



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

---

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

PETRÓLEOS MEXICANOS  
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD

**“UTILIDAD DEL TAMIZ NEONATAL AMPLIADO  
PARA EL DIAGNÓSTICO TEMPRANO DE  
ANEMIAS HEMOLÍTICAS HEREDITARIAS EN LA  
POBLACIÓN PEDIÁTRICA DEL HOSPITAL  
CENTRAL SUR DE PETRÓLEOS MEXICANOS”**

## **TESIS DE POSTGRADO**

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN  
P E D I A T R Í A

Presenta

**DRA. CAROLINA VALENCIA CONTRERAS**

TUTOR DE TESIS: DRA. PATRICIA GALINDO DELGADO  
ASESOR DE TESIS: DRA. ANA ELENA LIMÓN ROJAS



MÉXICO, D.F. AGOSTO 2008



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



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

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

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

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

---

DR. CARLOS FERNANDO DÍAZ ARANDA

DIRECTOR

---

DRA. JUDITH LÓPEZ ZEPEDA

JEFA DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

---

DRA. ANA ELENA LIMÓN ROJAS

PROFESOR TITULAR DEL CURSO Y ASESOR DE TEISIS

---

DRA. PATRICIA GALINDO DELGADO

TUTOR DE TESIS

---

DRA. MARTHA MARGARITA VELAZQUEZ AVIÑA

ASESOR METODOLÓGICO

*“ LA FELICIDAD NO ES HACER TODO LO QUE UNO QUIERE,  
SINO QUERER TODO LO QUE UNO HACE “*

Jean Paul Sartre

## AGRADECIMIENTOS

A Dios por darme la vida y por las infinitas bendiciones que me ha dado a lo largo de ésta.

A mis Padres por darme los valores necesarios para llegar hasta aquí, por su interés y preocupación en que siempre todo saliera bien y por su gran amor ya que sin el no hubiera llegado tan lejos

A el Amor de mi vida, José Carlos, por encender mi corazón cada día y por enseñarme que siempre dos logran más que uno.

A Angie por siempre estar ahí y hacer los momentos de angustia más agradables.

A todos los NIÑOS que me han enseñado tanto, no solo de pediatría si no de cómo hay que luchar día a día. Y los que ya no están, siempre tendrán un lugar en mi corazón.

A mis suegros: Josefina y Carlos por todo su cariño y por hacerme parte de su familia.

A mis amigos, por llenar mi vida de felicidad

A la Familia González Bermúdez por recibirme en su hogar cuando estuve lejos del mío.

A mis maestros Dra. Limón, Dr. Orihuela, Dr. Wakida, Dr. Castrejón, Dra. Peña, Dr. Risco, Dr. Martínez, Dra. Xochitl, Dr. Medina, Dra. Mitchel, Dr. Torres, Dr Luna, Dra. Valdivia, Dr Reyna, por que cada uno dio algo para que llegara a ser una buena Pediatra.

A Juan Carlos, Paco, Iliana, Mario, César, Miriam, Sofi, Leilani, Rodolfo, Cris, porque formamos un gran equipo y por todos los momentos de risas y regaños.

A Dani y Rafa, por que empezamos este camino juntos siendo compañeros y ahora lo terminamos siendo hermanos.

En especial a la Dra Galindo por creer siempre en este proyecto, por creer en mi y porque a pesar de los obstáculos se pudo concluir.

A la Dra Martha Velázquez por su ayuda incondicional.

Y a todas las personas que han sido parte de mi vida y que han hecho posible éste éxito.

## CONTENIDO

I.	Título .....	7
II.	Definición del problema .....	8
III.	Marco teórico .....	8
IV.	Justificación .....	17
V.	Hipótesis .....	18
VI.	Objetivo general .....	18
VII.	Tipo de estudio .....	18
VIII.	Diseño .....	19
IX.	Resultados .....	21
X.	Discusión .....	25
XI.	Referencias Bibliográficas .....	30
XII.	Anexos .....	34

## I. TÍTULO

“ Utilidad del Tamiz Neonatal Ampliado para el Diagnóstico Temprano de Anemias Hemolíticas Hereditarias en la Población Pediátrica del Hospital Central Sur de Petróleos Mexicanos”

## II. DEFINICIÓN DEL PROBLEMA.

¿Es el Tamiz Neonatal Ampliado una herramienta útil en el diagnóstico temprano de Anemias Hemolíticas Hereditarias en la Población Pediátrica del Hospital Central Sur de Alta Especialidad de Petróleos Mexicanos?

### III. MARCO TEÓRICO

Las anemias hemolíticas hereditarias son un grupo de enfermedades caracterizadas por destrucción de los eritrocitos como causa de la anemia. La gran mayoría de las anemias hemolíticas que se presentan en la edad pediátrica son anormalidades intrínsecas del eritrocito, de carácter hereditario y que comprenden 4 categorías que nos hablan de la alteración que produce la hemólisis:

- a) alteraciones de las proteínas de la membrana del eritrocito
- b) defectos en la síntesis de las cadenas de las globinas
- c) defectos en la síntesis de la hemoglobina
- d) alteraciones enzimáticas de los eritrocitos. <sup>10</sup>

El espectro de manifestaciones clínicas es muy variable pudiendo presentarse de manera asintomática, anemia severa o condicionar enfermedades infecciosas graves como sepsis, neumonías o meningitis, secuestros esplénicos o crisis de dolor. <sup>10</sup>

Desgraciadamente estas enfermedades son infradiagnosticadas por desconocimiento de la patología de base, dado que sus síntomas son similares a otros padecimientos frecuentes y conocidos, no se consideran en el diagnóstico diferencial de estos cuadros clínicos y equivocadamente se concluye que no existen en la población mexicana. <sup>6</sup>

Afortunadamente estas enfermedades pueden ser detectadas en recién nacidos aparentemente sanos, antes de que se manifieste la enfermedad y esto se realiza por medio del tamiz neonatal ampliado. <sup>6,13</sup>

El tamiz neonatal se define como un procedimiento que se realiza para descubrir aquellos recién nacidos aparentemente sanos, pero que ya tienen una enfermedad que con el tiempo ocasionará daños graves, irreversibles, antes de que éstos se manifiesten, con la finalidad de poder tratarla, evitando o aminorando sus consecuencias. <sup>1,12</sup>

La historia del escrutinio de los recién nacidos para identificar errores del metabolismo inició con las ideas de Garrol en 1902, quien señaló la posibilidad de la herencia de defectos químicos específicos en el metabolismo. La fenilcetonuria, anomalía descrita en 1934, fue la primera enfermedad que se buscó identificar en forma temprana durante la infancia, inicialmente a través de tamizaje de la orina, utilizando cloruro férrico. En 1961, el Dr. Robert Guthrie desarrolló la prueba de tamiz mediante la recolección de gotas de sangre en papel filtro para la detección de fenilcetonuria. Posteriormente, el mismo principio fue empleado para identificar otras anomalías del metabolismo de histidina y aminoácidos como: metionina, lecitina y tirosina. <sup>1</sup>

En el año de 1963, Guthrie y Susi reportaron los resultados del diagnóstico de errores congénitos del metabolismo en la etapa perinatal con el uso de un método rápido, que se podría utilizar como prueba de escrutinio. A raíz de estos hallazgos, tomó interés la implementación de las pruebas de tamizaje neonatal. La prueba de tamiz neonatal se inició en los Estados Unidos de Norteamérica ese mismo año. Métodos para el tamizaje masivo de recién nacidos para galactosemia existen desde 1964.<sup>1</sup>

En 1973 se estableció el primer Programa de Tamiz para Hipotiroidismo Congénito, siendo Canadá el primer país en implementarlo, seguido por los Estados Unidos en 1975. En México, el tamiz neonatal para enfermedades metabólicas se realizó por primera vez en 1973. Inicialmente estaba dirigido para la detección neonatal de fenilcetonuria, galactosemia, enfermedad de orina de jarabe de maple, homocistinuria y tirosinemia. Este programa fue cancelado en 1977, a pesar de que se demostró su factibilidad y de que tuvo como resultado el descubrimiento y tratamiento oportuno de varios niños con estas enfermedades. Se establece un nuevo programa en 1986, esta vez dirigido a la detección de hipotiroidismo congénito y fenilcetonuria. A partir de 1988, la Secretaría de Salud emitió la norma técnica que estableció la prevención del retardo mental causado por hipotiroidismo congénito a través de la realización del examen de tamiz a todos los recién nacidos, y quedó incorporada con carácter de obligatoriedad en la Norma Oficial Mexicana en 1995.<sup>3,4, 5</sup>

La prueba de tamiz neonatal se realiza con gotas de sangre fresca capilar, usualmente obtenidas del talón cuando los niños tienen entre cuatro y siete días de vida extrauterina. Se colocan de tres a cuatro gotas de esta sangre sobre un papel filtro específico (tarjeta de Guthrie), que a su vez se pone en un medio de cultivo especial que contiene *Bacillus subtilis*, y se deja secar al medio ambiente. Se obtiene un disco de 3 mm de diámetro de la mancha de sangre. <sup>2</sup>

Éste método diagnóstico ha sido muy efectivo para prevenir retardo mental en pacientes con fenilcetonuria e hipotiroidismo congénito lo que se conoce como “Tamiz neonatal básico”. Se han logrado adaptar nuevas técnicas analíticas al estudio de las gotas de sangre neonatal recolectadas en papel filtro, lo cual ha hecho posible la determinación de una amplia gama de moléculas y la detección oportuna de aproximadamente medio centenar de padecimientos. Con dichos estudios se han extendido los beneficios a los recién nacidos bajo la denominación de “Tamiz neonatal ampliado”. Entre estas nuevas técnicas destaca el empleo de la espectrometría de masas en tandem, procedimiento que determina con gran precisión el peso y la estructura de átomos y moléculas. Se dice que es “en tandem” cuando se utilizan dos espectrómetros de masa unidos entre sí. El primero dispersa a los diferentes iones moleculares presentes en una mezcla compleja como la sangre; después estos iones son fragmentados y el segundo espectrómetro separa los fragmentos iónicos para su análisis. El resultado es un procedimiento rápido y reproducible. Dada su gran especificidad y sensibilidad, no da resultados falsamente negativos. Otros enfoques que han ampliado la gama de trastornos que se puede descubrir por el tamiz neonatal, usando la misma tarjeta de Guthrie que se emplea para la detección del hipotiroidismo congénito, son la enzimología, la fluorimetría, los ensayos inmunoenzimáticos, el enfoque isoelectrico y el estudio directo del ADN para búsqueda de mutaciones específicas. <sup>12</sup>

Para que la efectividad del tamiz neonatal sea máxima en la prevención de enfermedades debe ser realizado durante las primeras dos semanas de vida

del neonato (preferentemente entre cuatro y siete días de vida extrauterina); pero si esto no es posible, es todavía útil hasta los dos o tres meses de edad. <sup>1</sup>

Aunque individualmente estos padecimientos son poco frecuentes, en conjunto no lo son; aproximadamente uno de cada mil recién nacidos presenta uno de ellos. Los programas de tamiz neonatal constituyen una prioridad dentro de la atención en problemas de salud pública ya que, desde hace más de cuatro décadas, el tamizaje ha demostrado ser un procedimiento eficaz en un gran número de países desarrollados. México fue el primer país “emergente”, en el que se empezó a hacer el tamiz neonatal ampliado, a partir de julio de 1998.

6,13

En el sistema de salud de Petroleos Mexicanos se realiza el tamiz ampliado desde el año 2006, este estudio detecta alrededor de 50 enfermedades que pueden ser clasificadas de la siguiente manera:

#### 1. Alteraciones detectadas mediante espectrometría de masas en tandem

- Perfil de Acilcarnitina
  - o Alteraciones en la Oxidación de Ácidos Grasos
  - o Alteraciones en los Ácidos Orgánicos
- Perfil de Amino ácidos
  - o Alteraciones de Amino ácidos

#### 2. Alteraciones detectadas por otras tecnologías

- Deficiencia de Biotinidasa

- Hiperplasia Suprarenal Congénita
- Hipotiroidismo Congénito
- Fibrosis Quística
- Galactosemia
- Deficiencia de Glucosa 6 Fosfato Deshidrogenasa
- Hemoglobinopatías y Anemia Drepanocítica

La Glucosa 6 Fosfato Deshidrogenasa (G6PD) es una enzima que funciona en todo el organismo, pero su deficiencia se observa principalmente en los efectos sobre los eritrocitos. La G6PD promueve la producción de NADPH y glutatión para proteger al organismo de los insultos oxidativos. Los eritrocitos son especialmente sensibles al daño oxidativo. La deficiencia de G6PD puede resultar en ictericia neonatal y reacciones severas a medicamentos, alimentos o infecciones que produciendo crisis hemolíticas que causan daño neurológico e incluso la muerte. Esta deficiencia afecta 400 millones de personas en todo el mundo y es el desorden genético enzimático más común, su forma de transmisión es ligada al cromosoma X por lo que se debe evaluar a todos los miembros de la familia y dar consejo genético. La deficiencia se detecta por medio del análisis de DNA lo que identifica aproximadamente al 90% de los individuos con esta deficiencia, una vez detectado por tamiz neonatal se debe realizar la prueba confirmatoria utilizando un análisis cuantitativo. El tratamiento se enfoca en evitar medicamentos, alimentos o ciertas actividades que desencadenan las crisis hemolíticas. <sup>7,8,15</sup>

La anemia drepanocítica fue la primera hemoglobinopatía que se asoció a un defecto estructural heredado en el gen de la beta globina y en donde se observó una mutación puntual. En la actualidad la evaluación para hemoglobinopatías en los recién nacidos abarca la detección de mutaciones puntuales que producen defectos estructurales en la cadena alfa o beta globina como en la anemia drepanocítica y detección de defectos en la tasa de producción de estas cadenas (talasemias). En conjunto los defectos hereditarios de la hemoglobina son de los defectos genéticos más comunes en el mundo. Debido a que diferentes defectos de la hemoglobina pueden coexistir en muchas poblaciones y los pacientes pueden heredar más de uno, éstos presentan una compleja serie de fenotipos clínicos. 7

En el periodo neonatal ocurre una transición de hemoglobina fetal (HbF) a hemoglobina del adulto (HbA); ésta transición enmascara temporalmente los síntomas de la enfermedad y usualmente los síntomas de las enfermedades relacionadas con el ciclo de los eritrocitos se presentan durante el primer o segundo año de vida. Los síntomas de presentación son retraso en el crecimiento, infecciones de repetición, dactilitis dolorosa y palidez. Las talasemias se presentan con una diversidad clínica dependiendo el grado de síntesis de las cadenas alfa o beta. En la beta talasemia mayor existe una ausencia completa de la producción de la cadena y los niños son asintomáticos hasta que la HbF disminuye y es cuando los síntomas como anemia severa se presentan. Beta talasemia menor en donde existe una síntesis parcial tiene un curso clínico variable. En las Alfa talasemias la ausencia total es fatal en el recién nacido y la ausencia parcial tiene síntomas variables. Las anomalías de la estructura de la hemoglobina se transmiten de manera autosómica

recesiva. El único tratamiento curativo para los defectos de la hemoglobina es el trasplante de médula ósea. El manejo de los niños con estos defectos incluye penicilina oral diaria y vacunas contra neumococo, meningococo y H. influenzae.<sup>7</sup>

No existen estudios en nuestro país que determinen la prevalencia de éstas enfermedades, sin embargo en el año 2000 se publicó un trabajo realizado en el Instituto Nacional de Pediatría en donde se realizó el tamiz neonatal ampliado a 7,193 recién nacidos de los cuales 45 exhibieron algún resultado fuera de límites normales; es interesante señalar que el grupo más numeroso fue el de deficientes de G6PD. Los resultados obtenidos son extraordinariamente importantes, porque muestran que las enfermedades detectadas por el tamiz ampliado son más frecuentes en México de lo que se había estimado con anterioridad en forma indirecta, en dicho Instituto se ha encontrado un paciente afectado por uno de estos trastornos, de cada 43.9 que han sido referidos para estudios metabólicos; ésta es otra evidencia más de que son enfermedades cada vez más importantes en la transición epidemiológica por la que pasa la población mexicana <sup>6</sup>.

Un estudio realizado en Madrid, España en donde se analizaron 190,238 recién nacidos en un periodo de 3 años demostró la presencia de 1,060 variantes de hemoglobina y un total de 31 de éstos con enfermedad grave, ellos concluyen que aunque la enfermedad de células falciformes ha sido considerada anecdótica en España, con este nuevo tamizaje se ha demostrado que es más frecuente y esperan que el programa de tamiz neonatal disminuya la morbilidad y mortalidad en los primeros años de vida. <sup>9</sup>

En Texas en el año 2004 se analizó de manera retrospectiva la sobrevida de un grupo de 711 niños con anemia de células falciformes diagnosticada por medio de tamiz neonatal y que tuvieron seguimiento hasta los 18 años de vida, los resultados se compararon con dos estudios previos que analizaron también la sobrevida de éstos pacientes: uno realizado por el Cooperative Study of Sickle Cell Disease en 1989 y otro realizado en Jamaica en 1986; se observó disminución de la mortalidad, aumento de la edad media de muerte y una menor proporción de muertes causadas por infección; éstos resultados comprueban que el tamiz neonatal para la detección temprana y la terapia inicial con penicilina son efectivas en el aumento de la sobrevida de éstos pacientes. <sup>11</sup>

#### IV. JUSTIFICACIÓN

Las anemias hemolíticas hereditarias son un grupo de enfermedades caracterizadas por destrucción de los eritrocitos como causa de la anemia y pueden presentar una gran variedad de manifestaciones clínicas que en la mayoría de los casos son inespecíficas, por este motivo son infradiagnosticadas y en nuestro país no existe una cifra real en cuanto a su prevalencia.

Gracias a la realización del tamiz neonatal ampliado es posible detectarlas al nacimiento y antes de que la sintomatología sea muy evidente y grave.

Como lo describen diferentes estudios clínicos con esta prueba es posible diagnosticar estas enfermedades en una etapa temprana y una vez diagnosticada prevenir las crisis de anemia e instruir a los familiares sobre el manejo de los pacientes con esta patología.

Con este estudio pretendemos valorar si con el uso del Tamiz Neonatal Ampliado se ha logrado diagnosticar un mayor número de Anemias Hemolíticas Hereditarias en la etapa neonatal y secundariamente se ha reducido el número de complicaciones asociadas a éste tipo de patologías debido a que nos permite iniciar un tratamiento y control del paciente previo al inicio de la sintomatología.

## V. HIPOTESIS

El Tamiz Neonatal Ampliado es una prueba útil en el diagnóstico temprano de las Anemias Hemolíticas Hereditarias y por lo tanto en la disminución de complicaciones relacionadas a éstas.

## VI. OBJETIVO GENERAL

Determinar si el diagnóstico temprano por medio del tamiz tiene impacto en la prevención de complicaciones en los pacientes con anemias hemolíticas hereditarias .

Evaluar la utilidad del Tamiz Neonatal Ampliado como prueba para el diagnóstico temprano de Anemias Hemolíticas Hereditarias

### a. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Describir cuales Anemias Hemolíticas Hereditarias detectadas por medio del Tamiz Neonatal Ampliado son más frecuentes en la población pediátrica del Hospital Central Sur de Alta Especialidad de Petróleos Mexicanos.
- Describir la entidad federativa con mayor frecuencia de Anemias Hemolíticas Hereditarias detectadas por medio del Tamiz Neonatal Ampliado
- Describir que pacientes presentan antecedentes heredofamiliares para Anemias hemolíticas hereditarias al momento de la valoración y en cuantos de los pacientes se detecto por escrutinio a otro miembro afectado.

## VII. TIPO DE ESTUDIO

Estudio descriptivo, observacional, y transversal.

## VIII. DISEÑO

### a) DEFINICIÓN DE UNIVERSO.

Todos los recién nacidos dentro del sistema de salud de Petroleos Mexicanos a los que se le haya realizado Tamiz Metabólico Ampliado entre enero 2006 y mayo 2008

### b) CRITERIOS DE:

**INCLUSIÓN :** Todos los recién nacidos dentro del sistema de salud de Petroleos Mexicanos a los que se les haya realizado el tamiz neonatal ampliado y que hayan sido referidos al Hospital Central Sur de Alta Especialidad para su estudio para confirmar el diagnóstico de Anemia hemolítica hereditaria

**EXCLUSIÓN:** Todos los recién nacidos dentro del sistema de salud de Petroleos Mexicanos a los que se les realizó el tamiz neonatal ampliado y que por alguna causa no sirvió la muestra o aquellos que no fueron enviados para su confirmación al HCSAE .

Aquellos pacientes que el padre o tutor no acepte se incluya en el estudio

**ELIMINACIÓN:** Recién nacidos que tuvieron un resultado positivo en el tamiz neonatal ampliado, pero que la prueba confirmatoria fue negativa

Todos los pacientes que no acudieron a la toma de muestra o no continuaron vigilancia hasta el momento.

c) METODOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA.

Se revisará la base de datos del sistema de salud de Petróleos Mexicanos en donde se tiene registrado el resultado de todos los tamizes neonatales ampliados. Además se obtendrán datos de la consulta externa de Hematología Pediátrica del Hospital Central Sur de Alta Especialidad de aquellos pacientes que fueron enviados con el diagnóstico de probable anemia hemolítica hereditaria detectada por medio de tamiz neonatal ampliado en un periodo de tiempo desde enero del 2006 a mayo 2008.

Tamaño de la muestra: se determinará dependiendo del número de pacientes a los que se le realice el tamiz neonatal ampliado en el sistema de salud de Petróleos Mexicanos

d) MATERIAL Y MÉTODOS.

El estudio se realizará en el Hospital Central Sur de Alta Especialidad de Petróleos Mexicanos obteniendo información del expediente clínico de los pacientes pediátricos referidos a la consulta externa del Hematología por presentar una Anemia Hemolítica Hereditaria detectada por medio de tamiz neonatal ampliado. Los datos obtenidos de recolectarán por medio de un formato (Anexo 1).

Se realizará flebotomía a todos los pacientes que se ingresen al estudio de la fecha actual a mayo 2008 tomando 7 ml de sangre en dos tubos diferentes: un tubo con anticoagulante para realizar Biometría Hemática y reticulocitos, con el que se determinará si en ese momento hay anemia y otro tubo para electroforesis de hemoglobina o para cuantificación de la enzima G6PD, los dos anteriores como pruebas confirmatorias. Los tubos

serán etiquetados debidamente con el nombre y ficha del paciente. Esto se realizará previa autorización del padre o tutor.

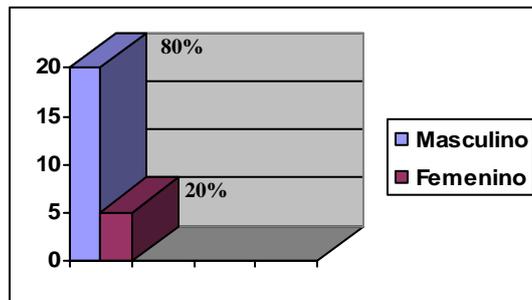
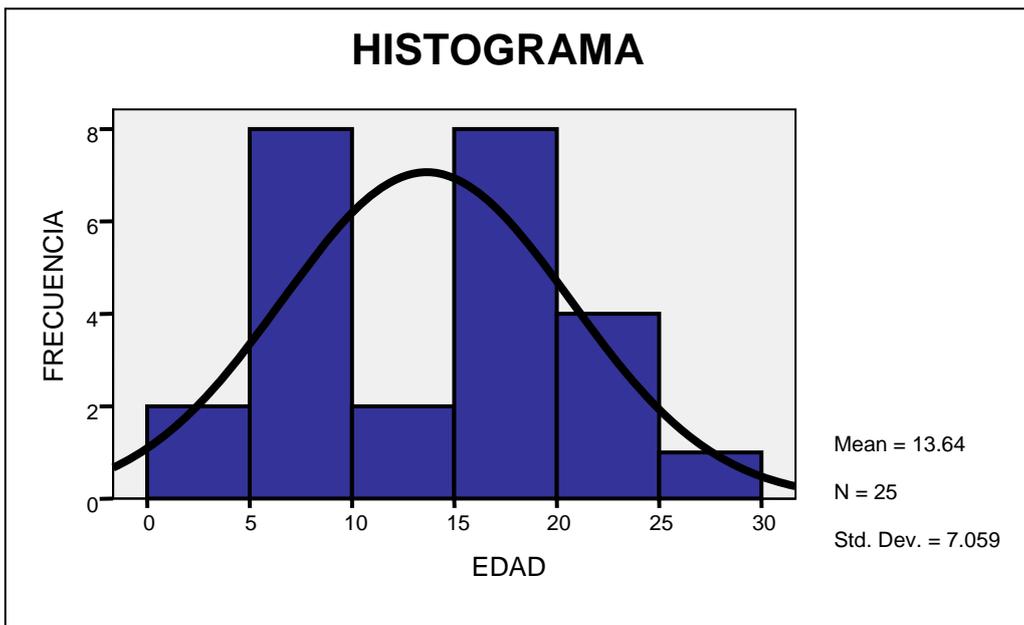
e) ANALISIS ESTADISTICO

Se analizarán los datos obtenidos de los pacientes con diagnóstico de Anemia Hemolítica Hereditaria diagnosticada con tamiz metabólico ampliado utilizando el programa estadístico SPSS V.12

Se describirán las complicaciones mostradas en pacientes detectados por medio del tamiz metabólico ampliado.

## IX. RESULTADOS

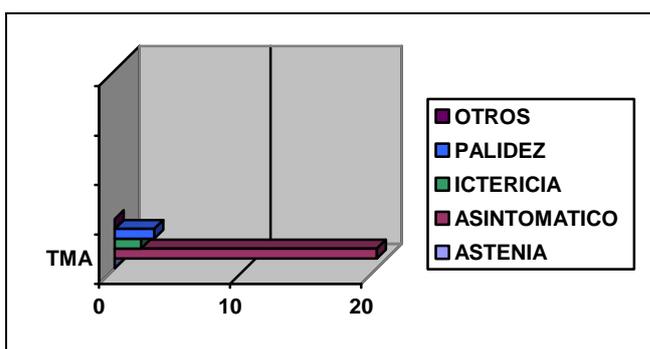
Se analizaron 25 pacientes que acudieron a la consulta externa de Hematología pediátrica del Hospital Central Sur de Alta Especialidad de Petróleos Mexicanos, por ser referidos de su unidad de adscripción con tamiz metabólico ampliado con alguna alteración ya sea en el gen para G6PD o alteraciones en la Hemoglobina, estos pacientes se encontraban entre los 2 meses y 2 años 3 meses de edad, con un promedio de edad de 13.6 meses, 20 del género masculino (80%) y 5 del género femenino (20%).



Se encontró solo un paciente que tuvo antecedentes heredofamiliares positivos para deficiencia de G6PD.

Los antecedentes personales patológicos que se analizaron fueron prematuridad, hiperbilirrubinemia y anemia, solo un paciente se reportó con hiperbilirrubinemia (4%)

La mayoría de los pacientes detectados, fueron asintomáticos (80%) y 3 pacientes presentaban como única manifestación palidez (12%) y 2 más ictericia (8%).



A los 25 pacientes se les realizó el TMA en su unidad de adscripción reportándose en el análisis de DNA para deficiencia de G6PD buscándose alteración dentro de las 5 mutaciones conocidas que causan deficiencia encontrándose anormal en 16 pacientes (64%); y 9 pacientes detectados con alteraciones en los alelos de DNA más comunes de hemoglobinopatías (36%).

En todos se realizó biometría hemática completa teniendo principal importancia los niveles de Hemoglobina y la presencia de reticulocitosis reportándose 17

pacientes (68%) con Hb entre 10 y 12 gr /dL; 5 pacientes (20%) niveles por debajo de 10 gr/dL y 3 pacientes (12%) Hb por arriba de 12 gr /dL.

Veinte pacientes tuvieron porcentaje de reticulocitos normales (80%) y solo 5 pacientes presentaron reticulocitosis (20%).

La prueba confirmatoria que se realizó en los pacientes que por tamiz metabólico ampliado se detectó alteración para G6PD fue determinación de la actividad de la enzima G6PD y ésta se realizó en los 16 pacientes (64%); y en aquellos que se detectó alteración para los genes de algunas hemoglobinas en el tamiz metabólico ampliado, se realizó Electroforesis de Hemoglobina como prueba confirmatoria en 9 pacientes (36%).

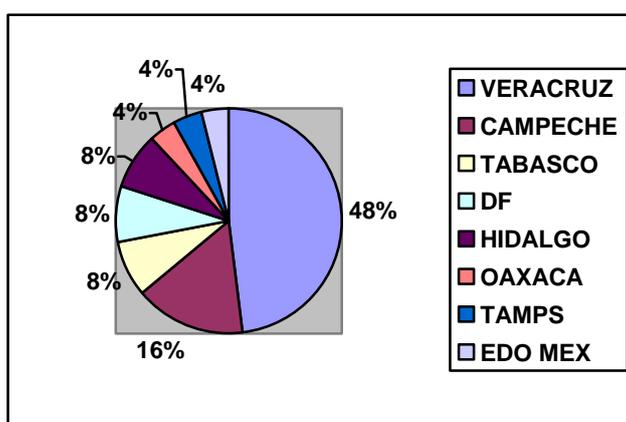
Los resultados para la electroforesis de hemoglobina fueron: 7 pacientes (28%) positivos para drepanocitosis, un paciente (4%) con hemoglobina C y un paciente (4%) con persistencia de hemoglobina fetal. En la determinación de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa se confirmó el diagnóstico en los 16 pacientes (64%)

Se detectaron 8 familiares positivos asintomáticos; en 4 pacientes (16%) se detectó al padre, en dos pacientes a la madre (8%), y en dos pacientes se detectaron a hermanos (2%), en éstos dos últimos también se detectaron junto con el padre y la madre.

El número total de recién nacidos en el sistema de salud de Petróleos mexicanos en todo el país desde enero del 2006 a mayo del 2008 fue de

11267, siendo esta institución la primera en instituir de forma rutinaria el realizar el tamiz metabólico ampliado desde el año 2006.

La mayoría de los pacientes detectados son foráneos, 12 pacientes son originarios de Veracruz (48%), 4 pacientes de Campeche (16%), 2 de Tabasco (8%), 2 del DF (8%) , 2 de Hidalgo (8%), uno de Oaxaca (4%), uno de Tamaulipas (4%) y uno del Edo Mex (4%)



<b>ESTADO</b>	<b>RN CON TMA</b>	<b>TMA NORMAL</b>	<b>TMA ANORMAL</b>	<b>% TMA ANORMAL</b>
<b>CAMPECHE</b>	411	407	4	<b>0.98</b>
<b>HIDALGO</b>	354	352	2	<b>0.56</b>
<b>DF</b>	370	368	2	<b>0.54</b>
<b>VERACRUZ</b>	3469	3457	12	<b>0.34</b>
<b>TABASCO</b>	526	525	1	<b>0.19</b>
<b>EDO MEX</b>	799	798	1	<b>0.12</b>
<b>OAXACA</b>	2354	2352	2	<b>0.08</b>
<b>TAMAULIPAS</b>	1896	1895	1	<b>0.05</b>

## X. DISCUSIÓN

El número total de recién nacidos en el sistema de salud de Petróleos Mexicanos en todo el país desde enero del 2006 a mayo del 2008 fué de 11267, siendo esta institución la primera en instituir de forma rutinaria el realizar el tamiz metabólico ampliado desde el año 2006.

En nuestro hospital hemos registrado un incremento en la incidencia de anemias hemolíticas hereditarias el cual se ha asociado con la realización del tamiz neonatal ampliado en todos los niños que nacen dentro de este sistema de salud.

Analizamos en total 25 recién nacidos con diagnóstico positivo para anemias hemolíticas hereditarias detectadas por tamiz metabólico ampliado de los cuales 80% fueron del género masculino y solamente el 20% femenino; ésta diferencia fue debido a que la alteración que se detectó con mayor frecuencia (64%) fue la deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa lo cual coincide con lo reportado en la literatura mundial.<sup>7,8,15,16</sup>

Uno de los puntos más importantes es la forma de presentación de la enfermedad, el 80% de los pacientes fueron asintomáticos, esto apoya el hecho de que el tamizaje neonatal ampliado es útil para la detección de este tipo de anemias antes de que presenten sintomatología.

También se analizaron niveles de hemoglobina y de reticulocitos para descartar o confirmar si algún paciente presentaba crisis hemolítica y encontramos que 68% de los pacientes presentaron niveles de hemoglobina entre 10 y 12.5 gr/dL y 80% tuvieron un porcentaje de reticulocitos normal, lo cual se correlaciona con el cuadro clínico, observando que la mayoría de los recién nacidos detectados fueron asintomáticos (80%). De los 5 pacientes que presentaron hemoglobina por debajo de 10 gr /dL solo 3 tuvieron reticulocitosis lo cual nos habla del grado de hemolisis en estos pacientes, y también de éstos 5 todos se reportaron como asintomáticos

La deficiencia de G6PD se detecta en el tamiz metabólico por medio del análisis de DNA estudiando las 5 mutaciones principales para déficit de G6PD, con lo que se logran identificar 90% de los individuos con esta deficiencia y por lo tanto una vez detectado se debe realizar la prueba confirmatoria utilizando un análisis cuantitativo de la enzima, en nuestra revisión a todos los pacientes que tuvieron un resultado positivo para deficiencia de G6PD en el tamiz metabólico ampliado, se les realizó la prueba cuantitativa y en todos se reportó positiva para la deficiencia, lo cual nos habla de la sensibilidad que tiene el tamiz metabólico ampliado para esta entidad patológica.<sup>6, 8,15.</sup>

Para las Hemoglobinopatías el estudio del TMA estudia diferentes alelos que pueden encontrarse alterados para la Hb S, C, F sin poder en este caso definir cual es el tipo de hemoglobinopatía (ya sea alteración en la síntesis en las cadenas de las globinas o defectos en la síntesis de la Hb), por lo que se realiza la prueba confirmatoria con la Electroforesis de Hb la cual determina si

existe la presencia de una Hb anormal. De los pacientes detectados por Tamiz Metabólico Ampliado con este tipo de alteración 7 pacientes (28%) tenían presencia de Hb S realizándose Diagnóstico de Anemia de Células Falciformes o Drepanocitosis, 1 paciente (4%) con Hb C así como 1 paciente (4%) con Persistencia de la Hb Fetal.

En este estudio encontramos que en la población estudiada hasta el momento la deficiencia de G6PD es la anemia hemolítica hereditaria más frecuentemente diagnosticada y la drepanocitosis fue la hemoglobinopatía detectada con más frecuencia al igual que lo reportado por Quinn y Rogers, en su estudio realizado en el 2004 en Texas acerca de la sobrevida de pacientes con anemia de Células Falciformes. <sup>6,7,9,11</sup>

La prevalencia de las Anemias Hemolíticas Hereditarias detectadas por tamiz metabólico ampliado es aun desconocida esto debido a que en la actualidad no es un estudio que se realice de forma rutinaria a todo recién nacido sobretodo en los países del tercer mundo. Según la OMS en el mundo hay más de 400 millones de personas afectadas por la deficiencia de la enzima G6PD y la incidencia varía según el país, por ejemplo en España se reporta una incidencia de alrededor del 1%, en Colombia de alrededor de 7% y en México se reporta una incidencia muy variable que va desde el 0.4% hasta 4%.<sup>16,17</sup>. En cuanto a la anemia de células falciformes o drepanocitosis la frecuencia génica en México para la variante de HbS es de 0.010 en mestizos urbanos y de 0.024 en mestizos de la costa. <sup>17</sup>

Por los hallazgos encontrados en este estudio pudimos notar que en aquellos pacientes recién nacidos en los que se realizó el tamiz metabólico ampliado pudo detectarse la alteración incluso antes de presentar cualquier manifestación clínica y por lo tanto poder implementar medidas preventivas adecuadas para evitar complicaciones y dar a los padres la información esencial acerca de las enfermedades y la vigilancia de estos pacientes para evitar en lo posible las manifestaciones graves y al mismo tiempo poder otorgar a los padres, sobre todo a aquellos quienes aún no tenían su paridad satisfecha, una asesoría genética de el modo de transmisión de estas enfermedades enfrentándolos a los riesgos de poder heredar la enfermedad a otro hijo y de las posibilidades de que las manifestaciones pueden ser variables en cada paciente aun dentro de una misma familia.

Durante el periodo de tiempo que duró el estudio ningún paciente diagnosticado con algún tipo de anemia hemolítica hereditaria requirió de transfusión no de otro manejo secundario a la presencia de complicaciones con la hemólisis.

Por lo tanto concluimos que es importante que el tamizaje de todo Recién Nacido incluya este tipo de alteraciones hematológicas y las cuales suelen ser infradiagnosticadas ya que como vimos la mayoría de ellos pueden ser asintomáticos y por lo tanto no podemos contar con estándares estadísticos muy certeros acerca de estas patologías y al mismo tiempo recalcar la importancia de que se realice a todo RN del país y no solo en ciertos grupos de recién nacidos ; debido a que nos daría una idea mas definida de que las

enfermedades de orden hereditario o genético suelen ser mucho más frecuentes de lo que hemos visto hasta el momento, teniendo un impacto estadístico importante en nuestro país debido a que no contamos con estudios que evalúen el estado actual de nuestra población en cuanto a estas entidades patológicas, son muy pocos los estudios a nivel nacional en donde se reporta la frecuencia de presentación de las mismas como en el estudio de la Dra. Vela realizado en el Instituto Nacional de Pediatría en el año 2000, encontrando un paciente afectado por cada 43.9 que han sido referidos a esa institución para estudios metabólicos y a quienes se les realizó tamiz metabólico ampliado como parte de su estudio, siendo la deficiencia de G6PD la alteración detectada por tamiz metabólico ampliado con mayor frecuencia.

Por todo lo anterior el Tamiz Metabólico Ampliado es una herramienta indispensable en la detección de enfermedades hereditarias, aún antes de presentarse los síntomas y que desde el punto de vista de las enfermedades hematológicas tenido un impacto en su detección temprana limitando así las complicaciones con medidas preventivas desde los primeros meses de vida.

Sugerimos que se continúe el estudio del Tamiz Metabólico Ampliado de manera sistemática para que en un futuro podamos contar con una estadística real de la frecuencia de éstas enfermedades hematológicas y de un sin número de enfermedades metabólicas que pueden ser detectadas por ésta prueba.

## XI. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Barba Evia, José R et al. Tamiz Neonatal: Una Estrategia en la Medicina Preventiva. *Rev Mex Patol Clin*, Sep 2004. Vol. 51, Núm. 3, pp 130-144
2. Dámaso-Ortiz B et al. Examen de tamiz neonatal para el diagnóstico de hipotiroidismo congénito. Experiencia en el Instituto Nacional de Perinatología. *Bol Med Hosp Infant Mex*, Abril, 1995. Vol 52, Núm 4, pp 244-248.
3. Velázquez A et al. Tamiz neonatal para hipotiroidismo congénito y fenilcetonuria. *Sal Pub Mex* 1994; Vol 36, pp 249-256
4. Canto-de Cetina T et al. Tamiz neonatal para hipotiroidismo congénito. Experiencia en el Laboratorio Regional del Sureste. *Bol Med Hosp Infan Mex* 1997; Vol 54 Num 8; pp 364-368.
5. Poder Ejecutivo Federal. Norma técnica No. 321 para la prevención del retraso mental producido por hipotiroidismo congénito. *Diario Oficial de la Federación* 1988; Vol 14; pp 88-90.
6. Velázquez A. et al. Resultados del tamiz neonatal ampliado, como nueva estrategia para la prevención de los defectos al nacimiento. *Rev Mex Pediatr* 2000; Vol 67, Num 5; pp 206-213

7. Luzzatto, L., Mehta, A. and Vulliamy, The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease. 8ava Edición, 2001. McGraw-Hill. Capítulo 179, pp 4517 - 4553.
8. Seidman, D.S., Shiloh, M., Stevenson, D.K., et al. Role of hemolysis in neonatal jaundice associated with glucose-6-phosphatae dehydrogenase deficiency. *J Pediatr*, 1995; Vol 127; pp 804.
9. E. Cela de Julián, E. Dulín Iñiguez, M. Guerrero Soler, et al. Evaluación en el tercer año de implantación del cribado neonatal universal de anemia falciforme en la Comunidad de Madrid. *An Pediatr (Barc)*. 2007; 66(4): 382-6.
10. B. Ibarra Cortéz, H. Benítez Aranda. Anemias Hemolíticas Hereditarias. *Gac Méd Méx*. 2003, Vol.139, Suplemento No. 2 : S6-S11
11. T. Quinn, R. Rogers, et.al. Survival Of Children With Sickle Cell Disease. *Blood*. 2004. Vol 103, No 11: 4023-4027
12. Velázquez A. El nuevo tamiz neonatal: una revolución en pediatría preventiva. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1998; 55(6): 311-13.
13. T. Chávez et al. Tamiz neonatal en América Latina: Problemas y propuestas derivadas de la práctica clínica. *Rev Mex Pediatr* 1995; 62 (3): 102-107.

14. Walter JH. Arguments for early screening: A clinician's perspective.  
*Europ J Pediatr* 2003; 162 (suppl 1): S2-S4.
  
15. Heath EM, O'Brien DP et al. Optimization of an automated DNA purification protocol for neonatal screening. *Arch Pathol Lab Med* 1999; 123(12): 1154-60.
  
16. Bonilla JF et al. .Glucosa -6-fosfato deshidrogenasa. Respuesta de los hematíes y otras células humanas a la disminución en su actividad.  
*Colombia Médica* 2007, pp 25-36.
  
17. Ruiz Cruz ED et al. Anemia de Células Falciformes y Niveles de Hemoglobina Fetal. *Rev Med IMSS* 2003; 41 (4): 299-303.

# ANEXO 1

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS\*\*\*FICHA DE IDENTIFICACION

Nombre:

Ficha:

Edad:

Fecha de Nacimiento:

Fecha de Dx

\*\*\*ANTECEDENTES DE IMPORTANCIA

A) AHF Positivos para Anemia Hemolíticas Hereditarias: 1. Si 2. No

Si la respuesta es si de que tipo:

1. Esferocitosis 2. Deficiencia de G6PD 3. Talasemia 4. Drepanocitosis 5. Otras

B) APN: 1. Prematurez 2. Hiperbilirrubinemia 3. Anemia

\*\*\* CUADRO CLINICO

1. Asintomático
2. Palidez
3. Astenia y adinamia
4. Ictericia
5. Cor anémico
6. Colecistolitiasis
7. Retardo en el crecimiento
8. Visceromegalias

\*\*\*EXAMENES DE LABORATORIO

a) Se realizó tamiz metabólico ampliado: 1. SI 2.NO

- Fecha y resultado de 1er tamiz metabólico ampliado\_\_\_\_\_

- Fecha de y resultado de 2º Tamiz en caso de haberse realizado:\_\_\_\_\_

b) Biometría Hemática:

-Hemoglobina: 1. Hb menor de 10 2. Hb entre 10-12 3. Hb mayor de 12

-Reticulocitos: 1. Normales 2. Aumentados

c) Prueba confirmatoria realizada:

1. Electroforesis de Hemoglobina 2. Determinación de G6PD

d) Resultado de la Prueba confirmatoria:

1. Positiva para Talasemia 2. Positiva para Drepanocitosis

3. Positiva para deficiencia de G6PD 4. Otras Especifique\_\_\_\_\_

\*\*FAMILIARES DIRECTOS DETECTADOS COMO POSITIVOS ASINTOMATICOS

1. Padre 2. Madre 3. Hermanos 4. Padre y hermanos 5. Madre y Hermanos

\*\*\*Lugar de Origen

1. Oaxaca 2. Veracruz 3. Guerrero 4. Chiapas 5. Campeche 6. Tabasco 7. Tamaulipas 8. Guanajuato 9. Sinaloa  
10. Otras