



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E  
INVESTIGACIÓN



**PETRÓLEOS MEXICANOS**  
SUBDIRECCIÓN DE SERVICIOS DE SALUD  
GERENCIA DE SERVICIOS MÉDICOS  
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD

**“PREVALENCIA DE LAS ANEMIAS HEMOLÍTICAS HEREDITARIAS DETECTADAS  
POR TAMIZ METABÓLICO AMPLIADO EN LOS SERVICIOS DE SALUD DE  
PETRÓLEOS MEXICANOS.”**

**TESIS DE POSGRADO**  
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
MÉDICO ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA

PRESENTA:  
**DRA. LIZBETH YAMILET HERNANDEZ VERDUGO**

ASESOR DE TESIS:  
DRA. PATRICIA GALINDO DELGADO

COASESOR DE TESIS:  
DRA. MARIA FERNANDA FERNANDEZ BAUTISTA

CIUDAD DE MÉXICO, CD. MX. SEPTIEMBRE 2022



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.



## DEDICATORIA

*A todos los que me han apoyado moralmente en bienestar de mi profesión.*

*A Dios*

*Gracias por darme la vida, salud y sabiduría para hacer esto posible, quien me ha permitido alcanzar mis metas, porque me ilumina y está siempre a mi lado para seguir adelante.*

*A mis padres*

*Quienes me han heredado el tesoro más valioso que puede darse a una hija: Amor.*

*A mi madre que siempre me acompañó a lo largo de esta etapa, por el entusiasmo y apoyo moral brindado para cumplir mi sueño.*

*A mi padre (Q.E.P.D) por compartir sus experiencias, conocimientos y deseo de superación, quien sin escatimar esfuerzo alguno sacrificó gran parte de su vida para formarme, educarme y convertirme en persona de provecho.*

*A mi hermano Danadiel que siempre me ha apoyado y acompañado a lo largo de este camino motivándome con amor y entusiasmo. Por confiar en mí.*

*A mi prima Deidy que es como una hermana, que ha sido mi fortaleza y ejemplo a seguir, quien ha estado presente en cada etapa de mi vida.*

*A mis sobrinos quienes me han transmitido su alegría y admiración.*

*A toda mi familia que son lo más sagrado que tengo en la vida, por sus consejos, amor y cariño, por fomentar en mí el deseo de superación y de triunfar en la vida con humildad y sacrificio.*

*A mis adscritos por todo el apoyo incondicional brindado, por su paciencia, conocimientos, dedicación e instrucción profesional contribuyendo a mi formación académica. En especial a la Dra. Galindo y la Dra. Fernández quienes han sido mi inspiración.*

*A mis amigos por su apoyo incondicional y palabras de aliento para continuar con mi sueño de ser Pediatra, en especial a Viviana, Belem y Zuleima por su valiosa amistad y por darme fuerza y valentía para luchar por mis sueños.*





## I. ÍNDICE

### Contenido

DEDICATORIA .....	2
I. ÍNDICE .....	3
1. RESUMEN.....	5
2.- MARCO TEORICO Y ANTECEDENTES .....	6
1.1 HISTORIA DE TAMIZ METABÓLICO .....	6
1.2- TAMIZ METABÓLICO EN MÉXICO.....	10
1.3 MATERIALES PARA TAMIZ METABÒLICO.....	12
1.4 ANEMIAS HEMOLÌTICAS.....	13
3.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	26
4. JUSTIFICACION.....	28
5. OBJETIVOS .....	29
5.1 OBJETIVO GENERAL .....	29
5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	29
6. HIPÓTESIS.....	29
7. METODOLOGIA .....	30
7.1 DISEÑO DE ESTUDIO. ....	30
7.2 UNIVERSO DE ESTUDIO .....	31
8. VARIABLES DE ESTUDIO .....	32
9. RECOLECCIÓN DE DATOS. ....	33
10. CONSIDERACIONES ÉTICAS .....	34
11 ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	35





12. RESULTADOS: ..... 36

12.1 **Tabla 1.** Características clínicas y fenotípicas por genero de neonatos positivos a hemoglobinopatías. .... 37

12.2 **Figura 1.** Complicaciones en el grupo 1 de estudio ..... 37

12.3 **Figura 2.** Distribución geográfica de los neonatos positivos a hemoglobinopatías.. 38

12.4 **Tabla 2.** Características clínicas de neonatos positivos a deficiencia a G6PD ..... 39

12.5 **Figura 3.** Complicaciones en el grupo 2 de estudio. .... 39

12.6 **Figura 4.** Distribución geográfica de los neonatos positivos a deficiencia de G6PD. .... 40

13. DISCUSIÓN..... 41

14. CONCLUSIONES: ..... 44

15. REFERENCIAS ..... 46

II. ANEXOS..... 53





## 1. RESUMEN

**Introducción:** El tamiz metabólico ampliado (TMA) incluye la detección de anemias Hemolíticas Hereditarias (AHH).

**Objetivo:** Conocer la prevalencia de AHH en la población pediátrica de Petróleos Mexicanos.

**Métodos:** Estudio retrospectivo-observacional de enero del año 2005 a febrero del 2018. De 37,975 recién nacidos vivos tamizados.

**Análisis estadístico:** Los resultados obtenidos fueron analizados mediante prueba chi-cuadrada ( $X^2$ ) para identificar diferencias y riesgo relativo (OR).

**Resultados:** De las muestras analizadas de sangre de talón 181 fueron positivas para una hemoglobinopatía, el diagnóstico confirmatorio fue en menores de 3 meses de edad,  $n=63(34.8\%)$ . Se observó que 122(67.4%) recién nacidos con Hemoglobina S (HbS), 52(63.4%) fueron hombres y 70(85.4%) mujeres, sin diferencia estadísticamente significativa ( $X^2=2.665$ ;  $P=0.103$ ). En el grupo 2 detectados con deficiencia de G6PD ( $n=133$ ), 127 eran hombres (95.8%) y 6 mujeres (4.5%); el mayor número de niños afectados fueron  $\leq 3$  meses de edad (53.4%). Un 6% (8 pacientes) presentó síntomas (6 hombres y 2 mujeres) lo que destaca un factor protector para el género masculino ( $OR=0.099$ ,  $P\leq 0.5$ ).

**Conclusiones:** Los resultados indican que la hemoglobinopatía más frecuente detectada fue la hemoglobina S y la deficiencia de G6FD, demuestra la importancia de realizar TMA a todo recién nacido.

**Palabras clave:** Anemias Hemolíticas Hereditarias, Tamiz Metabólico Ampliado.



## 2. MARCO TEORICO Y ANTECEDENTES

### 1.1 HISTORIA DE TAMIZ METABÓLICO

El tamizaje neonatal es un programa a nivel mundial con fines preventivos para detectar patologías congénitas del metabolismo en los recién nacidos que no se puedan identificar al nacimiento (1).

La historia de tamiz metabólico neonatal inicia con Garrod en 1902 quien señaló la posibilidad de la herencia de defectos bioquímicos específicos en el metabolismo (2), en 1961 Robert Guthrie desarrolló un método rápido y económico para detección de fenilcetonuria en recién nacidos utilizando un papel filtro como medio de transporte de la muestra que le otorgaba estabilidad y facilitación para su análisis, se utilizó por primera vez en la detección de retraso mental en una institución y se detectaron 21 casos de fenilcetonuria entre 3,118 residentes (3). En ese mismo año Bickel introdujo el método de Guthrie en Europa. Ayudado por el propio Guthrie, montó en Marburg (Alemania) el primer laboratorio europeo de cribado neonatal que comenzó a recibir muestras en 1962. (11)

En el año de 1963, Guthrie reportó 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. Por lo consiguiente la prueba de tamiz neonatal se inició en los Estados Unidos de Norteamérica desde entonces (4). Los métodos de tamizaje de recién nacidos para galactosemia existen desde 1964. 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. (5)

En la India nacen anualmente 390.000 niños con deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa. En ausencia de tamiz metabólico los bebés tuvieron un mayor riesgo de anemia hemolítica. Todos los estudios que se realizaron mostraron diferentes prevalencias de deficiencia de G6PD que varían según casta, tribu, y grupo étnico, que sin embargo fue alto (20). Se llevó a cabo un estudio en el estado de Tripura en el noroeste de la India, con el objetivo de determinar el espectro de hemoglobinopatías y enzimopatías mediante y evaluar la extensión de la ictericia neonatal durante un periodo de tres años, concluyendo que los programas de cribado neonatal para Hb E, otras hemoglobinopatías y deficiencia de G6PD deben fomentarse en la región nororiental de la India donde la malaria es endémica. (34).





Se llevó a cabo el programa NBS en Chandigarh el cual se inició en 2007 con el objetivo de conocer la prevalencia de los trastornos metabólicos el cual se realizó de hipotiroidismo congénito, hiperplasia suprarrenal congénita y deficiencia de glucosa 6- fosfato deshidrogenasa. El número total de recién nacidos examinados hasta diciembre de 2014 fue de 25,395 de 28,272 nacidos en **Chandigarh** con cobertura de neonatos del 89% y la incidencia encontrada fue de Hipotiroidismo congénito 1:1400, Hiperplasia suprarrenal congénita 1:6334, Deficiencia de G6PD 1:80 con mayor prevalencia en hombres. (20).

El cribado neonatal de anemia falciforme comenzó en la década de 1970 en algunos estados de los EUA y en Jamaica, pero su implantación se generalizó a partir de 1990, tras demostrarse la eficacia de la profilaxis temprana con penicilina para prevenir la infección neumocócica. (26)

En Venezuela el programa de diagnóstico neonatal de hemoglobinopatías inició en 2006 y se unió a la red de cribado neonatal de fenilcetonuria e hipotiroidismo. Se realizó un estudio de 101,301 de tamiz metabólico en el cual se observó que el 1,96% (1.989) de los neonatos fueron portadores de alguna variante, y el fenotipo más frecuente fue Hb fetal AS (67,92%), seguido de Hb fetal AC (23,18%), Hb fetal AD (7,49%), Hb fetal SC (0,96%) y Hb fetal SD (0,20%). A todos los niños estudiados (positivos en el cribado), luego de los 3 meses de edad se les confirmó la presencia de alguna variante estructural mediante una segunda prueba confirmatoria. De los 163 neonatos reestudiados, 120 presentaron la Hb S en cualquiera de sus combinaciones (73,62%); de estos, 101 fueron portadores (Hb AS) y 6 fueron homocigotos para la Hb S (22). Este programa ha proporcionado una oportunidad para realizar supervisión médica precozmente a los neonatos, incorporarlos al tratamiento profiláctico, y darles asesoramiento genético y orientación a sus familiares.

El diagnóstico temprano a través de los programas de cribado neonatal permite la implementación oportuna de medidas preventivas como la profilaxis con penicilina, la vacunación contra bacterias encapsuladas y el virus de la influenza, medidas de atención médica adecuadas (exploración física como palpación del bazo), programas de prevención de accidentes cerebrovasculares y tratamiento con hidroxiurea, lo que reduce la morbilidad y mortalidad (29, 32). Otras causas de morbilidad y mortalidad incluyen anemia aguda secundaria a secuestro esplénico, infección por parvovirus B19 y malaria (en regiones





endémicas). Las complicaciones de la SCD resultan en hospitalizaciones frecuentes para recibir tratamiento, lo cual es una carga para los sistemas de atención de la salud (21).

La idea de una reunión europea para abordar las prioridades de la SCD se sugirió por primera vez en la reunión de la Red Mundial de Enfermedad de Células Falciformes (GSCDN) en Río de Janeiro, Brasil, del 11 al 14 de noviembre de 2014, y se desarrolló más en la 10.ª Conferencia Anual de la Academy of Sickle Cell and Thalassemia (ASCAT) en Londres, del 5 al 7 de octubre de 2016. Se sugirió que el cribado neonatal fuera el primer tema a abordar, siendo la primera intervención específica después del nacimiento.

La "Conferencia de consenso paneuropeo sobre el cribado de hemoglobinopatías en recién nacidos", que tuvo lugar en Berlín, Alemania, los días 29 y 30 de abril de 2017; fue avalado por EuroBloodNet, la Red Europea de Referencia (ERN) en Enfermedades Hematológicas Raras ([www.eurobloodnet.com](http://www.eurobloodnet.com)). Dicha reunión se realizó para evaluar el estado actual de NBS para SCD y desarrollar declaraciones basadas en consenso sobre indicaciones y metodología para cribado neonatal de anemia de células falciformes en Europa, donde más de 50 expertos en SCD de 13 países europeos participaron en la conferencia. (21)

En Cataluña España se realizó un estudio de un total de 4.020 muestras de sangre de cordón umbilical de RN durante el período comprendido entre septiembre de 2003 y mayo de 2006 La prevalencia de anemia falciforme en población de riesgo fue de 1/475 RN, y la de déficit de G6PD, de 1/43 RN en población de riesgo y de 1/527 RN en población autóctona. En el que se confirma la elevada prevalencia de la HbS y del déficit de G6PD en poblaciones de riesgo, demostrando la elevada heterogeneidad molecular de ambos defectos congénitos del eritrocito, la cual es la causa de la variabilidad clínica observada y justifica la dificultad de un correcto diagnóstico. (27).

El tamiz metabólico permite un diagnóstico temprano para un tratamiento oportuno que incluye educación a la familia para detección de síntomas de alarma y profilaxis infecciosa. En un estudio piloto que se realizó de tamiz metabólico universal de 1999 y 2000 se encontró una prevalencia de sca al nacer de 1/ 5851 y de 1/412 de rango drepanocítico por lo que fue superior al esperado y se incluyó un programa de detección precoz de Madrid, quien fue la primera región en España en establecer programa de cribado universal en mayor 2003. (17)





Después de la implementación de programa se reporta un estudio de 15 años el período de observación cubre 15 años desde el 1 de mayo de 2003 hasta el 1 de mayo de 2018 donde hubieron 1.038.324 neonatos de los 6.820.411 nacidos en todo el país español. Sin embargo, se analizaron 1.048.222 pacientes, fue la segunda enfermedad frecuente más detectada la prevalencia fue de 187 pacientes confirmados (1/5552, 0.18/1000 Rn), rango drepanocítico (portador) 1/213, con mediana de edad al inicio de tratamiento con penicilina fue 66 días. (17)

En Inglaterra, entre 2010 y 2016, un total de 1375 de los 1447 con cribado positivo se confirmaron como SCD, excluyendo a 52 pacientes con rasgo de células falciformes y 20 con otras hemoglobinopatías no significativas. (17)

En 2013 en la provincia de Guizhou China se realizó el primer estudio sobre el cribado molecular de recién nacidos de cuatro enfermedades genéticas comunes que incluían deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa y B-talasemia, investigando la frecuencia y con ello concluyendo la utilidad para el asesoramiento genético y la prevención de estas enfermedades. (31)

La implementación del cribado neonatal universal, profilaxis con penicilina, vacunación, la terapia transfusional y de la hidroxiurea ha mejorado la supervivencia, llegando a la edad adulta más del 95% de los pacientes en países desarrollados, a pesar de los avances en el tratamiento de soporte, todavía se presenta una alta morbilidad con repercusión en la calidad de vida, y la mortalidad en adultos alcanza la cifra de 2,5/100.000. (37)

Sin embargo, aún existen países en el cual carecen de un programa de política nacional de cribado de trastornos de la sangre, tal es el caso de Italia que hasta ahora se han implementado programas piloto de detección en un solo centro y una detección dirigida regional, pero se necesita más evidencia para impactar las políticas de salud. (29)

Otro de los casos fue en África Subshariana donde los programas de detección tienen un alcance limitado a poblaciones restringidas que cuentan con acceso a atención médica detectando una sola enfermedad, a pesar de que en África se ha reportado hasta el 85% de casos de anemia células falciformes con una mortalidad del 50-90% donde el diagnóstico y tratamiento son escasos o inexistentes.



En Malawi se llevó a cabo el primer estudio de detección para estimar la prevalencia de anemia de células falciformes con asociación entre rasgo drepanocítico, deficiencia de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa y el rasgo de  $\alpha$ -talasemia a partir de gotas de sangre seca existente en los programas de diagnóstico infantil temprano de VIH encontrando en 10 529 tarjetas una prevalencia general del rasgo de células falciformes del 7 %; donde 10 de 14 lactantes identificados con enfermedad de células falciformes (prevalencia 0.1%) fueron localizados y atendidos en una clínica especializada. Concluyendo que la identificación temprana a través de la detección de recién nacidos puede mejorar los resultados clínicos y debe ser apoyada en toda África. (30)

## 1.2- TAMIZ METABÓLICO EN MÉXICO

En lo que respecta a nuestro país alrededor del año 1970, el doctor Antonio Velázquez Arellano regresó a México después de realizar un doctorado en genética humana en la Universidad de Michigan con la intención de implementar el tamiz metabólico, por lo que en el año 1973 se realizó por primera vez en México el tamiz neonatal en el Instituto Nacional de Pediatría para enfermedades metabólicas en la que inicialmente estaba dirigido a la detección de fenilcetonuria, galactosemia, enfermedad de orina de jarabe de maple homocistinuria y tiroseinemia misma que fue canceló en 1977 ya que la principal limitación tecnológica era que cada enfermedad tamizada necesitaba de un análisis independiente y de una porción diferente de la muestra de sangre seca del neonato. (6)

En 1976 se introdujo la detección del hipotiroidismo congénito. En 1986 se establece un nuevo programa dirigido a la detección de hipotiroidismo congénito y fenilcetonuria que inició en la ciudad de México extendiéndose a todo el país. (7)

Fue hasta 1988 que se emitió la primera norma técnica que estableció la obligatoriedad para la prevención del retardo mental causado por hipotiroidismo congénito a través de la realización del tamiz a todos los recién nacidos tras la publicación de la Norma Técnica 321 en el Diario Oficial de la Federación. (8)

En 1995 dicha norma se transformó en la Norma Oficial Mexicana NOM-007-SSA2-1993 para la atención de la mujer durante el embarazo, parto, puerperio y del recién nacido, ambas declaraban solo la detección de hipotiroidismo congénito por lo que se denominó





tamiz neonatal básico, durante el año 2001 la cobertura de tamiz fue de 98.2% y los pacientes con resultado positivo 85% fueron localizados iniciando tratamiento específico en pacientes con diagnóstico confirmado (9,16). En el 2007 se reestructura el programa de tamiz metabólico en el cual se establecen 13 laboratorios estatales y uno en el INDRE detectando solo hipotiroidismo congénito (10).

La prueba de Tamiz Neonatal Ampliado, tiene su origen en el año 2005 en México, a iniciativa del Hospital General de México, se refiere a aquella prueba que detecta otras enfermedades adicionales al hipotiroidismo congénito agregando desórdenes endocrinos, desórdenes de las células de la sangre incluyendo anemia falciforme, errores innatos del metabolismo de los carbohidratos, errores innatos del metabolismo de los aminoácidos, errores innatos del metabolismo de los ácidos orgánicos, problemas pulmonares y digestivos. (23), en 2010 se implementó la ampliación de la detección de enfermedades metabólicas utilizando EM / EM para el Distrito Federal (28). Sin embargo, la ampliación del panel de detección de enfermedades en el tamiz neonatal de la Secretaría de Salud inició en 2011.

En 2015 se implementó un proyecto piloto para evaluar la incorporación de la detección de fibrosis quística, que se incluyó de manera definitiva un año después y en 2017 se sumó la detección de la deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (Def. G6PD), a partir de esta integración, el tamiz metabólico incluía 6 enfermedades: hipotiroidismo congénito, hiperplasia suprarrenal congénita, fenilcetonuria, galactosemia, fibrosis quística y deficiencia de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa. (10) la cual es gratuita y obligatoria en todo el país y que cuenta con elementos normativos que son:

-Ley General de Salud. La reforma al artículo 61 publicada en el Diario Oficial de la Federación en enero de 2013 establece García-Flores EP, et al. Avances del Tamiz Metabólico Neonatal 59S la obligatoriedad de la realización del tamiz metabólico ampliado. (12)

-Norma Oficial Mexicana, NOM-007- SSA2-2016, para la atención de la mujer durante el embarazo, parto y puerperio, y de la persona recién nacida, que establece la realización de la toma de tamiz metabólico a partir de las 72 horas de vida y hasta el quinto día de vida. (13)

-Norma Oficial Mexicana, NOM-034- SSA2-2013, para la prevención y control de los defectos al nacimiento, que establece la detección, diagnóstico, tratamiento y control de los defectos al nacimiento detectados a través del tamiz metabólico neonatal. (14)





-Lineamiento técnico: tamiz neonatal: detección, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los errores innatos del metabolismo publicado en el año 2010 por el Centro Nacional de Equidad de Género y Salud Reproductiva. (15)

En México ha habido un aumento significativo en la cobertura neonatal a través de las actividades de diferentes subsistemas del complejo sistema de salud. (28). La única institución de salud del sector público que realiza el panel más amplio de tamiz con la detección adicional de nueve enfermedades metabólicas, es PEMEX (Petróleos Mexicanos). Inicialmente fue la primera institución en todo el sector salud en realizar el TAMIZ METABOLICO AMPLIADO que detectaba 69 enfermedades desde el 2005. A partir del 2009 se amplía el TMA a la detección de 70 enfermedades, y a partir de agosto del 2012 se inicia la cobertura más amplia a todo recién nacido derechohabiente de PEMEX con el TMA de 76 enfermedades el cual incluye la detección de enfermedades lisosomales.

De 2012 a junio de 2018 se tamizaron más de 5.7 millones de recién nacidos para hipotiroidismo congénito, 5.4 millones para hiperplasia suprarrenal congénita y fenilcetonuria, 5.2 millones para galactosemia, así como 1.7 millones para fibrosis quística y 1.2 millones para deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa, respecto a deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa se confirmaron 1322 pacientes por lo que se contribuyó a prevenir complicaciones en esta población con lo que genera un gran avance a la salud pública y la importancia de tamiz metabólico. (8)

Determinar la prevalencia y distribución de los trastornos sanguíneos hereditarios representa el primer paso hacia el diseño y la distribución de intervenciones para detectar, diagnosticar y manejar estas enfermedades en poblaciones en riesgo.

### 1.3 MATERIALES PARA TAMIZ METABÓLICO

El tamiz metabólico se realiza con recolección de muestra de sangre en un papel filtro especial conocida como la prueba de Guthrie la cual se realizó como una inhibición bacteriana, sin embargo, recientemente ha sido reemplazado por espectrometría de masas en tándem con un alcance mejorado y sensibilidad que continúa evolucionando con lo que se detecta hasta el momento 76 enfermedades. (3)





### 1.3.1 PAPEL FILTRO

Desde los primeros estudios del Dr. Guthrie en 1963 y durante las últimas tres décadas, el papel filtro es 100% de algodón puro de calidad controlada para absorción (peso básico 185 g/m<sup>2</sup>, grosor 0.545 mm. absorción en agua 4.7ml/100 cm<sup>2</sup>., cenizas 0.06 %, densímetro 3.0 seg. y superficie medio suave) utilizado para recolección uniforme de las muestras de gotas de sangre.

### 1.3.2 FICHA DE IDENTIFICACIÓN

La ficha de identificación tiene original y copia, y sólo se envía la copia al laboratorio correspondiente.

### 1.3.3 TÉCNICA DE TOMA DE MUESTRA

se realiza con papel filtro específico como medio para transportar muestra de sangre alrededor de 5-6 gotas, obtenidas por la punción del talón del neonato a partir de las 72 horas de nacimiento hasta los 5 días de vida. Se debe colocar la superficie del papel filtro en contacto con la gota de sangre hasta llenar los círculos de la tarjeta, posteriormente se deja secar el papel filtro por 3 horas a temperatura ambiente para posteriormente guardar la muestra en un sobre y almacenarla en un lugar fresco o en el refrigerador envuelta en papel dentro de una bolsa de plástico con un sobre de desecante hasta que sean enviadas al laboratorio. (4).

## 1.4 ANEMIAS HEMOLÍTICAS

Se caracterizan por una disminución de la vida media del glóbulo rojo inferior a 120 días, con un aumento de la eritropoyesis a nivel medular, que se expresa por incremento de reticulocitos en sangre periférica.

La hemolisis puede ser:

1.- Extravascular: Como ocurre de manera fisiológica cuando el glóbulo rojo cumple su vida media y es atrapado por los macrófagos esplénicos, así como en algunas anemias hemolíticas asociadas a defectos de membrana y las hemoglobinopatías.





2.- Intravascular: Cuando los eritrocitos son destruidos en la circulación, como en las transfusiones incompatibles, enzimopatías o el síndrome hemolítico urémico.

Las anemias hemolíticas se clasifican ampliamente en 2 grupos: inmunes y no inmunes.

Las anemias hemolíticas no inmunes congénitas se dividen además en 3 categorías:

1. Trastornos de la membrana de los glóbulos rojos: esferocitosis y eliptocitosis hereditaria
2. Trastornos de las enzimas de los glóbulos rojos: deficiencia de glucosa 6- fosfato deshidrogenasa, deficiencia de piruvato quinasa
3. Estructuras de hemoglobina anormales: alfa y beta talasemia, hemoglobina inestable.

Los más comunes de estos trastornos son la esferocitosis hereditaria, la deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) y las hemoglobinopatías alfa y beta respectivamente.

#### 1.4.1 DEFICIENCIA DE GLUCOSA 6 FOSFATO DESHIDROGENASA

La glucosa 6 fosfato deshidrogenasa es una enzima que protege del estrés oxidativo todas las células del cuerpo incluyendo a los eritrocitos. Esta enzima es el paso limitante de la velocidad de la vía de las pentosas fosfato (PPA) y suministra energía reductora para mantener los niveles de nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH), sin embargo, esta enzima llega a ser defectuosa debido a mutaciones y/o defectos genéticos lo cual ocasiona una disminución de los niveles de actividad enzimática, diagnosticada como deficiencia de G6PD. (36)

El déficit de glucosa 6- fosfato deshidrogenasa (G6PD) es una enfermedad hereditaria recesiva ligada al cromosoma X, con más de 180 variantes observadas a nivel mundial y que afecta aproximadamente a 500 millones de personas en todo el mundo, (35) especialmente a las de ascendencia africana, del Medio Oriente y del sur de Asia la cual se ha distribuido a todo el mundo a través de los años debido a la migración lo que ha aumentado en la población caucásica.

Las mujeres tienen dos copias de genes que se expresan al mismo tiempo en los eritrocitos, por lo tanto, pueden ser homocigotas deficientes (dos alelos con variantes que producen





deficiencia de la enzima), heterocigotas (un alelo con una variante que produce deficiencia y otro alelo normal), y homocigotas normales (dos alelos con variantes que producen una cantidad de enzima normal); los varones solo pueden ser hemocigotas, siendo deficientes de G6PD si heredan el gen mutado.

Las mujeres heterocigotas pueden mostrar síntomas de la enfermedad debido a la lyonización, la inactivación de un cromosoma X, lo que conduce a una mezcla de glóbulos rojos normales y deficientes en G6PD.

La prevalencia es mayor en personas de raza negra y en las pertenecientes a la cuenca mediterránea; sin embargo, la expresión de la enfermedad es más grave en la raza blanca.  
(38)

La OMS clasifica a las variantes de dG6PD en cinco clases (Tabla 1), de acuerdo con sus características bioquímicas, como se detalla a continuación:

**a. Actividad residual de la enzima**

< 1 %, 1 a 10 %, 10 a 60 %, 60 a 100 % y > 100%

**b. Patrón de movilidad electroforética**

-G6PDB+ (variante normal o silvestre)

-G6PDA (variante africana común) más común en México.

-G6PDA- (variante africana rara) y

-G6PDMed (variante Mediterránea)

**c. Físico-químicas**

-Termostabilidad

-Cromatografía

-Cinética (Km para G6PD o NADPH, dependencia de pH, utilización de sustratos análogos)





CLASIFICACION DE LA OMS SEGÚN LA ACTIVIDAD ENZIMÁTICA		
CLASE	ACTIVIDAD ENZIMATICA %	CARACTERISTICAS
I	MENOR 1%	Los pacientes pueden tener hemólisis espontánea, sin estresor oxidativo. Puede asociarse con anemia hemolítica crónica no esferocítica grave.
II	MENOR 10	Puede o no cursar con episodios severos de anemia hemolítica aguda, fabismo, inducida por drogas.
III	10-60	Puede o no cursar con episodios moderados o leves de anemia hemolítica, usualmente asintomáticos.
IV	60-100	Asintomáticos.
V	MAYOR 100	Únicamente un caso reportado en el mundo.

1.4.1.1 TABLA 1: CLASIFICACIÓN DE OMS POR ACTIVIDAD ENZIMÁTICA DE GLUCOSA 6 FOSFATO DESHIDROGENASA.

1.4.1.2 FISIOPATOLOGÍA

En la primera reacción de la fase oxidativa de la vía de las pentosas-fosfato, la G6PD cataliza la conversión de glucosa-6-fosfato a 6-fosfogluconolactona con la producción concomitante de una molécula de NADPH. Cuando el 6-fosfogluconato se convierte en ribosa-5-fosfato por la 6-fosfogluconato deshidrogenasa se produce una segunda molécula de NADPH. En los eritrocitos, la enzima G6PD tiene un promedio de vida de 62 días.

Debido a que los glóbulos rojos no contienen mitocondrias, la vía de las pentosas es su única fuente de NADPH, por lo cual, la principal función de la G6PD es la prevención de daño oxidativo a proteínas y otras moléculas en todas las células, por lo que estabiliza la estructura normal del glóbulo rojo contribuyendo a la elasticidad e integridad de su membrana. Además, mantiene en estado ferroso al hierro de la hemoglobina, el cual es esencial para el transporte de oxígeno.





### 1.4.1.3 CLÍNICA

La deficiencia de G6PD no causa daño inmediato a los pacientes en circunstancias normales. Se manifiesta como hemólisis aguda provocado por agentes (Tabla 2) como medicamentos, infecciones o ingestión de habas, antes conocido como fabismo debido al efecto hemolítico 4-5 días posteriores a la ingesta de habas, ya que se ha reportado esta leguminosa contiene altas cantidades de químicos que se sospecha que son altamente oxidativos: divicina, convicto e isouramil, así como en una variedad de situaciones clínicas concomitantes incluyendo cetoacidosis diabética, hipoglucemia, infarto de miocardio con tamponade.

Los pacientes pueden presentar ictericia neonatal, anemia hemolítica aguda, hasta falla multiorgánica y mortalidad. La ictericia neonatal puede ser severa si se encuentra asociado a prematuridad, infección o coexistencia de galactosemia, suele aparecer en las primeras 24 horas de vida acompañado de problemas para la alimentación, letargo, dificultad para respirar o convulsiones.

Hay evidencia que sugiere que la enzima G6PD está involucrada en la regulación de la función vascular, los niveles de insulina y la sepsis en los recién nacidos.

Algunas de las sustancias asociadas con la hemólisis neonatal incluyen: naftaleno que se utiliza para almacenar ropa, medicinas herbolarias, aplicaciones de henna o mentol utilizado para limpieza umbilical.

En niños en el grupo de edad de 2 a 10 años (niñas y adultos no exentos) aparece pálido, icterico y con dolor abdominal, a veces, fiebre. A la exploración física el bazo puede estar agrandado, y la orina suele ser oscura ("como el vino tinto" o "como la Coca-Cola", dependiendo de las preferencias culturales).

Factores desencadenantes de hemólisis en los pacientes con deficiencia de G6PD.	
GRUPO	TIPO
Alimentos	Habas ( <i>Vicia faba</i> ), en todas sus formas.
	Antimaláricos con riesgo definitivo: Primaquina, combinaciones que contienen Dapsona, Pamaquina
	Antimaláricos con riesgo posible: Cloroquina, Quinidina, Quinina





Medicamentos	Otros medicamentos con riesgo definitivo: Azul de metileno (cloruro de metiltionina), Ciprofloxacina, Moxifloxacina, Ácido nalidíxico, Niridazol, Nitrofurantoína, Norfloxacina, Ofloxacina, Sulfametoxazol/cotrimoxazol, Rasburicasa
	Otros medicamentos con <i>riesgo posible</i> : Ácido acetilsalicílico (aspirina), Sulfadiazina, Sulfasalazina, Sulfonilureas, Cloranfenicol, Ácido dimercaptosuccínico  Glibenclamida, Mepacrina, Análogos de la vitamina K
Productos químicos	Naftaleno (bolitas antipolillas de naftalina y alcanfor)
Infecciones	Virales: Hepatitis A y B, Citomegalovirus  Bacterianas: Neumonías, Fiebre tifoidea  Rickettsiosis (Tifus).

1.4.1.4 TABLA 2: FACTORES DESENCADENANTES DE HEMOLISIS EN PACIENTES CON DEFICIENCIA DE GLUCOSA 6 FOSFATO DESHIDROGENASA

Estos medicamentos no deben usarse en pacientes con la forma más grave de deficiencia de G6PD, la anemia hemolítica crónica no esferocítica. Se debe evaluar el riesgo-beneficio en cada paciente.

#### 1.4.1.5 DIAGNOSTICO

Para el diagnostico de deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa existe la prueba estándar de oro con espectrofotometría para detectar la formación de NADPH a partir de NADP por G6PD, indicada por el cambio en la absorción durante un intervalo de tiempo específico, sin embargo, este estudio es costoso y limitado para varios hospitales.

El diagnóstico precoz de homocigotos portadores del déficit de G6PD mediante cribado neonatal donde se realiza la cuantificación de la enzima G6PD presente en la muestra de





sangre seca en papel filtro. Lo que se cuantifica es la actividad de la enzima y el resultado se considerará sospechoso cuando el valor obtenido se encuentre por debajo del límite de corte.

El examen de sangre muestra anemia de leve-moderada a severa, y un frotis de sangre con presencia de cuerpos de Heinz; a menudo hay una leucocitosis de neutrófilos con desplazamiento hacia la izquierda; las plaquetas suelen ser normales. La bilirrubina no conjugada y el lactato deshidrogenasa están elevadas; la haptoglobina es baja o indetectable.

#### 1.4.1.6 TRATAMIENTO

El tratamiento de pacientes con deficiencia de G6PD tiene como objetivo evitar los desencadenantes de la hemólisis. Los pacientes deben recibir suplementos de ácido fólico durante los eventos hemolíticos. (16)

La terapia transfusional es individualizada, basada en el estado clínico y factores agravantes, que puede guiarse de acuerdo con los siguientes criterios (39):

1. Niveles de hemoglobina por debajo de 70 g/L.
2. Niveles de hemoglobina por debajo de 90 g/L y hay evidencia de importante hemólisis persistente (hemoglobinuria).
3. Niveles de hemoglobina están entre 70 y 90 g/L, pero no hay hemoglobinuria, la transfusión probablemente puede ser pospuesta y mantener estrecha observación por al menos 48 horas.

#### 1.4.2 HEMOGLOBINOPATÍAS

La hemoglobina está formada por 4 cadenas de globina, cada una con un grupo hem y un átomo de hierro central. Hay 6 tipos de cadenas de globina humana: alfa, beta, delta, épsilon, zeta y gamma, y de las combinaciones dos a dos se forman los diferentes tipos de Hemoglobina (Hb):





-Hb A formada por dos cadenas alfa y 2 cadenas beta, corresponde al 98 % en el niño mayor de 1 año.

-Hb A2 constituida por la proporción 2 cadenas alfa y 2 cadenas delta, con un 1 a 3.5 %.

-Hb fetal (F), formada por 2 alfa y 2 gamma, que corresponde al 1 % o menos del total; siendo mayor en el menor de un año en 80%.

Las hemoglobinas humanas están codificadas en dos grupos de genes estrechamente ligados: los genes de globina similar a  $\alpha$  en el cromosoma 16, y los genes similares a  $\beta$  en el cromosoma 11.

Las hemoglobinopatías congénitas obedecen a mutaciones en estos genes y sus consecuencias pueden ser:

- Síntesis de una Hb anómala, diferente a la Hb normal (Hemoglobinopatías estructurales).
- Disminución de la síntesis de la Hb normal (Talasemias)
- Ambos defectos simultáneamente (Hemoglobinopatías Talasémicas)
- Persistencia hereditaria de hemoglobina fetal (PHHF)

Las deficiencias cualitativas dan como resultado un cambio en la estructura de la hemoglobina. Las variantes de la hemoglobina estructural incluyen anemia de células falciformes, hemoglobina E, hemoglobina C y muchas otras. Los 2 tipos de hemoglobinopatías pueden existir en combinación.

## HEMOGLOBINAS INESTABLES

Son el resultado de mutaciones en la cadena de globina que conducen a variantes de hemoglobina que pueden sufrir una desnaturalización rápida precipitación de hemoglobina desnaturalizada dentro de los glóbulos rojos y la posterior hemólisis. La desnaturalización rápida puede hacer que estas hemoglobinas sean tan inestables que no puedan detectarse mediante electroforesis de hemoglobina (Haley, 2017)

### 1.4.2.1 ANEMIA DE CÉLULAS FALCIFORMES





Es característica en los afrodescendientes y en poblaciones existentes de mezcla racial. Es la hemoglobinopatía más frecuente en los Estados Unidos, en muchos países de América Central y el Caribe, algunos de América del Sur, Europa, debido a un aumento considerable de su frecuencia en los últimos 15 años por la emigración. (25)

La Hb S es la variante estructural más común y resulta de la sustitución del ácido glutámico por valina en la posición 6 de la cadena beta globina, como consecuencia los eritrocitos son dañados por la HbS polimerizada donde los ciclos repetidos de polimerización-despolimerización dañan el citoesqueleto de los eritrocitos y la membrana celular conduciendo a una disminución de vida de eritrocitos manifestándose como hemolisis y las secuelas asociadas. (21)

Su herencia en forma homocigota produce un cuadro clínico denominado drepanocitosis o anemia falciforme. (22)

Puede expresarse bajo 4 formas diferentes:

1. Forma heterocigota: rasgo falciforme, rasgo drepanocítico o portador de Hb AS. Son asintomáticos y no presentan anemia.
2. Forma homocigota o anemia de células falciforme. Con anemia leve- moderada
3. Doble heterocigoto HbS-betatalasemia
4. Doble heterocigoto con otras variantes estructurales, tales como Hb C y Hb D (22)

Hay un flujo defectuoso de glóbulos rojos en la microcirculación que da como resultado la oclusión de los capilares y las vénulas poscapilares. Los fenómenos hemolíticos y vaso-occlusivos dan lugar a remodelado vascular y complicaciones de grandes vasos.

La enfermedad de células falciformes se caracteriza por hemolisis, episodios intermitentes de vaso-oclusión que incluyen dactilitis, episodios de dolor agudo, síndrome torácico agudo y otros, así como alto riesgo infeccioso por asplenia funcional lo que contribuye a su alta morbilidad y mortalidad en los niños que puede ocurrir tempranamente principalmente entre los 6 meses y el año de edad secundario a infección por bacteria encapsulados o secuestro esplénico.

#### 1.4.2.2 HEMOGLOBINOPATÍA C





Se caracteriza por la sustitución del ácido glutámico de la posición 6 de la cadena  $\beta$  por lisina. Es propia del África occidental, pero puede encontrarse con cierta frecuencia en España. El estado homocigoto (Hb CC) se caracteriza por una ligera anemia hemolítica crónica con esplenomegalia. El estado heterocigoto (Hb AC) no produce trastorno alguno. Aunque la Hb C tiende a cristalizar en condiciones de hipoxia, no produce crisis vasoclusivas como las de la Hb S. La morfología eritrocitaria se caracteriza por la aparición de dianocitos.

#### 1.4.2.3 HEMOGLOBINOPATÍA J

Se caracteriza por la sustitución de la glicina en posición 16 de la cadena  $\beta$  por ácido aspártico. No produce ningún trastorno en estado heterocigoto. Endémica en Europa, la Hb J es relativamente frecuente en Cerdeña y puede encontrarse en España.

#### 1.4.2.4 HEMOGLOBINOPATÍA D

La Hb D no produce trastorno alguno en estado heterocigoto. El estado homocigoto, muy infrecuente, produce una discreta anemia hemolítica.

#### 1.4.2.5 DIAGNOSTICO

Mientras que los laboratorios para la detección de trastornos endocrinos y metabólicos en recién nacidos utilizan principalmente espectrometría de masas en tándem (MS/MS) o ensayos fotométricos, las tecnologías comúnmente establecidas de cribado neonatal para hemoglobinopatías incluyen HPLC, enfoque isoeléctrico (IEF) y electroforesis capilar (CE).

Las tecnologías se basan en la separación de las especies de hemoglobina (Hb) y la cuantificación de las respectivas fracciones de hemoglobina a partir de gotas de sangre seca.

-CROMATOGRAFÍA LÍQUIDA DE ALTO RENDIMIENTO (HPLC)

El método se basa en la elución de la hemoglobina unida a una fase sólida a lo largo del tiempo mediante tampones con un gradiente de pH. El tiempo desde la inyección de la muestra en la columna hasta la elución de la fracción de hemoglobina se denomina tiempo



de retención. La hemoglobina eluida se detecta mediante un detector de doble longitud de onda y se cuantifica integrando el área bajo la curva del cromatograma producido, expresado como porcentaje del área total (Figura1). Un tiempo de retención característico (ventana de detección), junto con la cuantificación relativa, permite la identificación presuntiva de todas las especies de hemoglobina relevantes.

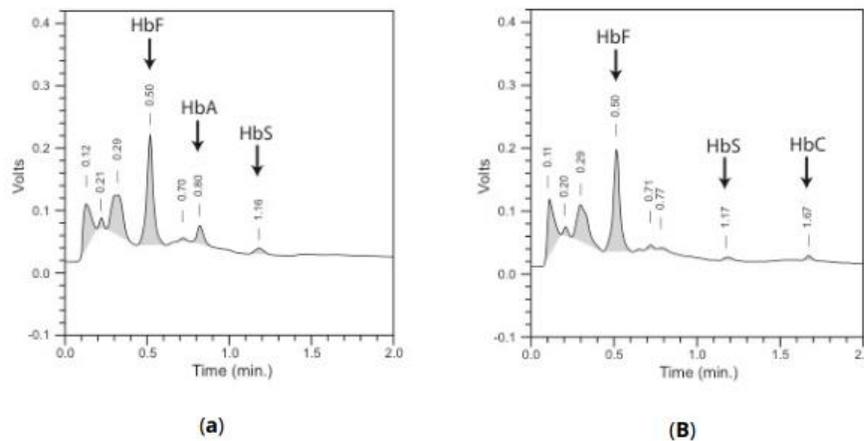


Figura 1. Cromatograma de HPLC (Variant™ newborn screening (nbs), laboratorios Bio-Rad, Europa): Eje X representa el tiempo en minutos, eje Y representa la respuesta en voltios; los tiempos de retención de los picos integrados se muestran encima de los picos, y los picos de las variantes de Hb incluidas en el patrón se nombran y se indican con una flecha:(a) patrón de HbF/HbA/HbS (FAS);(B) patrón de HbF /HbS/HbC (FSC).

#### -ELECTROFORESIS CAPILAR (CE)

Combina dos principios de separación de hemoglobinas, la movilidad electroforética en tampón alcalino y el flujo electroosmótico, lo que da como resultado una excelente separación. El alto voltaje aplicado a un capilar de vidrio de sílice hace que las moléculas de hemoglobina migren hacia un detector de 415 nm de longitud de onda. Las fracciones de hemoglobina detectadas pueden cuantificarse y producir un ferograma. HbF se centra en el sistema neonatal (HbA en el sistema adulto), seguido de la integración automatizada de picos y zonas de migración definidas (N1 a N13, específicas del sistema neonatal) que permiten la fácil interpretación de ferogramas y ayuda identificar patrones de hemoglobina (Figura2)



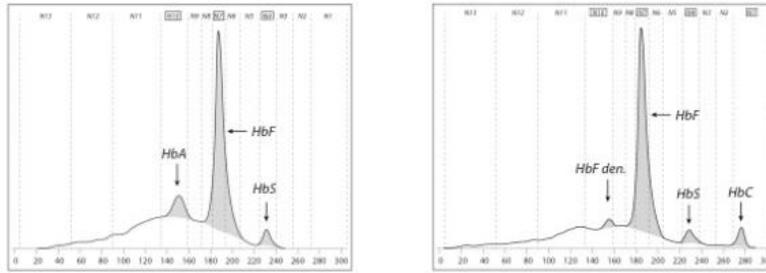


Figura 2. Ferograma de electroforesis capilar (CE; Capillarys™ neonate fast, Sebia, Francia); zona de izquierda a derecha: N13 – N1. Los picos de variantes de Hb incluidos en el patrón se denominan: (a) patrón de FAS; (B) patrón de FSC

Tanto para HPLC Y CE se encontró que el límite de detección para HbA y HbS era de alrededor del 1% de la hemoglobina total y que permite la identificación presuntiva de todas las especies de hemoglobina relevantes: HbF, HbA, HbA2, HbS, HbC, HbDPunjab, HbE, Hb Lepore y HbOárabe. También se detecta Hb Bart. (33)

### 1.4.3 TALASEMIAS

#### 1.4.3.1 ALFA TALASEMIA

a-la talasemia ocurre con mayor frecuencia en pacientes de África, el sureste de Asia y el Medio Oriente.

Hay 4 tipos de talasemia:

- Portador silencioso (sin hemólisis): deleción de un gen.
- a-rasgo de talasemia o alfa talasemia menor (sin hemólisis): deleción de 2 genes
- Enfermedad de la hemoglobina H (hemólisis presente): deleción de 3 genes
- Hidropesía fetal (grave, hemólisis intrauterina): deleción de 4 genes

#### 1.4.3.2 B- TALASEMIA

La talasemia resulta de la ausencia o deficiencia parcial de B-producción de globina.



B-la talasemia ocurre con mayor frecuencia en los países mediterráneos, el sureste de Europa, Asia y el Medio Oriente.

#### 1.4.3.3 TRATAMIENTO

El tratamiento para la talasemia dependiente de transfusiones, que es talasemia mayor por definición, consiste en transfusiones regulares para suprimir la eritropoyesis, optimizar el suministro de oxígeno y maximizar el crecimiento y la función de los órganos. Los pacientes corren el riesgo de sobrecarga de hierro, y la terapia de quelación de hierro es necesaria para prevenir la disfunción orgánica. El trasplante de células madre hematopoyéticas es curativo y se recomienda si hay un donante disponible.





### 3.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Uno de cada mil recién nacidos aparentemente sanos, tiene en forma latente una o varias enfermedades que pueden tener consecuencias graves e irreversibles o complicaciones; éstas incluyen a las anormalidades del desarrollo anatomofuncional, cuya presencia puede interferir en la adaptación biológica, psicológica y social del individuo que pudieran prevenirse a corto mediano o largo plazo de haberse detectado oportunamente. Cabe mencionar que el tamiz metabólico es un estudio realizado a todos los recién nacidos a partir del tercer día de vida en el cual se recolecta una muestra de sangre en tarjeta de Guthrie y que es analizado para la detección de 76 enfermedades; esto con la finalidad de un diagnóstico oportuno y con ello evitar alteraciones en recién nacido que pueden poner en peligro la salud y con ello la vida. Es importante destacar que, si no existiera el tamizaje neonatal de enfermedades, no podríamos identificar los desórdenes clínicamente importantes y así proveer asesoramiento genético, educación y cuidados especiales antes de que se establezcan los síntomas clínicos con el fin de mejorar la calidad de vida y disminuir la mortalidad. Se ha observado que el diagnóstico neonatal de la anemia falciforme puede reducir sustancialmente la morbimortalidad durante los primeros 5 años de vida de los infantes siendo el máximo en los primeros 6 meses; el uso profiláctico de penicilina, la administración de vacunas anti neumococo y otros cuidados especializados aumentan significativamente la sobrevivencia y la calidad de vida de los niños con anemia drepanocítica, y disminuyen las secuelas y las complicaciones clínicas. Aunado a esto también se vería afectada la economía y estabilidad emocional de los familiares directos del paciente, como profesional de la salud en Pediatría debemos estar consciente del impacto generado de las alteraciones y consecuencias que conllevan a resultado de un tamiz metabólico alterado para poder confirmar y con ello recibir oportunamente un tratamiento del diagnóstico generado, por lo que este es el Fundamento principal del cribado neonatal de hemoglobinopatía, otro objetivo importante de los programas de cribado neonatal de hemoglobinopatías es el estudio del grupo familiar, lo que permite diagnosticar a uno o a ambos padres y a otros hijos, si los hubiera, con la finalidad de informarles su riesgo y, al mismo tiempo, proporcionarles consejo genético y sobre las opciones para evitar nuevos embarazos, debido a que en varios de los casos estudiados se encontró a hermanos también portadores e incluso de otras variantes hemoglobínicas.





Por tal motivo se realizará esta investigación para conocer la **prevalencia de las anemias hemolíticas hereditarias detectadas por tamiz metabólico ampliado en los servicios de salud de Petróleos Mexicanos durante el periodo enero 2005 a febrero 2018.**





#### 4. JUSTIFICACION

El tamiz metabólico ampliado es un estudio que diagnostica 76 enfermedades incluyendo deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa y hemoglobinopatías y que se realiza a todo recién nacido derechohabiente de Pemex con una cobertura del 100% a nivel nacional. El programa de tamizaje metabólico neonatal permite diagnosticar enfermedades aparentemente silenciosas e iniciar tratamiento oportuno antes de que estas se expresen y puedan causar posibles discapacidades y daños irreversibles a la salud.

El procedimiento de tamiz metabólico se realiza mediante la recolección de gotas de sangre tomadas del talón del recién nacido en papel filtro especial conocido como “tarjeta de Guthrie” , para ser enviada a laboratorio específico y ser procesada posteriormente.

Dentro de servicios de petróleos mexicanos la detección de deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenas y de hemoglobinopatías se incluyó desde el año 2005 al programa de tamiz metabólico ampliado, sin embargo, se desconoce la prevalencia de ambas patologías en la población de Pemex.

Esta investigación se realizará con la finalidad de obtener resultados importantes sobre la prevalencia de anemias hemolíticas a nivel nacional, así como la edad de diagnóstico confirmatorio de la enfermedad, complicaciones clínicas y familiares afectados, para poder intervenir y de realizar medidas necesarias con el objetivo de minimizar complicaciones clínicas y tratamiento oportuno; esto en cuanto a anemia de células falciformes ya que se han reportado que desde la detección de hemoglobinopatías por tamiz metabólico se ha disminuido riesgo de crisis hemolíticas y de infecciones con administración de profilaxis temprana con penicilina, así como cuidados especializados, y en el caso de deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa se pretende evitar desencadenantes de agentes oxidantes que producen hemolisis, así como para implementar estrategias para un diagnóstico confirmatorio temprano y con ello canalizar a área de hematología pediátrica para su seguimiento, incluyendo asesoramiento genético familiar y medidas para prevención de complicaciones asociadas ya que con ello se pretende mejor calidad de vida de pacientes, disminuir el riesgo de hospitalización y con ello la disminución de uso de recursos hospitalarios.





## 5. OBJETIVOS

### 5.1 OBJETIVO GENERAL

Conocer la prevalencia de anemias hemolíticas detectadas por tamiz metabólico ampliado de recién nacidos durante el periodo enero 2005- febrero 2018 en la población de servicios de salud de petróleos mexicanos.

### 5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Recolectar la información estadística de los recién nacidos del periodo comprendido de enero 2005 a febrero 2018.
- Clasificar pacientes con resultado de tamiz alterado de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa y hemoglobinopatías.
- Realizar la matriz de análisis estadístico de los pacientes con alteración de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa y de hemoglobinopatías.
- Identificar el impacto que ocasiona la prevalencia de anemia de hemoglobinopatías y deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa en nuestra población.

## 6. HIPÓTESIS

Estamos ante un estudio descriptivo, por lo tanto, no hay hipótesis de contrastación. Se espera encontrar algunos elementos clínicos y subclínicos (comorbilidades, tipos de hemoglobina, signos y síntomas) subyacentes más comunes para algunas causas de anemias hemolíticas.





## 7. METODOLOGIA

### 7.1 DISEÑO DE ESTUDIO.

Se realizó un estudio retrospectivo-observacional de los resultados del programa de tamiz neonatal en los servicios de salud de Petróleos Mexicanos, en el periodo comprendido de enero del año 2005 a febrero del 2018, en búsqueda de las anemias hemolíticas hereditarias.

De un total de 37,975 recién nacidos vivos en los servicios de salud de petróleo mexicanos se analizaron a dos grupos de estudio que corresponden al 0.83 % de la población, el grupo 1 conformado por 181 neonatos (0.47%) con resultados positivos para una probable hemoglobina anormal y el grupo 2, de 133 individuos (0.35%) con deficiencia de G6PD.

Las muestras sanguíneas fueron analizadas por el laboratorio Genomi-k S.A. de C.V. con sede en Monterrey, Nuevo León.

TIPO DE INVESTIGACION. Retrospectivo

TIPO DE ESTUDIO. Observacional.

### CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO.

- a) Por temporalidad del estudio: Transversal
- b) Por la participación del investigador: Descriptivo.
- c) Por la lectura de los datos: Retrospectivo.
- d) Por el análisis de datos: Descriptivo





## 7.2 UNIVERSO DE ESTUDIO

### 7.2.1 UNIVERSO

Expedientes electrónicos de pacientes con diagnóstico de hemoglobinopatías detectado por tamiz metabólico en la consulta externa el servicio de salud en PEMEX durante el periodo comprendido de 2005-2018.

### 7.2.2 UNIDADES DE OBSERVACIÓN

Expedientes electrónicos de pacientes recién nacidos: género femenino o masculino, origen geográfico, enfermedades concomitantes, diagnóstico presuntivo de deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa y/o, hemoglobinopatías por tamiz neonatal junto con su prueba confirmatoria.

### 7.3.3 TIPO DE MUESTREO

No probabilístico, por conveniencia y centrado en variables de estudio.

TAMAÑO DE MUESTRA: Se tomará del universo, en el periodo de Enero 2005 y hasta Febrero 2018, ya que se busca reclutar el mayor número de pacientes evaluados.

### 7.4.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN, NO INCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN

#### 7.4.4.1 INCLUSIÓN

- Todo recién nacido derechohabiente, con alteración en deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenada y/o detección de hemoglobina anormal detectado por TMA, vistos en la consulta externa del servicio de Hematología pediátrica del Hospital Central Sur de Alta Especialidad de PEMEX.

#### 7.4.4.2 EXCLUSIÓN

- Aquellos recién nacidos que fallecieron antes de la realización del tamiz metabólico.
- Aquellos recién nacido que no pertenezcan al servicio de salud de Petróleos Mexicanos.
- Recién nacido diagnosticado por tamiz metabólico con prueba confirmatoria negativa.





## 8. VARIABLES DE ESTUDIO

OBJETIVO (S)	VARIABLE (S)	TIPO DE VARIABLE	ANÁLISIS ESTADÍSTICA
Saber la edad de los pacientes pediátricos en la que se realiza el diagnóstico.	Edad	Independiente	<b>Escala de medición:</b> Cuantitativa. Meses, años
Conocer el género de los pacientes que entrarán al estudio	Genero	Independiente	<b>Escala de medición:</b> Cualitativa dicotómica. Hombre/Mujer
Conocer el lugar de origen de cada uno de los pacientes pediátricos que participarán en el protocolo de investigación	Estado de origen	Independiente	<b>Escala de medición:</b> Cualitativa politómica: VERACRUZ, OAXACA, TABASCO, TAMAULIPAS, NUEVO LEON, GUANAJUATO, CD MEXICO, JALISCO, CAMPECHE, HIDALGO, EDO MEXICO, PUEBLA, QUERÉTARO.
Conocer complicaciones asociadas a hemoglobinopatías	Complicaciones	Independiente	Deficiencia de G6PD, anemia ferropénica, crisis epiléptica, trombocitopenia, dactilitis y asma
Conocer si los pacientes requirieron transfusión sanguínea	Transfusión sanguínea	Dependiente	Escala de medición cualitativa: si/ no
Conocer el número de pacientes con familiares afectados.	Familiar afectado	Dependiente	<b>Escala de medición:</b> cualitativa dicotómica: padres/ hermanos
Conocer el número de pacientes que presentaron alguna variante de hemoglobinopatía	Variante	Dependiente	<b>Escala de medición cualitativa politómica:</b> Hb A, Hb S, Hb C, Hb J, Hb D, OTROS





## 9. RECOLECCIÓN DE DATOS.

Para la recolección de datos, se realizó una lista de pacientes pediátricos con prueba de tamiz positivo para deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenas y anemia de células falciformes, tras recolectar la información necesaria de los expedientes de dichos pacientes, bajo confidencialidad.

Para realizar la base de datos se incluyó las variables que se están investigando, de una manera organizada para ingresarlas de manera confiable, se codificaron las variables y se asignó numeración a cada categoría para facilitar el ingreso de datos en el formato spss21

### 9.1 .DESCRIPCIÓN DE PROCEDIMIENTOS

El desarrollo del estudio se basó en las siguientes etapas:

1. Detección de alteraciones mediante la prueba del tamiz metabólico ampliado.
2. Obtención de datos clínicos-demográficos en la unidad de servicio de hematología pediátrica
3. Realización de las pruebas confirmatorias para la deficiencia enzimática de G6PD (actividad enzimática).
4. Detección de hemoglobinas anormales (electroforesis estándar y/o HPLC).





## 10. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El acceso a la base de datos de este proyecto de investigación será exclusivo de la Dra. Lizbeth Yamilet Hernandez Verdugo (tesista), Dra. Patricia Galindo Delgado (asesor) y la Dra. María Fernanda Fernández Bautista (coasesor). Estos datos se encontrarán en computadora personal de responsable de tesis.

Por respeto a la confidencialidad de las personas cuyos expedientes formarán parte en este estudio no se identificarán las boletas con el nombre del paciente y se guardará el anonimato.

La base de datos estará vigente por 10 años la cual podrá utilizarse para estudios futuros y posteriormente será eliminada.

En apego a las normas éticas de la declaración de Helsinki y al artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, la participación de los pacientes en este estudio conlleva un tipo de riesgo: NULO.

**ARTICULO 17.-** Se considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio. Para efectos de este Reglamento, las investigaciones se clasifican en las siguientes categorías:

**I. Investigación sin riesgo:** Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.





### 11 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

OBJETIVO (S)	VARIABLE (S)	ANÁLISIS ESTADÍSTICO
Estadística descriptiva	Variables continuas	Número de pacientes (n), Media, desviación estándar (DE).
	Variables categóricas	El % se obtendrá del total y número de pacientes (n) en cada categoría.
	Para el análisis de diferencias de las variables categóricas	Chi cuadrada. La prueba tendrá un valor de $p < 0.05$ , el cual, se considerará estadísticamente significativa.

Los resultados obtenidos fueron analizados mediante estadística descriptiva, chi-cuadrada ( $\chi^2$ ) para identificar diferencias y riesgo relativo (OR) estadísticamente significativas con un valor de  $P \leq 0.05$ . Se utilizó el paquete estadístico IBM SPSS 25 v.





## 12. RESULTADOS:

Dentro de las muestras analizadas de TMA 181 muestras de sangre de talón fue positivo para al menos una hemoglobinopatía, el promedio de edad para diagnóstico definitivo o final fue de 8 meses en general, de acuerdo a los grupos de edad el mayor número de niños estudiados se encontró en los menores de  $\leq 3$  meses,  $n=63(34.8\%)$  de 4 a 6 meses,  $n=56(30.9\%)$ , de 7-9 años  $n=17(9.4\%)$ , posteriormente de 10-12 años  $n=23(12.7\%)$  y finalmente mayores a 12 años  $n=22(12.2\%)$ . En relación a género las mujeres detectadas con alteración fue un número mayor con respecto a los hombres,  $98(54.1\%)$  vs  $83(45.9\%)$ . Se observó que los hombres eran más sintomáticos en relación a las mujeres,  $14(16.9\%)$  vs  $10(10.2\%)$ .

La presencia de familiares afectados (padres y hermanos) fue significativamente mayor en las pacientes de género femenino que en los varones,  $91(92.9\%)$  vs  $43(51.8\%)$ ;  $91(92.9\%)$  vs  $22(26.5\%)$ ,  $P \leq 0.05$ .

Dentro de los resultados se encontró que 122 recién nacidos (67.4%) presentaron Hb S, de estos 52(63.4%) fueron hombres y 70(85.4%) mujeres; los otros tipos identificados son la Hb J (5.5%) y Hb C (2.8%), lo que confirmó, una vez más, que la Hb S es la variante estructural más frecuente en México. **ver tabla\_1**



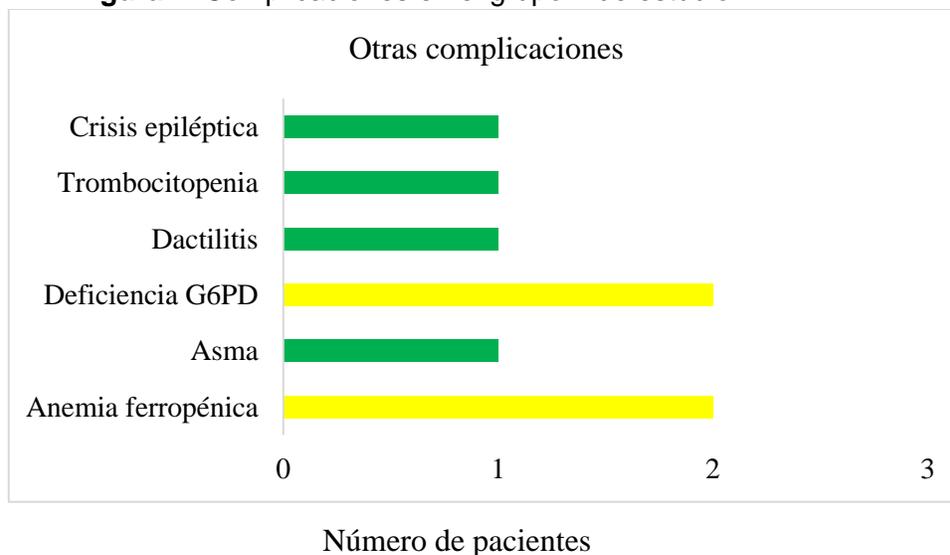
**12.1 Tabla 1.** Características clínicas y fenotípicas por genero de neonatos positivos a hemoglobinopatías.

Pacientes	HOMBRES	MUJERES	Promedio(DE)		
<b>Edad(meses)</b>	n=181	83(45.9%)	98(54.1%)	8.46 (12.72)	
≤3	63(34.8%)	25(30.1%)	38(38.8%)	1.94(1.0)	
4–6	56(30.9%)	27(32.5%)	29(29.6%)	4.86(0.84)	
7–9	17(9.4%)	10(12%)	7(7.1%)	7.71(0.69)	
10–12	23(8.3%)	8(9.7%)	15(15.3%)	11.61(0.61)	
>12	22(5%)	13(15.7%)	9(9.2%)	34.8(24.07)	
<b>Manifestación clínica</b>				<b>x<sup>2</sup>, P</b>	<b>OR, P</b>
Presencia	24(13.3%)	14(16.9%)	10(10.2%)	.667; 0.414	1.786; 0.188
<b>Afectación familiar</b>					
Padres	134(74%)	43(51.8%)	91(92.9%)	<b>17.194; *0.00</b>	<b>0.083; *0.00</b>
Hermanos	113(62.4%)	22(26.5%)	91(92.9%)	<b>42.13; *0.00</b>	<b>0.028; *0.00</b>
<b>Tipos de Hemoglobina</b>					
HbA	16(8.8%)	11(13.6%)	5(5.1%)	2.250; 0.134	2.842; 0.054
HbS	122(78.4%)	52(62.7%)	70(71.4%)	2.656; 0.103	0.671; 0.209
HbC	5(2.8%)	3(3.6%)	2(2.1%)	0.200; 0.655	1.8; *0.520
HbJ	10(5.5%)	5(6%)	5(5.1%)	0.00; 1.00	2.917; 0.115
HbD	0	0	0	N/A	N/A
Otros	14(7.73%)	6(7.2%)	8(8.2%)	0.286; 0.593	0.877; 0.815

\* A valor de P ≤ 0.05 representa diferencias estadísticamente significativas.

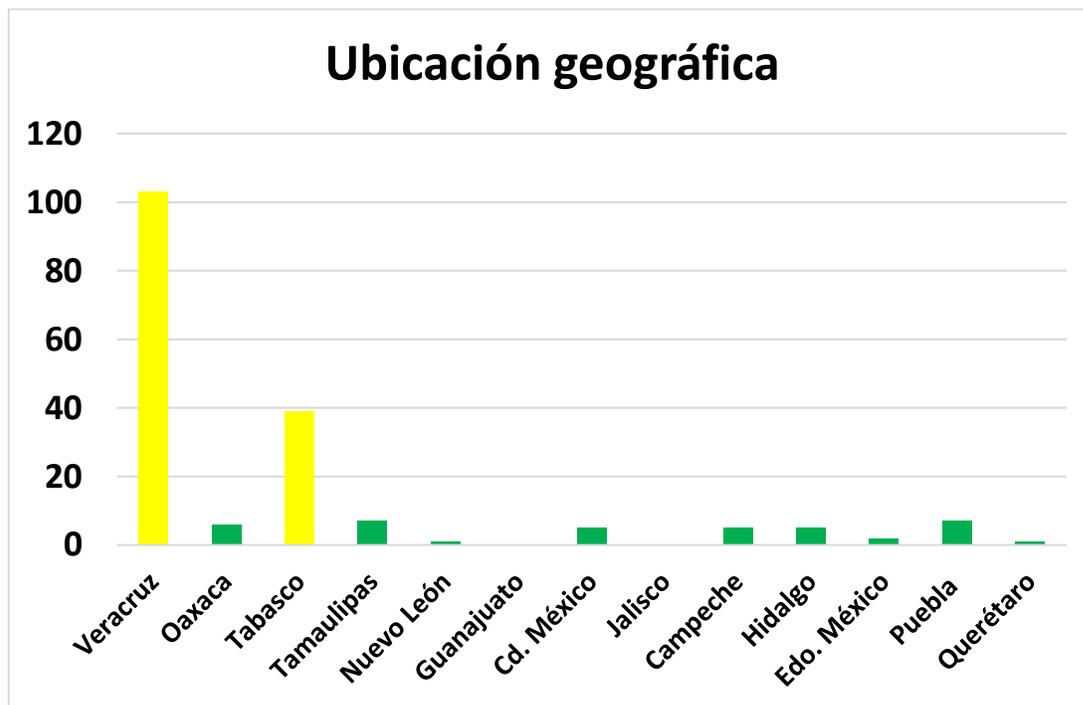
Otros hallazgos relevantes a la presencia de hemoglobinopatías en este grupo de pacientes fueron: Deficiencia de G6PD (n=2), anemia ferropénica (n=2), crisis epiléptica (n= 1), trombocitopenia (n=1), dactilitis y asma (n=1). **figura 1**

**12.2 Figura 1.** Complicaciones en el grupo 1 de estudio



Al analizar la distribución geográfica de los pacientes detectados con hemoglobinopatías se observó que la mayoría eran del estado de Veracruz 103(57%), de Tabasco 39 pacientes (21.5%), y en menor número de otros estados 39 pacientes (21.5%). **Figura 2.**

12.3 **Figura 2.** Distribución geográfica de los neonatos positivos a hemoglobinopatías.



En el grupo 2 se incluyeron pacientes con deficiencia de G6PD (n=133), en relación a género 127 eran hombres (95.8%), y 6 mujeres (4.5%); concentrados en diferentes grupos etarios  $\leq 3$  meses (53.4%), 4-6 meses (17.3%), 7-9 años (6%), 10-12 años (6%) y  $>12$  meses (17.3%). De estos solo 6% presentó síntomas (8 pacientes, 6 hombres y 2 mujeres,) lo que destaca un mayor riesgo para el género masculino (OR=0.099,  $P \leq 0.5$ ). El mayor número de hermanos afectados se encontró en los hombres que en mujeres ( $\chi^2$ ,  $P \leq 0.05$ ), **ver Tabla 2.**



**12.4 Tabla 2.** Características clínicas de neonatos positivos a deficiencia a G6PD

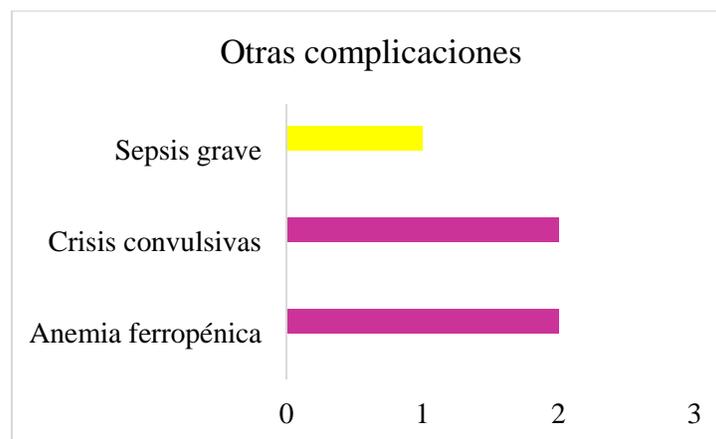
	Pacientes	HOMBRES	MUJERES	Promedio (DE)		
<b>Edad del diagnóstico (meses)</b>	n=133	127(95.8%)	6(4.5%)	12(22.5)		
≤3	71(53.4%)	68(53.5%)	3(50%)	1.7(0.84)		
4-6	23(17.3%)	22(17.3%)	1(16.7%)	6.1(0.79)		
7-9	8(6%)	6(4.7%)	2(33.3%)	11.4(0.75)		
10-12	8(6%)	8(6.3%)	0	10.8(0.88)		
>12	23(17.3%)	23(18.2%)	0	33.5(31.6)		
<b>Manifestación clínica</b>					<b>x<sup>2</sup>, P</b>	<b>OR, P</b>
Presencia	8(6%)	6(4.72%)	2(33.3%)		2; 0.157	<b>0.099; 0.004</b>
<b>Afectación familiar</b>						
Padres	0	0	0		NA	NA
Hermanos	24(18%)	22(17.3%)	2(33.3%)		<b>16; 0.000</b>	0.419;0.319

El valor de P representa los valores de comparación entre los valores observados por género.

\* A valor de  $P \leq 0.05$  representa diferencias estadísticamente significativas.

Como eventos adicionales en estos pacientes las crisis convulsivas (n=2) y las anemias ferropénicas (n=2), seguida de sepsis grave 1 paciente (20%) destacaron en este grupo, ver **figura 3**

Estas complicaciones se presentaron, aunque no directamente relacionadas y tenían otras condicionantes agregadas.

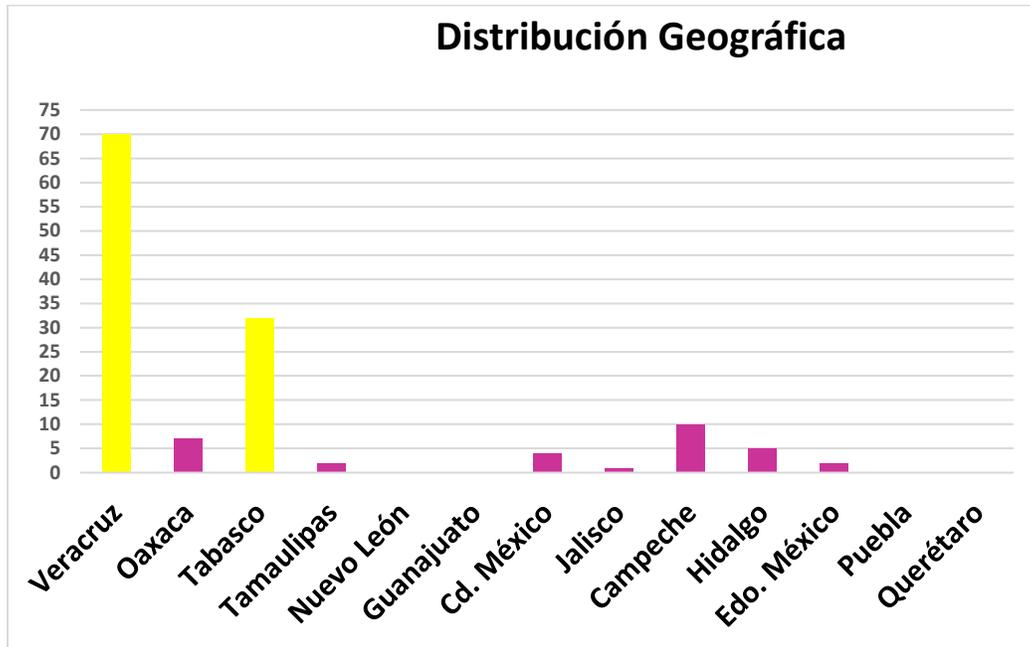


**12.5 Figura 3.** Complicaciones en el grupo 2 de estudio.



Al analizar la distribución geográfica en el grupo 2 de los pacientes detectados con deficiencia de G6PD se observó que de igual manera que para los detectados con hemoglobinopatías estos eran en su mayoría del estado de Veracruz 70 (52.6%), Tabasco 32 (24%) y Campeche 10 (7.5%), ver **figura 4**.

**12.6 Figura 4.** Distribución geográfica de los neonatos positivos a deficiencia de G6PD.





### 13. DISCUSIÓN

En este estudio, se llevó a cabo el tamizaje neonatal para hemoglobinopatías y deficiencia de G6PD a 37,975 recién nacidos de los servicios de salud de Petróleos Mexicanos. De estas muestras analizadas se detectó la presencia de variantes anormales de hemoglobina en 181 neonatos (Tabla 1). Según el patrón de hemoglobina anormal, respecto al sexo del paciente, se encontró que el sexo femenino es ligeramente más afectado (n=98) que el masculino (n=83). Los 181 casos detectados de recién nacidos con patrón anormal de hemoglobina, en su mayoría n=122 (67.4%) corresponden a alteraciones estructurales de tipo hemoglobina S. Lo que concuerda con estudios previos tanto nacionales como internacionales, ya que mencionan que en los últimos años las tendencias migratorias mundiales han cambiado la epidemiología de las hemoglobinopatías<sup>40</sup>. Esta hemoglobinopatía se encuentra distribuida amplia y heterogéneamente por todas las Américas como resultado del flujo genético proveniente del África y una pequeña fracción aportada por inmigrantes europeos<sup>41</sup>. Según el registro epidemiológico de la OMS, el 71% de los países del mundo sufre de hemoglobinopatías, siendo un importante problema sanitario<sup>42</sup>. Estas tendencias migratorias han sido especialmente marcadas en América Latina y el Caribe, esto podría explicar el aumento de la prevalencia. En nuestro estudio encontramos un ligero predominio del sexo femenino 70 (85.4%) vs 52 (63.4%), en presentar anemia de células falciformes, sin embargo, no hay datos recientes que atribuyan tener una variante de hemoglobina en relación al sexo<sup>43</sup>. En cuanto a la afectación familiar tanto en padres como hermanos, fue marcado en mujeres con respecto a los hombres, n= 91 vs 43 ( $P<0.05$ ).

La incidencia de otras complicaciones aunadas a un diagnóstico positivo para hemoglobinopatías fue muy baja (7 de 181 pacientes), posiblemente se deba a que en la mayoría de los neonatos el diagnóstico confirmatorio se realizó durante el primer año de





vida. La literatura menciona que la expresividad aguda de los signos y síntomas se inicia a partir de los 4 años de edad aproximadamente<sup>44-47</sup>. Se debe dar el seguimiento con un hematólogo, pues según la gravedad del caso podría presentar signos y síntomas antes de lo que la literatura indica<sup>48</sup>. En México, el problema real se encuentra en poblaciones costeras en virtud de la elevada proporción de genes africanos y puede señalarse que en lugares donde la frecuencia de portadores es del orden de 10%, uno de cada 400 recién nacidos tendrá la enfermedad<sup>49-53</sup>. Lo mencionado anteriormente es consistente con nuestro estudio, ya que Veracruz y Tabasco conjuntamente representaron casi el 80 % de la incidencia para hemoglobinopatías encontradas en nuestra revisión, este dato encontrado coincide con el estudio realizado publicado en la Revista de Petróleos Mexicanos en el año 2018<sup>1</sup>.

Se conoce que la deficiencia de G6PD es uno de los desórdenes enzimáticos hereditarios más comunes, se estima que afecta a más de 400 millones de personas en todo el mundo, la prevalencia en México es de 0.95%, tanto en individuos de la población general y pacientes con anemia hemolítica. <sup>54-55</sup> Fue hasta el 2005 que, en nuestro país, solo Petróleos Mexicanos (PEMEX) y posteriormente la Secretaría de Marina (SEMAR) habían incluido a nivel nacional la detección universal de Deficiencia de G6PD dentro del tamiz ampliado a sus derechohabientes <sup>56</sup>.

En el presente estudio, detectamos a 133 recién nacidos con TMA positivos a deficiencia de G6PD de un total de 37,975 recién nacidos vivos, lo que concuerda con un estudio realizado por Zamorano-Jiménez en 2015 donde reporta 189 tamices neonatales positivos en 21 619 neonatos tamizados. A su vez, la Secretaría de Marina Armada de México publica la tasa de 9.6/10000 recién nacidos de la enfermedad con deficiencia de G6PD, aclarando que su población tiene características especiales al resto de las otras instituciones de salud <sup>57</sup>. Al igual que en las hemoglobinopatías, Veracruz y Tabasco abarcaron casi el 80% de





los pacientes afectados, lo que hace pensar de un posible vínculo de ambas enfermedades debido al flujo genético producto de la migración.

En más del 80% de los pacientes se realizó prueba confirmatoria alrededor de los 6 meses de vida, solo un 20% de los pacientes fueron diagnosticados después de los 12 meses. Esto es de gran importancia para identificar a los neonatos con deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa en etapas tempranas evitando que los pacientes sean diagnosticados en una crisis hemolítica, con riesgo a la muerte o a complicaciones incapacitantes<sup>58</sup>, también nos permite orientar en relación a los fármacos o alimentos para evitar crisis hemolítica<sup>9</sup>. En este estudio solamente el 6% de los neonatos presentaron síntomas, que coincide con la literatura que la mayoría de los casos están asintomáticos a lo largo de su vida<sup>59</sup>. La clínica suele desencadenarse en presencia de determinados factores asociados al estrés oxidativo, infecciones, ingesta de habas o algunos medicamentos<sup>60</sup>. La frecuencia de enfermedades relacionadas a la deficiencia de G6PD, fue muy baja, apenas el 3.5% (n=5) en nuestro grupo. Pero esto no es indicativo a pasarlo por alto, ya que podría potenciar cualquier otra enfermedad ligada a la función de la enzima G6PD <sup>61-62</sup>.





## 14. CONCLUSIONES

Es cierto que el tamiz metabólico ampliado es una herramienta necesaria para detección de enfermedades en todo recién nacido la cual es usada a nivel mundial.

Los programas de tamizaje neonatal, la atención médica y la educación a los padres, pueden tener éxito en limitar la severidad de la enfermedad, tanto para la deficiencia de G6PD como las hemoglobinopatías ya que son factores de riesgo para las anemias hemolíticas en recién nacidos.

Para este estudio y para demostrar la importancia y la eficacia de esta herramienta de detección de enfermedades se realizó un análisis detallado a través de diversos factores que se tomaron en cuenta como la edad de detección (prueba confirmatoria), sexo (género), familiares afectados, residencia (distribución geográfica), manifestaciones clínicas, etc; con base a esto, se pudo detectar de acuerdo a datos históricos que más del 90 % de tamices realizados con resultado positivo tanto para G6PD y hemoglobinopatías fueron corroborados por servicio de hematología lo cual permitió el manejo y atención oportuna hacia los pacientes con opciones de tratamiento en base a la dieta y evitar estrés adicional en lo que corresponde a deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa, prevención de enfermedades por microorganismos encapsulados y crisis hemolíticas en hemoglobinopatías, todo ello con la finalidad de mejorar la calidad de vida y disminuir comorbilidades asociadas, así como asesoramiento genético en los casos de pacientes reportados como portadores de hemoglobinopatías.

Concluimos que el tamiz metabólico ampliado realizado a los neonatos es de suma importancia para detectar a tiempo enfermedades y realizar intervenciones antes de que desarrollen sintomatología que condicione morbilidad en los pacientes y que pudieran afectar directamente la calidad de vida, en nuestro estudio realizado se encontró que la edad diagnóstica detectada fue en menores de 3 meses.

El tipo de hemoglobinopatía más común detectada fue Hb S con prevalencia de 67.4 % (52 hombres = 63.4%, 70 mujeres = 85.4%, y la Deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa se detectó con una prevalencia de 95.8% en hombres, también se encontró que los estados con mayor número de afectados fue Veracruz y Tabasco para ambas patologías.





Esto reafirma que el programa de tamiz metabólico ampliado realizado a todo recién nacido derechohabientes de Petróleos Mexicanos y en otras instituciones de salud es uno de los programas de prevención y detección más importantes a nivel nacional como está establecido actualmente en la ley general de salud para la atención de todo recién nacido.





## 15. REFERENCIAS

1.- Navarrete-Martínez JI, Cervantes-Barragán DE, Limón-Rojas AE, Wakida-Kusonoki G, Galindo-Delgado P, Escamilla-Juanita, Mejía-Nava A, Cantú-Reyna C, Cruz-Camino H, Gómez-Gutiérrez R. Incidencia de errores innatos del metabolismo, endocrinopatías, hemoglobinopatías y otros desórdenes detectados por tamiz metabólico ampliado. *Revista Médica de Petróleos Mexicanos Año 2/Número 11 /octubre-diciembre 2018.*

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*, volumen 52, (4) Abril, 1995: 244-248

3.- Guthrie R, Ada S. A simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large populations of newborn infants. *Pediatrics*. 1963; 32:338-43.

4 .- Abigahid Vianey Morales Ortiz, Tamiz Neonatal una herramienta segura para prevenir el Hipotiroidismo Congénito. *Temas de Ciencia y Tecnología vol. 19 número 55 Enero - Abril 2015 pp 35 - 41*

5.- Dussault, J. H., Coulombe, P., Laberge, C., Letarte, J., Guyda, H., & Khoury, K. (1975). Preliminary report on a mass screening program for neonatal hypothyroidism. *The Journal of Pediatrics*, 86(5), 670–674. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(75\)80349-0](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(75)80349-0)

6.- Campos Hernández D. Tamizaje neonatal por espectrometría de masas en tándem: actualización. *Rev Panam Salud Publica*. 2010;27(4):309–18

7.- Mirna Angélica Hinojosa-Trejo,<sup>1</sup> Marcela Vela-Amieva,<sup>2</sup> Isabel Ibarra-González,<sup>3</sup> Ana Paola de Cosío-Farias,<sup>4</sup> Luz del Alba Herrera-Pérez,<sup>5</sup> Guillermo Caamal-Parra,<sup>5</sup> Lidia Elizabeth Bolaños-Córdova,<sup>1</sup> Erika Paola García-Flores, Prevalencia al nacimiento de hipotiroidismo congénito. *Acta Pediatr Mex*. 2018 Suplemento I (39):5S-13S.

8.- Erika Paola García-Flores,<sup>1</sup> Nazarea Herrera-Maldonado,<sup>1</sup> Mirna Angélica Hinojosa-Trejo,<sup>1</sup> Mónica Vergara- Vázquez,<sup>1</sup> María Elizabeth Halley-Castillo<sup>2</sup> Avances y logros del programa de tamiz metabólico neonatal (2012-2018). *Acta Pediatr Mex*. 2018 Suplemento I (39):57S-65S.





9.- Trigo Madrid M, Díaz Gallardo J, Mar Aldana R, Ruiz Ochoa D, Moreno-Graciano C, Martínez Cruz P, et al. Resultados del Programa de Tamiz Neonatal Ampliado y epidemiología perinatal en los servicios de sanidad de la Secretaría de Marina Armada de México. Acta pediátrica México [Internet]. 2015;36(5):448–58. Available from: <http://www.scielo.org.mx/pdf/apm/v35n6/v35n6a3.pdf>

10.- DAUTT-LEYVA JG Revisión de la literatura Tamiz Neonatal, una Herramienta Epidemiológica. 06 de marzo de 2012. Arch Salud Sin Vol.6 No.1 p.20-22, 2012

11.- E. Vicente<sup>1,2,3</sup>, L. Casas<sup>2</sup>, E. Ardanaz<sup>1,3,4</sup>, Origen de los programas de cribado neonatal y sus inicios en España. An. Sist. Sanit. Navar. 2017, Vol. 40, Nº 1, enero-abril

12.- Diario Oficial de la Federación. Decreto por el que se reforma el artículo 61 de la Ley General de Salud. 25 de enero de 2013.

13.- Norma Oficial Mexicana NOM-007-SSA2-2016, Para la atención de la mujer durante el embarazo, parto y puerperio, y de la persona recién nacida.

14.- Norma Oficial Mexicana NOM-034-SSA2-2013, Para la prevención y control de los defectos al nacimiento.

15.- Lineamiento Técnico: Tamiz neonatal: Detección, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los errores innatos del metabolismo. CNEGSR, 2010.

16.- Velázquez Arellano, vela Amieva. Adelantándose al daño: el tamiz neonatal. Boletín medico hospital infantil de México.

17.- García-Morín M, Bardón-Cancho EJ, Beléndez C, Zamarro R, Béliz-Mendiola C, González-Rivera M, et al. Quince años de cribado de la anemia falciforme neonatal en Madrid, España: una enfermedad emergente en un país europeo. Ann Hematol [Internet]. 2020;99(7):1465–74. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00277-020-04044-z>





18.- José Roberto Barba Evia, Tamiz neonatal: Una estrategia en la medicina preventiva, Rev Mex Patol Clin, Vol. 51, Núm. 3, pp 130-144 • Julio - septiembre, 2004.

19.- Haley K. Anemia hemolítica congénita. Med Clin North Am [Internet]. 2017;101(2):361–74. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mcna.2016.09.008>

20.- Kaur G, Thakur K, Kataria S, Singh TR, Chavan BS, Kaur G, et al. Perspectiva actual y futura de la detección de recién nacidos: un escenario indio. J Pediatr Endocrinol Metab [Internet]. 2016;29(1):5–13. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1515/jpem-2015-0009>

21.- Lobitz S, Telfer P, Cela E, Allaf B, Angastiniotis M, Backman Johansson C, et al. Cribado neonatal de la enfermedad de células falciformes en Europa: recomendaciones de una Conferencia de Consenso Paneuropea. H. J Haematol [Internet]. 2018;183(4):648–60. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/bjh.15600>

22.- Giménez OG, Torrealba MC, Urquiola MB, Ortiz GG, Fonseca SM, Merzón R, et al. Diagnóstico de hemoglobinopatías a partir de sangre del talón de recién nacidos en diferentes centros hospitalarios de Venezuela. An Pediatr (Barc) [Internet]. 2009;71(4):314–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2009.07.005>

23.- Dictamen de la Comisión de Salud del Punto de Acuerdo por el que se exhorta a la Secretaría de Salud a introducir en el Sistema Nacional de Salud nuevos procedimientos analíticos que ayuden a extender los beneficios para los recién nacidos, bajo la denominación de Tamiz Neonatal Ampliado. Jueves 14 de abril de 2011 / Gaceta: LXI/2SPO-249/29445

24.- Rodríguez-Leon, Gustavo Adolfo, García-Rodríguez, José Félix, Sala-Beltran, Jorge, Castillo Orueta, María Luisa, Rodríguez-Santiago, Gustavo Alfonso, *Hipotiroidismo congénito y tamiz neonatal como método de detección oportuna en Tabasco. (Experiencia 1994-2012)*. Salud en Tabasco [Internet]. 2013;19(1):19-22. Recuperado de: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=48727474005>

25.- Machín-García S, Cutiño-Martínez M, Svarch E, Arencibia-Núñez A, Menéndez-Veitía A, Hernández-Padrón C, Gutiérrez-Díaz A, Lam-Díaz R. Morbilidad y mortalidad de la





hemoglobinopatía SC en el Instituto de Hematología e Inmunología. Experiencia de 36 años. Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia [Internet]. 2013 [citado 13 Feb 2022]; 30 (2) Disponible en: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/136>

26.- Cribado neonatal de la anemia falciforme Neonatal screening for sickle cell disease. Teresa Queiro Verdes. Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia. 2013.

27.- Del Mar Mañú Pereira M, Cabot A, Martínez González A, Sitjà Navarro E, Cararach V, Sabrià J, et al. Cribado neonatal de hemoglobinopatías y déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) en Cataluña. Estudio molecular de la anemia falciforme asociada a alfatalasemia y déficit de G6PD. Med Clin (Barc)];129(5):161–4. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-articulo-cribado-neonatal-hemoglobinopatias-deficit-glucosa-6-fosfato-13107791>

28.- Therrell BL, Padilla CD, Loeber JG, Kneisser I, Saadallah A, Borrajo GJC, et al. Current status of newborn screening worldwide: 2015. 2015;39(3):171–87. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1053/j.semperi.2015.03.002>

29.- Colombatti R, Martella M, Cattaneo L, Viola G, Cappellari A, Bergamo C, Azzena S, Schiavon S, Baraldi E, Dalla Barba B, Trafojer U, Corti P, Uggeri M, Tagliabue PE, Zorloni C, Bracchi M, Biondi A, Basso G, Masera N, Sainati L. Resultados de un programa multicéntrico universal de cribado neonatal para la enfermedad de células falciformes en Italia: Un llamado a la acción. Cáncer de sangre pediátrico. Mayo 2019;66(5):e27657. doi: 10.1002/pbc.27657. Epub 2019 5 de febrero. PMID: 30724025.

30.- Tegha G, Topazian HM, Kamthunzi P, Howard T, Tembo Z, Mvalo T, et al. Prospective Newborn Screening for Sickle Cell Disease and Other Inherited Blood Disorders in Central Malawi. Int J Salud Pública [Internet]. 2021;66:629338. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/ijph.2021.629338>





- 31.- Huang S, Xu Y, Liu X, Zhou M, Wu X, Jia Y. Molecular newborn screening of four genetic diseases in Guizhou Province of South China. *Gen* [Internet]. 2016;591(1):119–22. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.gene.2016.07.019>
- 32.- Bain BJ. Neonatal/newborn haemoglobinopathy screening in Europe and Africa. *J Clin Pathol*. 2009 Enero;62(1):53-6. doi: 10.1136/jcp.2008.060624. PMID: 19103862.
- 33.- Frömmel C. Screening of Dry Blood Spots from Newborns by Two High Performance Liquid Chromatography (HPLC) Systems: A Comparison of Their Ability to Diagnose Both Sickle and Nonsickle Hemoglobinopathies. *Int J Neonatal Screen* [Internet]. 2018;4(4):39. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/ijns4040039>
- 34.- Upadhye D, Das RS, Ray J, Acharjee S, Ghosh K, Colah RB, et al. Newborn Screening for Hemoglobinopathies and Red Cell Enzymopathies in Tripura State: A Malaria-Endemic State in Northeast India. *Hemoglobina* [Internet]. 2018;42(1):43–6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/03630269.2018.1428619>
- 35.- Zobrist S, Brito M, Garbin E, Monteiro WM, Clementino Freitas S, Macedo M, et al. Evaluation of a point-of-care diagnostic to identify glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in Brazil. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 2021;15(8): e0009649. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0009649>.
- 36.- Luzzatto L, Ally M, Notaro R. Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. *Sangre* [Internet] 2020;136(11):1225–40. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1182/blood.2019000944>
- 37.- Alonso L, González-Vicent M, Belén C, Badell I, Sastre A, Rodríguez-Villa A, et al. Trasplante de progenitores hematopoyéticos en niños con  $\beta$ -talasemia y enfermedad drepanocítica: experiencia del grupo GETMON. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2019;152(4):135–40. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2018.05.013>
- 38.- Sánchez Sánchez NJ, Acosta Benito MA, Hernández Gómez MA. Déficit de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa (G6PD) en países occidentales. Revisión bibliográfica. *Semergen* [Internet]. 2020;46(1):68–74. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semereg.2019.05.010>



- 39.- Detección, diagnóstico y tratamiento integral de la deficiencia de Glucosa-6-fosfato Deshidrogenasa (dg6pd). Lineamiento técnico. Centro Nacional de Equidad de Género y Salud Reproductiva. Secretaria de salud. Primera edición 2021.
- 40.- Minucci A, Moradkhani K, Hwang MJ, Zuppi C, Giardina B, Capoluongo E. Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) mutations database: review of the "old" and update of the new mutations. *Blood Cells Mol Dis.* 2012;48:154–165.
- 41.- Tantular IS, Kawamoto F. Distribution of G6PD deficiency genotypes among Southeast Asian populations. *Trop Med Health.* 2021 Dec 20;49(1):97. doi: 10.1186/s41182-021-00387-z. PMID: 34930507; PMCID: PMC8686385
- 42.- Jacinto Rangel AC, Chiroy Sicán AS. Incidencia de hemoglobinopatías en neonatos del Hospital General San Juan De Dios. Tesis Pregr [Internet]. 2019;1–78. Available from: <https://biblioteca-farmacia.usac.edu.gt/Tesis/QB1229.pdf>
- 43.- Bravo-Urquiola M, Arends A, Montilla S, Velásquez D, García G, Álvarez M, et al. Ventajas de la Técnica de Cromatografía Líquida de Alta Presión (HPLC-CE) en el estudio de hemoglobinopatías en Venezuela. *Invest Clin.* 2004;45(4):309–15.
- 44.- Şaşmaz I. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Turk Pediatr Ars.* 2009;44(SUPPL. 1):35–8.
- 45.- Alvear CC, Barboza M, Viola M, Moneriz C, Araque LM. Pilot study of hemoglobinopathies in newborns of the Rafael Calvo maternity clinic of Cartagena, Colombia. *Colomb Med.* 2012;43(3):196–9.
- 46.- Hoppe CC. Prenatal and newborn screening for hemoglobinopathies. *Int J Lab Hematol.* 2013;35(3):297–305.
- 47.- Modell B, Darlison M. Global epidemiology of hemoglobin disorders and derived service indicators. *Bull World Health Organ.* 2008;86(6):480–7.
48. Raúl González García, Inalvis Miranda Cañedo JÁP. Electroforesis de hemoglobina en hijos de madres portadoras de hemoglobinopatías SS y SC Hemoglobin electrophoresis in children of carrier mothers with hemoglobinopathies SS and SC. *Rev ciencias medicas Rio.*



2018;22(1):14–20.

49. Ambrose EE, Makani J, Chami N, Masoza T. High birth prevalence of sickle cell disease in Northwestern. *Pediatr Blood Cancer*. 2018;65(1):1–17.

50. Akinbami A, Dosunmu A, Adediran A, Oshinaike O, Adebola P, Arogundade O. Haematological values in homozygous sickle cell disease in steady state and haemoglobin phenotypes AA controls in Lagos, Nigeria. *BMC Res Notes*. 2012;5:2–7.

51. Guinea J. Interpretación Del Hemograma En Pediatría. 2017;0(0):1–18. Available from: <http://www.avpap.org/documentos/gasteiz12/HPhemogPed.pdf>

52. De Lama Caro-Patón G, García-Salido A, Iglesias-Bouzas MI, Guillén M, Cañedo-Villaroya E, Martínez-Romera I, et al. Trombocitosis extrema reactiva en un niño sano de 6 años. *An Pediatr*. 2014;81(5):318–21.

53. Viprakasit V, Ekwattanakit S. Clinical Classification, Screening and Diagnosis for Thalassemia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2018 Apr;32(2):193-211. doi: 10.1016/j.hoc.2017.11.006. PMID: 29458726.

54. Peñaloza-Espinosa RI, Buentello-Malo L, Hernández-Maya A, Nieva-García B, Lisker-Yurkowitzki R, Salamanca-Gómez F. Frecuencia de la hemoglobina S en cinco poblaciones mexicanas y su importancia en la salud pública. *Salud Publica Mex*. 2008;50(4):325–9.

55. Reyes-Núñez V, Garcés-Eisele J, Jorge S, Kimura E, Ferreira-Costa F, Sonati M de F, et al. Molecular characterization of alpha-thalassemia in the Mexican population. *Rev Investig Clin*. 2006;58(3):234–6.

56. N. García-Magallanes<sup>1, 2</sup>, f. Luque-Ortega<sup>1</sup>, e. M. Aguilar-medina<sup>1</sup> RR-P, c. Galaviz-Hernández<sup>3</sup>, j. G. Romero-Quintana<sup>1</sup>, I. Del Pozo-Yauner<sup>4</sup> hr-v and EA-M. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in northern Mexico and. *Indian Acad Sci Res*. 2014;93(2):325–30.

57. Maya AH, García BN, Azuara JG, Gómez FS, Espinosa RIP. Anemia de células falciformes y niveles de hemoglobina fetal. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2003;41(4):299–304.





58. Garcia AA, Koperniku A, Ferreira JCB, Mochly-Rosen D. Treatment strategies for glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: past and future perspectives. *Trends Pharmacol Sci.* 2021 Oct;42(10):829-844. doi: 10.1016/j.tips.2021.07.002. Epub 2021 Aug 10. PMID: 34389161; PMCID: PMC8448981.
59. Zamorano-Jiménez CA, Baptista-González HA, Bouchán-Valencia P, Granados-Cepeda ML, Trueba-Gómez R, Coeto-Barona G, et al. Identificación molecular de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) detectada en el tamiz neonatal. *Gac Med Mex.* 2015;151(1):34–41.
60. Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Deficiencia De Glucosa 6 Fosfato Deshidrogenasa. Tamizaje, diagnostico y tratamiento. Guía Ref Rápida Catálogo Maest Guías Práctica Clínica IMSS-247-16. 2016;48(1):15.
61. Bonilla JF, Sánchez MC, Chuairé L. Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD): respuesta de los hematíes y otras células humanas a la disminución en su actividad. *Colomb Med.* 2007;38(1):68–75.
62. Luzzatto L, Arese P. Favism and Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency. *N Engl J Med.* 2018 Jan 4;378(1):60-71. doi: 10.1056/nejmra1708111. PMID: 29298156.

## II. ANEXOS

