11. <https://doi.org/10.51481/amc.v64i4.1260>
14. Calderón, M., Porras, A., Granados, P. & Cartín, W. (2020). Enfermedad por hemoglobina H: primer caso de dobles heterocigotos hemoglobina Constant Spring / Sudeste Asiático en Costa Rica. *Acta Médica Costarricense*, 62(1), 38-42. [http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0001-60022020000100038&lng=en&tlng=es](http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0001-60022020000100038&lng=en&tlng=es).
15. Cândido, P., Grilo, P., Ramos, V., Zanchin, M., Pereira, I., Oliveira, J., Bacani, V. & Belini, E. (2022). Incidence of hemoglobinopathies and spatialization of newborns with sickle cell trait in Mato Grosso do Sul, Brazil. *Einstein (Sao Paulo, Brazil)*, 20, eAO6535. [https://doi.org/10.31744/einstein\\_journal/2022AO6535](https://doi.org/10.31744/einstein_journal/2022AO6535)

16. Cartín, W., Calderón, M. & Acevedo, K. (2019). Herencia conjunta de  $\alpha^+$ -talasemia y portador de hemoglobina S. *Acta Médica Costarricense*, 61(4), 190-194. [http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0001-60022019000400190&lng=en&tlng=es](http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0001-60022019000400190&lng=en&tlng=es).
17. CDC (2015). Hemoglobinopathies: Current Practices for Screening, Confirmation and Follow-up.
18. Centro de Investigación en Hematología y Trastornos Afines (2023) Investigación. Hematología. <http://www.cihata.ucr.ac.cr/index.php/node/13>
19. Cesar, P., Dhyani, A., Schwade, L., Acordi, P., Albuquerque, C., Nina, R., De Paula, E. & Fraiji, N. (2019). Epidemiological, clinical, and severity characterization of sickle cell disease in a population from the Brazilian Amazon. *Hematology/Oncology and Stem Cell Therapy*, 12(4), 204-210.
20. Colunga, P., Gomez, G., Colunga, J. & Ruiz, G. (2018). Geographic Hematology: Some Observations in Mexico. *Acta Haematologica*, 140(2), 114–120. <https://doi-org.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr/10.1159/000491989>
21. Cossio, G., Chávez, T., González, D. & Delgado, M. (2011). Estudio preliminar de incidencia de hemoglobinopatías, en neonatos tamizados en el Hospital del Niño de Panamá. Agosto-diciembre 2009. *Pediatr. Panamá*, 15-18.
22. Cuadra, Y., Hechavarría, D., Céspedes, M. & Ferrer, J. (2022). Impacto del diagnóstico prenatal del Programa Nacional para la Prevención de hemoglobinopatía SS y SC en la incidencia en Santiago de Cuba. *MEDISAN*, 26(4), 4129.
23. de Souza, R., Carlos, A., de Souza, B., Rodrigues, C., Pereira, G. & Moraes, H. (2015). A-Thalassemia: Genotypic Profile Associated with Ethnicity and Hematological Differentiation of Iron Deficiency Anemia in the Region of Uberaba, Minas Gerais, Brazil. *Hemoglobin*, 39(4), 264–269. <https://doi-org.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr/10.3109/03630269.2015.1037890>
24. Díaz, M., Márquez, Y., Martínez, J., Briceño, I., Benavides, E. & Bernal, J. (2021). Anemia falciforme: una revisión sobre el genotipo de la enfermedad, haplotipos, diagnóstico y estudios asociados. *Revista médica de Chile*, 149(9), 1322-1329.



25. Domínguez, Y., Zurita, C., Calvopiña, D., Villacís, J. & Mora, M. (2013). Prevalence of common hemoglobin variants in an afro-descendent Ecuadorian population. *BMC research notes*, 6, 132. <https://doi.org/10.1186/1756-0500-6-132>
26. Echeverry, S., Colmenares, C., Yepes, Z., Martínez, O. & Isaza-Ruget, M. (2016). Hemoglobinopathy detection through an institutional neonatal screening program in Colombia. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, 52, 299-306.
27. Erazo, B., Ramírez, G., Cerrato, L., Pinto, L., Castro, E., Yanez, N., Montoya, B. & Fontecha, G. (2015). Prevalence of Hb S (HbA: c.20A > T) in a Honduran population of African descent. *Hemoglobin*, 39(2), 134–137. <https://doi-org.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr/10.3109/03630269.2015.1012294>
28. Erramouspe, B., & Eandi, S. (2017). Técnicas convencionales aplicadas al diagnóstico de las hemoglobinopatías. *Acta bioquímica clínica latinoamericana*, 51(3), 325-332.
29. Fernández, E. (2020). Eficacia de la hidroxiurea en la disminución de crisis dolorosa en pacientes con anemia de células falciforme asistido a la consulta de hematología en el hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier en los años 2018-junio 2020 [Tesis de posgrado]. Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña, República Dominicana. <https://repositorio.unphu.edu.do/handle/123456789/3896>
30. Galanello, R. & Origa, R. (2010). Beta-thalassemia. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 5, 11. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-5-11>
31. Gargot, J., Parriault, M., Adenis, A., Clouzeau, J., Van, K., Ntab, B., Defo, A., Nacher, M. & Elenga, N. (2022). Low Stroke Risk in Children With Sickle Cell Disease in French Guiana: A Retrospective Cohort Study. *Frontiers in Medicine*, 9.
32. Giugliani, R., Castillo Taucher, S., Hafez, S., Oliveira, J., Rico, M., Rozenfeld, P., Zarante, I. & Gonzaga, C. (2022). Opportunities and challenges for newborn screening and early diagnosis of rare diseases in Latin America. *Frontiers in Genetics*, 13, 3447.
33. Gluckman, E. (2013). Allogeneic transplantation strategies including haploidentical transplantation in sickle cell disease. *Hematology, The American Society of Hematology Education Program Book*, 2013(1), 370-376. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2013.1.370>

34. Gómez, B., Álvarez, B., Zúñiga, G. & Vera, J. (2016). Secuenciación de ADN y microarreglos. En *Biología molecular: fundamentos y aplicaciones en las ciencias de la salud*. McGraw-Hill Interamericana.
35. Grannum, D. & Lashley, P. (2018). The morbidity pattern of children with sickle cell disorders admitted to the Queen Elizabeth Hospital, Barbados (2009-2013). *Tropical doctor*, 48(1), 11–16. <https://doi.org/10.1177/0049475517740309>
36. Greppi, C., Fuentes, M. P., Sotomayor, C., & Verdugo, P. (2022). Experiencia de una década en el diagnóstico de la enfermedad de células falciformes en una unidad de referencia de hematología pediátrica. *Andes pediátrica*, (AHEAD), 0-0.
37. Grygiel, A., Ikolo, F., Stephen, R., Bleasdille, D., Robbins-Furman, P., Nelson, B., Sobering, A. & Elsea, S. (2021), Sickle cell disease in Grenada: Quality of life and barriers to care. *Mol Genet Genomic Med*, 9: e1567. <https://doi.org/10.1002/mgg3.1567>
38. Harteveld, C. & Higgs, D. (2010).  $\alpha$ -thalassaemia. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 5:13. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-5-13>
39. Henríquez, A. (2020). Conocimientos y actitudes sobre la hemoglobinopatía S de los pacientes afectados por esta patología tratados en el Hospital Dr. Salvador B. Gautier en enero-junio 2020 [Tesis de posgrado]. Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña, República Dominicana. <https://repositorio.unphu.edu.do/handle/123456789/3894>
40. Huttle, A., Maestre, G., Lantigua, R. & Green, N. (2015). Sickle cell in sickle cell disease in Latin America and the United States. *Pediatric blood & cancer*, 62(7), 1131-1136.
41. Jacinto, A. & Chiro, A. (2019) Incidencia de hemoglobinopatías en neonatos del Hospital General San Juan de Dios [Tesis de licenciatura]. Universidad de San Carlos, Guatemala.
42. Kachur, S. (2022). Malaria. *Maxcy-Rosenau-Last Public Health & Preventive Medicine*, 16e. McGraw Hill. <https://accessmedicine-mhmedical-com.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr/content.aspx?bookid=3078&sectionid=257463282>

43. Knight, J., Lee, K., Elana, G., Elenga, N., Marcheco, B., Keshi, N., Etienne, M., King, L., Asnani, M., Romana, M., & Hardy, M. (2019). Newborn Screening for Sickle Cell Disease in the Caribbean: An Update of the Present Situation and of the Disease Prevalence. *International journal of neonatal screening*, 5(1), 5. <https://doi.org/10.3390/ijns5010005>
44. Lazarte, S., Mónaco, M., Haro, A., Jiménez, C., Ledesma, M. & Issé, B. (2014). Molecular characterization and phenotypical study of  $\beta$ -thalassemia in Tucumán, Argentina. *Hemoglobin*, 38(6), 394–401. <https://doi-org.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr/10.3109/03630269.2014.968784>
45. León, J., Socorro, A., Librada, M. & Pérez, C. (2020). Producción científica en América Latina y el Caribe en el período 1996-2019. *Revista Cubana de Medicina Militar*, 49(3), e573. Epub 25 de noviembre de 2020. Recuperado en 24 de mayo de 2023, de [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0138-65572020000300013&lng=es&tlng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-65572020000300013&lng=es&tlng=es).
46. Lewis, G., Thame, M., Howitt, C., Hambleton, I. & Serjeant, G. (2021). Pregnancy outcome in homozygous sickle cell disease: observations from the Jamaican Birth Cohort. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 128(10), 1703-1710.
47. Luna, A., Concepción, B., Yero, L., Zúñiga, Á. & Martín, M. (2020). Prevalencia de las hemoglobinopatías en gestantes de la provincia Sancti Spíritus. *Universidad Médica Pinareña*, 16(3), 1-7.
48. Marcheco, B. (2019). Sickle cell anemia in Cuba: Prevention and management, 1982–2018. *MEDICC review*, 21, 34-38.
49. Martínez, L., Carvajal, M., Roldán, M. & Vergara, D. (2022). Caracterización de pacientes con beta-talasemia en una institución de alta complejidad, Medellín, Colombia. *Medicina Interna de México*, 38(4), 783-790.
50. Modell, B. & Darlison, M. (2008). Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators. *Bulletin of the World Health Organization*, (6), 480–487. <https://doi.org/10.2471/BLT.06.036673>

51. Morales, C. (2016). Diagnóstico diferencial de las hemoglobinopatías. Educación continuada en el laboratorio clínico, 53-71.
52. Navarrete, J., Cervantes, D., Limón, A., Galindo, P., Escamilla, J., Mejía, A., Cantú, C., Cruz, H. & Gómez, R. (2018). Incidencia de errores innatos del metabolismo, endocrinopatías, hemoglobinopatías y otros desórdenes detectados por tamiz metabólico ampliado de Pemex. *Revista Médica de Petróleos Mexicanos*, 2(11), 72-83.
53. Nickel, R., Darbari, D., Martin, B., Thaniel, L., Stern, H. & Jacquot, C. (2023). Optimising the screening for haemoglobinopathies in pregnancy planning. *Human Fertility*, 1-6.
54. Harteveld, C. (2018). Diagnosis of haemoglobinopathies: New scientific advances. *Thalassemia Reports*, 8(1), 7473.
55. NIH National Library of Medicine (2020). HBB gene. <http://ghr.nlm.nih.gov/gene/HBB>
56. Noguera, N., Bragós, I., & Milani, A. (2002). Prevalence of -alpha3.7-thalassemia in Argentina. *Hemoglobin*, 26(1), 103–106. <https://doi-org.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr/10.1081/hem-120002950>
57. Núñez, A. & Saavedra, J. (2022). Características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con anemia de células falciformes atendidos en un centro de referencia en hematología en la ciudad de Barranquilla en el periodo de enero a junio de 2021. [Tesis de posgrado]. Universidad de Libre Seccional de Barranquilla, Colombia.
58. Old, J., Harteveld, C. L., Traeger, J., Petrou, M., Angastiniotis, M., & Galanello, R. (2014). Prevention of thalassaemias and other haemoglobin disorders: volume 2: laboratory protocols.
59. Organización de las Naciones Unidas para la Educación, Ciencia y Cultura (2018). La UNESCO sobre la ciencia hacia 2030: panorámica de América Latina y el Caribe. <https://unesdoc.unesco.org/ark:/48223/pf0000265331>

60. Organización Mundial de la Salud (2006). Talasemia y otras hemoglobinopatías: informe de la Secretaría (EB118/5). <https://apps.who.int/iris/handle/10665/24080>
61. Ortiz, E. (2020). Caracterización hematológica y bioquímica de pacientes con diagnóstico de anemia falciforme en el Hospital General Esmeraldas Sur Delfina Torres de Concha del periodo 2017-2019 [Tesis de licenciatura]. Pontificia Universidad Católica del Ecuador, Ecuador. <https://repositorio.pucese.edu.ec/handle/123456789/2147>
62. Pedroso, G., Kimura, E., Santos, M., Albuquerque, D., Ferruzzi, J., Jorge, S., Costa, F., Saad, S. & Sonati, M. (2017) Coinheritance of Hb Bristol-Alesha [ $\beta 67(\text{E11})\text{Val}\rightarrow\text{Met}$ ; HBB: c.202G>A] and the  $\alpha 212$  Patchwork Allele in a Brazilian Child with Severe Congenital Hemolytic Anemia, *Hemoglobin*, 41:3, 203-208.
63. Pernudy, A., Puller, A., Mejía, G. & Rodríguez, W. (2018a). Establishment of a specialized laboratory for hemoglobin analysis in Nicaragua. *Blood Advances*, 2(Suppl 1), 58. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018GS110337>
64. Pernudy, A., Gómez, V., Vanegas, L., Ramírez, M., Baltodano, G., & Romero, W. (2018b). Identificación de  $\beta$ -talasemia en anemias microcíticas hipocrómicas refractarias al tratamiento con hierro en Nicaragua. *Acta Médica Costarricense*, 60(4), 162–166. <https://doi.org/10.51481/amc.v60i4.1014>
65. Pompeo, C., Ferreira, M., Cardoso, A., Souza, M, Frota, O., Mota, F., & Ivo, M. (2022). Clinical-Epidemiological Characteristics and Mortality in Patients with Sickle Cell Anemia: A Retrospective Cohort Study of 1980 at 2018. *International Journal of General Medicine*, 1057-1074.
66. Protti, T., Calderón, M., Solano, M. & Cartín, W. (2022). La doble heterocigosis por la mutación común en el codón 39 (C>T) ( $\beta 0$ ) y la delección siciliana ( $\delta\beta 0$ ) 13.4 kb causa una beta-talasemia transfusión dependiente en dos pacientes costarricenses. *Acta Médica Costarricense*, 64(3), 1–5. <https://doi.org/10.51481/amc.v64i3.1243>
67. Quimby, K., Moe, S., Sealy, I., Nicholls, C., Hambleton, I., & Landis, R. (2014). Clinical findings associated with homozygous sickle cell disease in the Barbadian population—do we need a national SCD registry?. *BMC research notes*, 7, 1-4.

68. Revi, M. (2022). Manifestaciones renales en la enfermedad de células falciformes en el Hospital Doctor Salvador Bienvenido Gautier septiembre 2021-marzo 2022 [Tesis de posgrado]. Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña, República Dominicana.
69. Roldán, M., Herrera, L., Hernández, A. & Martínez, L. (2020). Anemia falciforme y resistencia a la malaria. Revisión narrativa. *Revista Facultad Ciencias de la Salud: Universidad del Cauca*, 22(2), 34-42.
70. Rosenfeld, L., Bacal, N., Cuder, M., Silva, A., Machado, Í., Pereira, C., Souza, M. & Malta, D. (2019). Prevalence of hemoglobinopathies in the Brazilian adult population: National Health Survey 2014-2015. *Revista brasileira de epidemiologia*, 22Suppl 02. <https://doi.org/10.1590/1980-549720190007.supl.2>
71. Roy, N., Da Costa, L., Russo, R., Bianchi, P., del Mar, M., Fermo, E., Immacolata, A., Clark, V., Proven, M., Sanchez, M., van Wijk, R., van der Zwaag, B., Layton, M., Rees, D. & Iolascon, A. (2022). The use of next-generation sequencing in the diagnosis of rare inherited anaemias: A Joint BSH/EHA Good Practice Paper. *HemaSphere*, 6(6).
72. Ryan, K., Bain, B., Worthington, D., James, J., Plews, D., Mason, A., Roper, D., Reese, D., de la Salle, B. & Streetly, A. (2010). Significant haemoglobinopathies: guidelines for screening and diagnosis. *British journal of haematology*, 149(1), 35-49.
73. Saad, E., Barra, A., Monzoni, G., Villegas, C. & Tabares, A. (2020). Sickle cell trait: A cause of abdominal pain and pulmonary embolism. *Revista de la Facultad de Ciencias Médicas de Córdoba*, 77(4), 360-362.
74. Sáenz, G. (1988). Hemoglobinopatías en los países de la cuenca del Caribe. *Biología Tropical*, 36(2B), 361-372.
75. Sáenz, G., Rodríguez, W. & Chaves, M. (1993). Variantes estructurales de la hemoglobina en Iberoamérica. *Revista De Biología Tropical*, 41(3A), 393-403. <https://revistas.ucr.ac.cr/index.php/rbt/article/view/23384>
76. Sáenz-Renauld, G. F. (2005). Hemoglobinas anormales. *Acta Médica Costarricense*, 47(4), 173-179.

77. Sáenz-Renauld, G. F., & Rodríguez-Romero, W. (2006). Síndromes talamésicos. Nuevos conceptos y estado actual del conocimiento en Costa Rica. *Acta Médica Costarricense*, 48(4), 172-178.
78. Sandoval, A., Meza, A. & Floresvillar, J. (2016). Reacción en cadena de polimerasa. En *Biología molecular: fundamentos y aplicaciones en las ciencias de la salud*. McGraw-Hill Interamericana.
79. Santos, E., Santana, P., Jesus, L, Melo, G., Yahouédéhou, S., Guarda, C., Santiago, R., Fiuza, L., Carvalho, S., Santos, L., Adorno, E., Aleluia, A., Luiz, L., Fonseca, T., Gonçalves, M. & Aleluia, M. (2023). Leg Ulcers in Sickle Cell Disease: A Multifactorial Analysis Highlights the Hemolytic Profile. *Hematology Reports*, 15(1), 119–129. <https://doi.org/10.3390/hematolrep15010013>
80. Saraf, S., Molokie, R., Nouraie, M., Sable, C., Luchtman, L., Ensing, G., Campbell, A., Rana, S., Niu, X., Machado, R., Gladwin, M. & Gordeuk, V. (2014). Differences in the clinical and genotypic presentation of sickle cell disease around the world. *Paediatric respiratory reviews*, 15(1), 4-12.
81. Scheps, K., Binaghi, A. & Varela, V. (2012) Identification of a New HBA1 Gene Mutation (HBA1:c.301-2A>T) in Cis with Hb Riccarton (HBA1:c.154G>A) [ $\alpha$ 51(CE9)Gly→Ser], *Hemoglobin*, 36:5, 504-507.
82. Scheps, K., & Varela, V. (2017). Bases moleculares de hemoglobinopatías en Argentina. *Acta bioquímica clínica latinoamericana*, 51(3), 333-342.
83. Scheps, K., Francipane, L., Nash, A., Cerrone, G., Copelli, S. & Varela, V. (2015). Bases moleculares de alfa-talasemia en la Argentina. *Medicina (Buenos Aires)*, 75(2), 81-86.
84. Serjeant, G. (2022). Phenotypic variation in sickle cell disease: the role of beta globin haplotype, alpha thalassaemia, and fetal hemoglobin in HbSS. *Expert Review of Hematology*, 15(2), 107-116.
85. Serjeant, G., Serjeant, B., Mason, K., Gibson, F., Gardner, R., Warren, L., Hambleton, I., Thein, S., Happich, M. & Kulozik, A. (2022a). Newborn screening for abnormal haemoglobins in Jamaica: Practical issues in an island programme. *Journal of Medical*

Screening, 29(4), 219–223. <https://doi-org.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr/10.1177/09691413221111209>

86. Serjeant, G., Serjeant, B., Mason, K., Gibson, F., Osmond, C., Thein, S., Happich, M. & Kulozik, A. E. (2022b). The haematology of Jamaicans: red cell indices in HbAA, HbAS, HbAC, and HbA-HPFH genotypes. *Journal of Community Genetics*, 13(2), 229-234.
87. Solano, M., Chui, D. & Rodríguez, W. (2020). Alpha-thalassemia. Case report alpha-thalassemia in a Costa Rican family, A case report. *Clinical case reports*, 9(1), 291–293. <https://doi.org/10.1002/ccr3.3518>
88. Soler, A., Piellusch, B., Silveira, L., Pedroso, G., López, P., Savio, E., Sonati, M. & Luz, J. (2021). Alpha thalassemia and alpha-MRE haplotypes in Uruguayan patients with microcytosis and hypochromia without anemia. *Genetics and Molecular Biology*, 44.
89. Soler, G. & Forrellat, M. (2020). Anemias hemolíticas hereditarias por defectos en la síntesis de globina. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*, 36(3). Recuperado de <https://revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/1099/988>
90. Solís, M. (2019). Detección de variantes de hemoglobina en pacientes examinados por hemoglobina A1c. *Acta Médica Costarricense*, 61(4), 160-165. [http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0001-60022019000400160&lng=en&tlng=es](http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0001-60022019000400160&lng=en&tlng=es).
91. Soto, B. (2022). Enfermedad de células falciformes y aplicación de la terapia transfusional [Tesis de licenciatura]. Universidad de Talca, Chile.
92. Svarch, E., & Machín García, S. A. (2020). Epidemiología de la drepanocitosis en países de América Latina y del Caribe. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*, 36(2).
93. Therrell, B., Padilla, C., Loeber, J., Kneisser, I., Saadallah, A., Borrajo, G, & Adams, J. (2015). Current status of newborn screening worldwide: 2015. *Seminars in perinatology* (Vol. 39, No. 3, pp. 171-187).



94. Valdés, Y., Pérez, J., Concepción, A., Acosta, T., Suárez, B., Llacer, D. & Correa, S. (2021). Frecuencia de hemoglobinopatías en mujeres embarazadas del Programa de anemias por hematíes falciformes en Cuba. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*, 37(1). Recuperado de <https://revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/1338/1158>
95. Vargas, D., Uscategui, A., De Avila, J. & Romero, C. (2023b). Differences in the distribution of hemoglobin variants according to the geographic regions in a Colombian population. *Hematology, transfusion and cell therapy*, S2531-1379(23)00002-0. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.htct.2022.11.012>
96. Vargas, D., Uscategui, A., Prada, A. & Romero, C. (2023a). Sickle Cell Trait, Clinical Manifestations and Outcomes: A Cross-Sectional Study in Colombia: Increasing Rate of Symptomatic Subjects Living in High Altitude. *Mediterranean journal of hematology and infectious diseases*, 15(1), e2023015. <https://doi.org/10.4084/MJHID.2023.015>
97. Vives, J. (2001). Anemias por defectos congénitos de la hemoglobina. hemoglobinopatías estructurales y talasemias. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 8(51), 2684–2693. [https://doi.org/10.1016/S0304-5412\(01\)70508-2](https://doi.org/10.1016/S0304-5412(01)70508-2)
98. Wang, M., Tsai, K., Chu, C., Yu, M. & Lam, H. (2015). A Novel Hemoglobin Variant Found on the  $\alpha 1$  Chain: Hb KSVGH (HBA1:p.Lys57\_Gly58insSerHisGlySerAlaGlnValLys), *Hemoglobin*, 39:2, 81-87.
99. Williams, S., Browne, B., Reed, S., Taylor, S., Summer, A. & Kanter, J. (2017b). Prevalence of sickle cell disease among newborns in St. Vincent and the Grenadines: a retrospective study. *West Indian Med J*, 66(4), 486-490.
100. Williams, S., Browne, B., Smart, Y., Morella, K., Reed, S. & Kanter, J. (2017a). Newborn screening for sickle cell disease in St. Vincent and the Grenadines: results of a pilot newborn screening program. *Global Pediatric Health*.
101. Williams, T., & Weatherall, D. (2012). World distribution, population genetics, and health burden of the hemoglobinopathies. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 2(9).

102. Zhao, J., Li, J., Lai, Q. & Yu, Y. (2020). Combined use of gap-PCR and next-generation sequencing improves thalassaemia carrier screening among premarital adults. *China Journal of Clinical Pathology* 2020; 73:488-492.