



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA

SUBDIRECCIÓN DE NEONATOLOGÍA

“TAMIZ NEONATAL AMPLIADO ALTERADO EN
RECIÉN NACIDOS CON RIESGO DE ERRORES
INNATOS DEL METABOLISMO EN EL INPer”

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

N E O N A T O L O G Í A

P R E S E N T A

DRA. ESTHELA SALAZAR RAMÍREZ

DR. LUIS A. FERNÁNDEZ CARROCERA

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN

DRA. MARTHA LUCÍA GRANADOS CEPEDA

DIRECTOR DE TESIS



MÉXICO, D.F.

2006



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.

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA

“TAMIZ NEONATAL AMPLIADO ALTERADO EN RECIÉN NACIDOS
CON RIESGO DE ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO EN EL
INPer”

DR. RICARDO GARCÍA CAVAZOS
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

DR. LUIS A. FERNÁNDEZ CARROCERA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN

DRA. MARTHA LUCÍA GRANADOS CEPEDA
DIRECTOR DE TESIS

DRA. ESTHELA SALAZAR RAMÍREZ
TESISTA

INDICE

I. Introducción.....	4
II. Planteamiento del Problema.....	10
III. Justificación.....	11
IV. Objetivos.....	12
V. Material y Métodos.....	13
VI. Resultados.....	17
VII. Discusión.....	18
VIII. Bibliografía.....	20
IX. Tablas.....	22

I. RESUMEN

INTRODUCCIÓN: Los Errores Innatos del Metabolismo (EIM) son enfermedades monogénicas causadas por alteraciones en una proteína, ocasionando un desequilibrio homeostático en el ser humano.

La alteración en un gen causa un defecto enzimático con la subsecuente acumulación de sustratos y formación insuficiente de productos, de acuerdo a la magnitud de los cambios bioquímicos serán las manifestaciones clínicas de la enfermedad.

Diversos EIM se detectan en forma oportuna mediante el Tamiz Neonatal (TN), pudiendo así iniciar el tratamiento oportuno para prevenir el retraso mental o la muerte.

OBJETIVOS: Describir las características específicas de la población de Recién Nacidos (RN) con el Tamiz Neonatal Ampliado (TNA) alterado en el INPerIER, además de conocer los probables EIM en la población estudiada.

MATERIAL Y MÉTODOS: Desde enero de 2004 y hasta diciembre de 2005 se efectuó el Tamiz Neonatal Ampliado en los Recién Nacidos de riesgo para Errores Innatos del Metabolismo mediante 6 gotas de sangre sobre papel filtro (Schleicher & Schuell No. 903) por punción del talón posterior a las 48 horas de vida, siendo enviadas y procesadas las muestras en el Centro de Estudios Metabólicos y Genéticos S.A. de C.V.

RESULTADOS: Se detectaron 50 casos de riesgo para Errores Innatos del Metabolismo a los cuales se les tomó el Tamiz Neonatal Ampliado.

Quince (0.30) de los 50 recién nacidos tuvieron el Tamiz Neonatal Ampliado alterado.

De los quince recién nacidos con Tamiz alterado, cuatro (0.27) presentaron antecedente de factores de riesgo (muerte neonatal temprana). Siete fueron del sexo femenino (0.47) y 8 del masculino (0.53).

De los 15 reportes de Tamiz Neonatal Ampliado alterado 8 (0.53) correspondieron a alteración en el perfil de acilcarnitinas (defecto en la oxidación de los ácidos grasos), 6 (0.40) presentaron alteración en el perfil de aminoácidos, 1 (0.07) se reportó con alteración en la biotinidasa.

De los 15 recién nacidos, uno (0.07) no presentó patología al nacimiento y 14/15 (0.93) requirieron cuidados especiales debido a alguna patología (5 convulsiones, 2 apnea, 7 alteraciones metabólicas).

De los 14/15 recién nacidos con patología 4 (0.28) fueron diagnosticados con sepsis, 5 (0.36) presentaron colestasis y en 5 (0.36) se sospechó algún Error Innato del Metabolismo.

DISCUSION: En el presente estudio se observa una proporción de 0.30 del Tamiz Neonatal Ampliado alterado en los recién nacidos de riesgo, debido probablemente a que la población es seleccionada con diversas patologías.

La alteración en las acilcarnitinas en una proporción 0.53 y aminoácidos 0.40 predominan como dato correlacionado de alteración de acuerdo a los reportes internacionales.

Se observa además una proporción alta del 0.93 de patología neonatal diversa en los pacientes con Tamiz Neonatal Ampliado alterado, requiriendo cuidados especiales con datos clínicos evidentes de los errores innatos del metabolismo con manifestaciones neurológicas y metabólicas.

De los recién nacidos con patología, una proporción de 0.28 fue catalogada como

sepsis, diagnóstico que debe ser diferencial por sintomatología clínica similar con los EIM, lo cual apoya la pesquisa del Tamiz Neonatal Ampliado en la población considerada de riesgo.

El presente estudio nos impulsa a estudiar a la población general con el Tamiz Neonatal Ampliado por encontrar una frecuencia mayor que la estimada, así como realizar las pruebas confirmatorias para iniciar el tratamiento temprano y prevenir secuelas, ya que el Tamiz Neonatal es considerado una de las pruebas de Medicina Preventiva con un gran impacto positivo en la población.

II. INTRODUCCIÓN

Los Errores Innatos del Metabolismo (EIM) son enfermedades monogénicas causadas por alteraciones en una proteína, ocasionando un desequilibrio homeostático en el ser humano. ¹

En el hombre existen más de 2000 enzimas diferentes, por lo que pueden existir 2000 EIM diferentes, ² la mayoría (>95%), son heredados en forma autonómica recesiva, siendo más frecuentes en hijos de padres consanguíneos. ¹

La alteración en un gen causa un defecto enzimático con la subsecuente acumulación de sustratos y formación insuficiente de productos, de acuerdo a la magnitud de los cambios bioquímicos serán las manifestaciones clínicas de la enfermedad. Algunos EIM generan defectos en la diferenciación celular y la embriogénesis, produciendo abortos y defectos congénitos, así como algunos tumores. ³

Diversos EIM se detectan en forma oportuna mediante el Tamiz Neonatal (TN), pudiendo así iniciar el tratamiento oportuno para prevenir el retraso mental o la muerte. ¹

III. ANTECEDENTES

En el siglo XX fueron descritos los primeros Errores innatos del metabolismo por Sir Archibald Garrod en Inglaterra en 1908, y actualmente forman parte de la práctica médica cotidiana. ⁴

De sus observaciones en pacientes con alcaptonuria, albinismo, cistinuria y pentosuria, Garrod desarrolló el concepto de que algunas enfermedades que persistían por toda la vida se producían porque una enzima que actuaba en un paso metabólico único, tenía una actividad reducida o estaba ausente; dedujo que la acumulación de ácido homogentísico en la alcaptonuria se producía por una alteración en su oxidación, lo que fue demostrado 50 años después determinando una disminución de la actividad de la oxidasa del ácido homogentísico en el hígado de una paciente con alcaptonuria. ⁴

En la segunda mitad del siglo XX ya se delinearon numerosos EIM y comenzaron los intentos para tratarlos.

En la década de los 80 ya se diagnosticaban los EIM con relativa frecuencia, sin embargo, éste era generalmente tardío pues los pacientes ya presentaban grave retraso mental; Los niños con otros EIM más graves, fallecían.

Estos antecedentes hicieron plantear la necesidad imperiosa de buscar estrategias fundamentalmente para llegar a un diagnóstico y tratamiento oportunos.

El Comité Europeo de Errores innatos del Metabolismo de acuerdo con las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS), estableció como prioritarias en la inclusión de los programas de selección masiva, las siguientes enfermedades: Hipotiroidismo congénito, Galactosemia, Fenilcetonuria y Jarabe de Arce, sin embargo, los dos errores congénitos incluidos en los programas de selección masiva (screening) en todo el mundo son el hipotiroidismo congénito y la fenilcetonuria. ⁵

A) ANTECEDENTES HISTÓRICOS

1961: El Doctor Robert Guthrie, pionero del tamiz neonatal, desarrolló en Estados Unidos un método para detectar Fenilcetonuria, mediante una muestra de sangre seca sobre un papel filtro (Método de Guthrie de inhibición bacteriana); poco después se probó que la misma se podría utilizar para otras enfermedades, iniciando así la etapa del TAMIZ NEONATAL. ⁶

1960 – 1970: Robert Phillips (U.S.A) contribuyó también a los avances del tamiz neonatal con la invención de la perforadora automatizada, eliminando la intensiva labor de la perforación manual. ⁷

1973: En Canadá, John Dussault introdujo una de las pruebas de mayor impacto en el tamiz neonatal, el microanálisis en papel filtro de Tiroxina (T4) para la detección de hipotiroidismo congénito. ⁸

1975: Hiroshi Naruse e Irie, en Japón, implementaron una técnica más sensible para el mismo padecimiento (hipotiroidismo congénito), mediante la medición de la hormona estimulante de tiroides (TSH). ⁹

1977: Pang y New iniciaron el tamizaje para hiperplasia suprarrenal congénita con radioinmunoanálisis (RIA) del papel filtro. ¹⁰

1979: Tsuji en Japón introdujo un método para hiperplasia suprarrenal congénita con la técnica de inmunoanálisis enzimático (ELISA). ⁹

1987: Posterior a las innovaciones en el campo del tamiz neonatal (TN), se efectuaron reuniones internacionales anuales, hasta que en este año se estableció la Sociedad Internacional de Tamiz Neonatal. ¹¹

1993: Se edita la revista oficial de la Sociedad Internacional de Tamiz Neonatal, SCREENING.¹¹

1997: El 18 de septiembre se fundó en la Habana, Cuba, la Sociedad Latinoamericana de Pesquisaje Perinatal y Enfermedades Metabólicas, en la cual quedó incluido México.

2000: Se inicia en México en el Sector Salud el Tamiz Neonatal Ampliado.¹²⁻¹⁴

B) MARCO TEÓRICO

Los errores innatos del metabolismo pueden ocasionar retraso mental grave e irreversible y la mayoría de las veces pasan desapercibidos, por lo que hay pocos reportes en la literatura de los mismos en relación con su frecuencia.¹

En el periodo neonatal, la aparición de la sintomatología puede ser muy aguda ocasionando a veces una emergencia clínica, estas enfermedades son de compromiso multiorgánico, siendo el sistema nervioso central el más afectado (34%). La mayoría de las veces son recién nacidos producto de embarazo y parto normal y sin síntomas en los primeros días; en menor grado tienen antecedentes prenatales como alteración de la motilidad fetal o del registro cardiotetral, pudiendo nacer deprimidos con alteraciones del tono o presentar convulsiones tempranas de difícil control. La importancia de su diagnóstico y manejo precoz radica en la posibilidad de prevenir graves secuelas mentales y físicas y en muchos casos la muerte.^{1, 15}

La incidencia acumulada de EIM es aproximadamente de 1/5000 Recién Nacidos vivos (según el grupo étnico estudiado) y cerca del 50% de ellos desarrollan la enfermedad durante el período neonatal. Su incidencia individual es baja, sin embargo, la creciente y continua descripción de nuevas enfermedades (más de

1000 en el momento actual) obliga que al ser consideradas en su conjunto no sean tan infrecuentes. Se ha estimado que 20% de los niños que aparentan sepsis sin factores de riesgo (prematuridad, corioamnionitis, etc.) tiene un EIM.^{16,17}

C) CLASIFICACIÓN DE LOS ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO

Por su complejidad hay muchas formas de clasificar los EIM, todas con sus propias limitaciones, desde el punto de vista fisiopatológico, se dividen en 3 grupos:^{1,18}

1. EIM por acumulación de moléculas complejas.

Incluye a las enfermedades que afectan la síntesis o el catabolismo de moléculas complejas (aminoglicanos, glicoproteínas o esfingolípidos). Los síntomas son permanentes, progresivos, independientes de eventos intercurrentes y no se relacionan con la alimentación; algunas enfermedades lisosomales y peroxisomales pertenecen a este grupo.

2. EIM por toxicidad de moléculas pequeñas.

Conducen a una intoxicación aguda o progresiva debida a la acumulación de compuestos tóxicos. A este grupo pertenecen los trastornos de los aminoácidos, acedemias orgánicas, defectos del ciclo de la urea y las intolerancias hereditarias a los azúcares; presentan semejanzas clínicas con intervalos asintomáticos que alternan con signos de intoxicación aguda (vómito, letargia, coma, insuficiencia hepática y tromboembolismos) o crónica (retraso psicomotor, dislocación del cristalino y cardiomiopatía). Presentan frecuentemente desequilibrios sistémicos (acidosis, cetosis, hiperamonemia, hipoglucemia). El tratamiento implica la remoción de la toxina mediante dietas especiales, exanguinotransfusión y diálisis peritoneal.

3. EIM por defectos en la producción o utilización de energía.

El grupo está constituido por alteraciones que ocasionan una deficiencia en

la producción o utilización de energía, siendo los órganos frecuentemente afectados el hígado, miocardio, músculo estriado y sistema nervioso central; perteneciendo a este grupo las glucogenosis, defectos de gluconeogénesis, acidemias lácticas congénitas, defectos en la oxidación de los ácidos grasos y de la cadena respiratoria mitocondrial. Los síntomas comunes son hipoglicemia, hiperlactacidemia, hipotonía grave generalizada, miopatía, cardiomiopatía y detección del crecimiento, pudiendo ocasionar muerte súbita.

Desde el punto de vista terapéutico pueden dividirse en 5 grupos: ^{1,2,5,19}

1. Desórdenes de tipo intoxicación: Aminoacidopatías, acidurias orgánicas, defectos del ciclo de la urea, intolerancia a los azúcares como la galactosemia e intolerancia a la fructosa, defectos de oxidación de los ácidos grasos. En este grupo se encuentran los EIM más frecuentes.
2. Desórdenes con tolerancia reducida al ayuno: Trastornos de la homeostasis de glucosa (glicogénesis, neoglicogénesis, hiperinsulinismo congénito) y desórdenes en los cuales los cuerpos cetónicos no pueden ser sintetizados para su uso una vez que los depósitos de glucógeno han sido consumidos: defectos de oxidación de los ácidos grasos y acidemias lácticas.
3. Desórdenes por trastornos del metabolismo energético mitocondrial: Defectos del complejo piruvato deshidrogenasa y la cadena respiratoria.
4. Desórdenes de neurotransmisores: Convulsiones que responden a vitamina 6 y ácido fólico.
5. Desórdenes sin tratamiento de emergencia específico disponible.¹¹

D. TRATAMIENTO

Hay 5 pasos importantes en el manejo de un EIM:

- Sospecha
- Evaluación

- Estabilización
- Tratamiento específico
- Consejo genético

Sospecha: Los síntomas y signos que deben hacer pensar en un EIM son comunes y no específicos: ^{10,20}

Enfermedad aguda que sigue un periodo de normalidad

Letargo y coma

Hipotonía, convulsiones

Apnea, dificultad respiratoria

Sepsis

Olor raro y característico

Ictericia

Características dismórficas

Organomegalia

Historia familia positiva ó consanguinidad de los padres

Evaluación: Hay 4 partes en la evaluación de un EIM: ²¹

Historia familiar

Examen físico

Tamizaje inicial

Pruebas de diagnóstico definitivo

Estabilización y tratamiento específico: Los principios básicos para el tratamiento de los errores innatos agudos son: ^{1,22}

Prevención del catabolismo

Limitar la ingesta de las sustancias ofensivas

Aumentar la excreción de metabolitos tóxicos

Aumentar la actividad de la enzima residual

Transplante, terapia génica

Consejo genético: Debido a que los EIM son hereditarios, la familia debe tener un consejo genético formal incluso para el pronóstico del paciente, riesgo de repetición y posibilidad del diagnóstico prenatal.^{1,23,24}

E. DETECCIÓN

Más del 25% de los niños que sufren hospitalización presentan alguna complicación de tipo genética. En los recién nacidos, la incidencia de estos desórdenes puede alcanzar hasta el 2%.²⁴

No hay síntomas específicos que los diferencien de otras enfermedades, siendo pocos los recién nacidos en los que se sospeche un EIM que escapen a un protocolo de sepsis; sin embargo, las siguientes instancias pueden orientarnos al diagnóstico, el que deberá confirmarse con la evaluación de laboratorio general y especializado:²⁵

- Historia familiar de muerte neonatal inexplicable o enfermedad similar en hermanos
- Consanguinidad de los padres
- Compromiso agudo después de un periodo normal de estado general y alimentación
- RN con convulsiones y/o hipotonía, especialmente si son intratables o “sin causa aparente”.
- Compromiso de conciencia progresivo hasta llegar al coma
- Vómitos persistentes o recurrentes
- Ictericia o hepatomegalia
- Bajo incremento ponderal o disminución del peso
- Orina de color u olor inusual
- Apnea o taquipnea sin explicación
- Progresión de síntomas y signos mencionados en ausencia de infección, hemorragia del sistema nervioso central o de otros defectos
- Falta de respuesta a las terapias habituales
- Algunas dismorfias faciales, anomalías de piel, pelo, ojos, articulaciones,

huesos, genitales y cerebro.

- Presencia de acidosis metabólica, hiperamonemia, hipoglucemia, acidosis láctica, cuerpos cetónicos o sustancias reductoras en orina y alteraciones de las pruebas hepáticas.

F. EL TAMIZ NEONATAL

El Tamiz Neonatal se define como “Estudio para seleccionar, identificar y clasificar enfermedades en el Recién Nacido (RN), antes de que éstas se manifiesten; pudiendo aplicar el tratamiento adecuado desde los primeros días de vida para prevenir secuelas psicomotoras o la muerte”.^{1,24}

El Tamiz Neonatal se lleva a cabo mediante el análisis de 6 gotas de sangre recolectadas en papel filtro especial (tarjeta de Guthrie), se pueden detectar desde una hasta cerca de cincuenta enfermedades cuando se utiliza espectrometría de masas en tandem; lo que ha dado lugar a la clasificación del TN en “básico” y “ampliado”.^{1,26,27}

1. El TN BASICO incluye la detección de una a cinco enfermedades de mayor frecuencia o incidencia en cada país, la muestra puede tomarse del cordón umbilical o del talón del recién nacido.
2. El TN AMPLIADO se realiza en países desarrollados, usando también sangre en papel filtro obtenida por punción del talón, lo cual permite diagnosticar oportunamente mediante el análisis de las acilcarnitinas (tandem) errores innatos del metabolismo de los aminoácidos, acidemias orgánicas y de la oxidación de los ácidos grasos, además de hipotiroidismo congénito, fibrosis quística, hiperplasia suprarrenal congénita y galactosemia.

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Más del 25% de los niños que requieren hospitalización presentan alguna complicación genética. En los recién nacidos, la incidencia de estos desórdenes puede alcanzar hasta el 2%.^{1,15}

Los errores innatos del metabolismo son en su mayoría enfermedades monogénicas de herencia autosómica recesiva, la alteración en un gen produce un defecto enzimático que conduce a las alteraciones bioquímicas características de cada enfermedad metabólica.^{8,27}

La aparición de la sintomatología puede ser muy aguda en el periodo neonatal ocasionando una emergencia clínica, por lo que resulta de suma importancia el estudio de este grupo de población para detectar oportunamente la enfermedad.^{1,16,17}

Se incluye en el presente estudio la recopilación de 2 años consecutivos completos, 2004 al 2005, utilizando los datos registrados en la Coordinación del Programa del Tamiz Neonatal del INPer y en los expedientes clínicos de los casos positivos.

V. JUSTIFICACIÓN

Los errores innatos del metabolismo que no son detectados y tratados en forma temprana pueden producir graves secuelas neurológicas e incluso la muerte, por lo que el periodo neonatal es determinante para el diagnóstico precoz e inicio de tratamiento, pudiendo incidir de esta manera en forma substancial en las expectativas de calidad de vida del recién nacido, siendo de suma importancia el diagnóstico oportuno, así como la identificación de la población con factores de riesgo con el fin de enfatizar el estudio en la misma y proporcionar el manejo adecuado con el evidente costo/beneficio.^{1,15}

VI. OBJETIVOS

GENERAL

Describir las características específicas de la población de recién nacidos con el Tamiz Neonatal Ampliado alterado en el INPerIER.

ESPECÍFICO

Conocer los probables Errores Innatos del Metabolismo en la población estudiada de recién nacidos a los cuales se les realizó el Tamiz Neonatal Ampliado.

VII. MATERIAL Y MÉTODOS

1. Diseño del estudio

Serie de casos consecutivos

- Observacional
- Descriptivo
- Retrospectivo

2. Lugar

Instituto Nacional de Perinatología “Dr. Isidro Espinoza de los Reyes”

3. Duración

1° de enero de 2004 al 31 de diciembre de 2005

4. Universo

Todos los Recién Nacidos en el INPerIER dentro del periodo de estudio.

5. Unidades de observación

Datos registrados en la Coordinación del Programa de Tamiz Neonatal del Instituto y de los expedientes clínicos.

6. Tamaño de la muestra

50 recién nacidos en el INPer con factores de riesgo para Errores Innatos del Metabolismo a los cuales se les realizó el Tamiz Neonatal Ampliado.

7. Métodos de muestreo

Desde enero de 2004 y hasta diciembre de 2005 se efectuó el Tamiz Neonatal Ampliado en los Recién Nacidos de riesgo para Errores Innatos del Metabolismo mediante 6 gotas de sangre sobre papel filtro (Schleicher & Schuell No. 903) por punción del talón posterior a las 48 horas de vida, siendo enviadas y procesadas

las muestras en el Centro de Estudios Metabólicos y Genéticos S.A. de C.V.

Se hizo la determinación de las siguientes pruebas:

- Hipotiroidismo congénito
- Perfil de aminoácidos
- 17 alfa hidroxiprogesterona
- Tripsinógeno
- Perfil de acilcarnitinas
- Biotinidasa
- Galactosa Uridiltransferasa
- Galactosa total
- DNA de Hemoglobinas FA, AF y A

8. Criterios de inclusión

Recién Nacidos en el INPer con Tamiz Neonatal Ampliado

9. Criterios de no inclusión

Muerte neonatal temprana dentro de las primeras 48 horas de vida

10. Criterios de exclusión

Recién nacidos que se trasladen a otra Institución antes de las 48 horas de vida.

Recién Nacidos que no tengan resultado del Tamiz Neonatal Ampliado.

Recién Nacidos en los que no se encuentre el expediente en el archivo clínico

11. Variables en estudio

Tamiz Neonatal Ampliado: Estudio para seleccionar, identificar y clasificar enfermedades en el Recién Nacido, antes de que éstas se manifiesten; pudiendo aplicar el tratamiento adecuado desde los primeros días de vida para prevenir secuelas psicomotoras o la muerte.

Tipo de variable: Cualitativa

Nivel del medición: N: Normal; A: Alterado

Factores de riesgo para Errores Innatos del Metabolismo: Son las condiciones conocidas que se relacionan con la presencia de la enfermedad; Muerte neonatal temprana, consanguinidad.

Tipo de variable: Cualitativa

Nivel de medición: P: Presente; A: Ausente.

Género: Se asigna al momento del nacimiento.

Tipo de variable: Cualitativa

Nivel de medición: F: Femenino; M: Masculino

Patología neonatal: Es la condición de morbilidad del Recién Nacido presente durante su estancia en el Hospital y de acuerdo a las Normas de Neonatología de la Institución.

Tipo de variable: Cualitativa

Nivel de medición: P: Presente; A: Ausente.

12. Recolección de datos

Los resultados se obtuvieron de los datos registrados en la Coordinación del Programa de Tamiz Neonatal del Instituto y de los expedientes clínicos de los recién nacidos con riesgo para errores innatos del metabolismo y con Tamiz Neonatal Ampliado de enero de 2004 a diciembre de 2005.

13. Análisis estadístico

Para la descripción del estudio se utilizaron frecuencias, proporciones, porcentajes y tablas.

14. Recursos

Humanos

- Residente de V año de Neonatología

- Enfermeras del área de Tamiz Neonatal
- Médico Adscrito de la Subdirección de Neonatología

Materiales

- Papel filtro Schleicher & Schuell (S & S 903)
- Lancetas estériles (Roche)
- Laboratorio del Centro de Estudios Metabólicos y Genéticos S.A. de C.V.

VIII. RESULTADOS

Se detectaron 50 casos de riesgo para Errores Innatos del Metabolismo a los cuales se les tomó el Tamiz Neonatal Ampliado.

Quince (0.30) de los 50 recién nacidos tuvieron el Tamiz Neonatal Ampliado alterado. De los quince recién nacidos con Tamiz alterado, cuatro (0.27) presentaron antecedente de factores de riesgo (muerte neonatal temprana). Siete fueron del sexo femenino (0.47) y 8 del masculino (0.53).

De los 15 reportes de Tamiz Neonatal Ampliado alterado 8 (0.53) correspondieron a alteración en el perfil de acilcarnitinas (defecto en la oxidación de los ácidos grasos), 6 (0.40) presentaron alteración en el perfil de aminoácidos, 1 (0.07) se reportó con alteración en la biotinidasa.

De los 15 recién nacidos, uno (0.07) no presentó patología al nacimiento y 14/15 (0.93) requirieron cuidados especiales debido a alguna patología (5 convulsiones, 2 apnea, 7 alteraciones metabólicas).

De los 7 pacientes con alteraciones metabólicas las 4 más frecuentemente encontradas fueron la hiperamonemia, hipoglucemia, acidosis metabólica y aumento de bilirrubina directa.

De los 14/15 recién nacidos con patología 4 (0.28) fueron diagnosticados con sepsis, 5 (0.36) presentaron colestasis y en 5 (0.36) se sospechó algún Error Innato del Metabolismo (Tabla 1).

IX. DISCUSIÓN

En el presente estudio se observa una proporción de 0.30 del Tamiz Neonatal Ampliado alterado en los recién nacidos de riesgo, debido probablemente a que la población es seleccionada con diversas patologías.

Se aprecia en los RN del estudio una proporción de 0.27 con antecedente de factores de riesgo como muerte neonatal temprana, siendo ésta una característica bien reconocida en esta población.

La alteración en las acilcarnitinas en una proporción 0.53 y aminoácidos 0.40 predominan como dato correlacionado de alteración de acuerdo a los reportes internacionales.

Se observa además una proporción alta del 0.93 de patología neonatal diversa en los pacientes con Tamiz Neonatal Ampliado alterado, requiriendo cuidados especiales con datos clínicos evidentes de los errores innatos del metabolismo con manifestaciones neurológicas y metabólicas.

De los recién nacidos con patología, una proporción de 0.28 fue catalogada como sepsis, diagnóstico que debe ser diferencial por sintomatología clínica similar con los EIM; presentando en forma predominante tanto colestasis como alta sospecha de EIM en una proporción del 0.36 respectivamente, lo cual apoya la pesquisa del Tamiz Neonatal Ampliado en la población considerada de riesgo.

El presente estudio nos impulsa a estudiar a la población general con el Tamiz Neonatal Ampliado por encontrar una frecuencia mayor que la estimada, así como realizar las pruebas confirmatorias para iniciar el tratamiento temprano y prevenir secuelas, ya que el Tamiz Neonatal es considerado una de las pruebas de Medicina Preventiva con un gran impacto positivo en la población.

X. BIBLIOGRAFÍA

1. Vela-Amieva M, Jiménez-Sánchez G, Cicerón-Arellano I, Velázquez-Arellano A. Guía para el diagnóstico de los errores innatos del metabolismo: el tamiz neonatal. PAC 1998; (P1 - Pt D): 11-12.
2. Velázquez A. Experiencias en la prevención y tratamiento de los errores innatos del metabolismo, En: Martuccelli, Palacios de la Lama R, Soberón G, eds. Caminos en la biología fundamental. México: UNAM, 1982: 263-84.
3. McKusick VA. Mendelian inheritance in man. 12th ed. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1998.
4. Garrod AE. Inborn errors of metabolism (Croonian Lectures). Lancet 1908; 2: 1-7, 73-8, 142-48, 214-20.
5. Baric I, Fumic K, Georg F. Inborn errors of metabolism at the turn of the millennium. Cru Med J 2001; 42 (4): 379-83.
6. Guthrie R, Susie A. A simple phenylalanine method for detecting phenilketonuria in large populations of newborn infants. Pediatrics 1963; 32: 338-43.
7. Houston IB, Veale AMO. Screening for inborn errors of metabolism. Lab Manag 1971; 9: 30.
8. Dussault JH, Laberge C. Thyroxine determination in dried blood by radioimmunoassay. A screening method for neonatal hypothyroidism? Union Med Can 1973; 102: 2062-4.
9. Naruse H. Developmental of neonatal screening in Japan. Tokio: Tokio Institute of Medical Science, Kyorin University; 1995 Feb.
10. New MI, White PC, Pang S, Dupont B, Spicer PW. The adrenal hyperplasias. In: Scriver CR, et al eds: The metabolic basis on inherited diseases, 6th ed. New York: McGraw Hill 1989: 1881-917.
11. Takasugi N, Naruse H, editores. New trends in neonatal screening. Proceedings of the first Asian Pacific Regional Meeting of International Society for Neonatal Screening; 1993 Jun 21-23; Sapporo. Sapporo: Hokkaido University Press, 1994.
12. Campistol J, Malaga Dieguez I. Errores congénitos del metabolismo con manifestaciones neurológicas de presentación neonatal. Rev Neurol 2005; 40(6): 321-26.
13. Sue CM, Hirano M, DiMauros, De vivo DC. Neonatal presentations of mitochondrial metabolic disorders. Semin Perinatol 1999; 23: 113-24.
14. Ward JC. Inborn errors of metabolism of acute onset in infancy. Pediatr Rev 1990; 11: 205-216.

15. Raghuvver TS. Inborn errors of metabolism in infancy and early childhood: An update. *Am Fam Physician* 2006;73:1981-90.
16. Chiaroti AO, Miyashiro NA. Screening for inborn errors of metabolism among newborns with metabolic disturbance and or neurological manifestations without determined cause. *Med J* 2001; 119(5): 160-64.
17. Applegarth DA, Toone JR, Lowry RB. Incidence of inborn errors of metabolism in British Columbia, 1969-1996. *Pediatrics* 2000; 105: e10.
18. Gregory ME. Diagnosing Inborn Errors of Metabolism in the Newborn: Clinical Features. *Neo Rev* 2001; 2 :e 183-91.
19. Grompe M. Liver repopulation for the treatment of metabolic diseases. *J Inherit Metab Dis* 2001; 24: 231-44.
20. Rebage V, López J, Baldellou A. Enfermedades metabólicas de presentación neonatal. En: Insanjurjo P, Baldellou A, editores. *Enfermedades metabólicas hereditarias*. Madrid: Ergon, 2001: 53-66.
21. Campistol J. Enfermedades metabólicas de presentación neonatal. *Arch Pediatr* 1995; 46: 115-7.
22. Ogier H. Management and emergency treatments of neonates with suspicious of inborn errors of metabolism. *Sem Neo* 2002; 7: 17-26.
23. Kahler SG. Metabolic disorders associated with neonatal hypoglycemia. *Neo Rev* 2004; 5: e377- e381.
24. Committee on Genetics. Newborn Screening Fact Sheets. *Pediatrics* 1996; 98: 473-501.
25. Burton BK. Inborn errors of metabolism in infancy: A guide to diagnosis. *Pediatrics* 1998; 102: 1-9.
26. Holzman NA. Expanding newborn screening: how good is the evidence? *JAMA* 2003; 290: 2606-8.
27. Saudubray JM, Charpentier C. Clinical phenotypes: diagnosis/algorithms. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editores. *The metabolic and molecular bases on inherited disease*. 7th ed. New York: McGraw-Hill Inc, 1995: 327-400.

XI. TABLAS

TABLA 1

CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN DE 15 RECIÉN NACIDOS
CON TAMIZ NEONATAL AMPLIADO ALTERADO EN EL INSTITUTO

Paciente	Factores de riesgo	Género	Tamiz alterado	Patología neonatal	Diagnóstico
1	No	Masculino	Perfil de aminoácidos	Metabólica	Colestasis
2	No	Masculino	Perfil de Aminoácidos	Metabólica	EIM
3	MNT	Masculino	Perfil de Aminoácidos	Apnea	Sepsis
4	No	Masculino	Perfil de Acilcarnitinas	Metabólica	Colestasis
5	No	Femenino	Perfil de Aminoácidos	Metabólica	Colestasis
6	NO	Masculino	Perfil de Acilcarnitinas	Convulsiones	EIM
7	MNT	Masculino	Perfil de Aminoácidos	Metabólica	EIM
8	No	Femenino	Perfil de Acilcarnitinas	Convulsiones	Colestasis
9	No	Femenino	Biotinidasa anormal	Convulsiones	Sepsis
10	No	Femenino	Perfil de Acilcarnitinas	Convulsiones	EIM
11	No	Femenino	Perfil de Acilcarnitinas	Metabólica	Colestasis
12	MNT	Masculino	Perfil de Acilcarnitinas	Apnea	Sepsis
13	No	Masculino	Perfil de Acilcarnitinas	Metabólica	EIM
14	No	Femenino	Perfil de Aminoácidos	Convulsiones	Sepsis
15	MNT	Femenino	Perfil de Acilcarnitinas	Ninguna	Ninguno