



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

FACULTAD DE QUÍMICA

**PREVALENCIA DE ERRORES INNATOS DEL
METABOLISMO INTERMEDIO EN POBLACIÓN
PEDIÁTRICA MEXICANA DE ALTO RIESGO**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA**

PRESENTA

NANCY DELIA RAMÍREZ IBÁÑEZ

MÉXICO, D.F

2014





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: Profesor: LAURA ELIZABETH PENICHE VILLALPANDO

VOCAL: Profesor: JESUS FERNANDO AGUIRRE MONTIEL

SECRETARIO: Profesor: ISABEL IBARRA GONZÁLEZ

1er. SUPLENTE: Profesor: JOSÉ PEDRAZA CHAVERRI

2° SUPLENTE: Profesor: LAURA CARMONA SALAZAR

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

**INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA, LABORATORIO DE ERRORES
INNATOS DEL METABOLISMO Y TAMIZ**

ASESOR DEL TEMA:

ISABEL IBARRA GONZALEZ

SUSTENTANTE:

NANCY DELIA RAMIREZ IBAÑEZ

Agradecimientos

Agradezco a mi asesora de tesis Isabel Ibarra, por abrirme las puertas de su laboratorio y permitirme formar parte de su equipo de trabajo.

A mis compañeras de laboratorio Cinthia y Aida gracias por todo lo que aprendí de ustedes

A todos los maestros que me formaron profesionalmente, por todas sus enseñanzas dentro y fuera del aula. Gracias.

A la Dra. Perla Castañeda, Norma Castellanos y Socorro Alpizar por su invaluable apoyo durante toda la carrera y en especial en esta última etapa.

A Luis Flores por su apoyo y por darme la oportunidad de desarrollarme profesionalmente.

A los miembros de mi jurado, Dra. Laura Peniche, Dr. Fernando Montiel por el tiempo dedicado a la revisión de esta tesis y sus correcciones.

Dedicatoria:

Dedico esta tesis en primer lugar a una gran mujer a la que admiro mucho y sin cuyo amor y apoyo incondicional no habría llegado a donde estoy ahora, mi mama Margarita Belmont Gracias por todo. Te amo mami.

A todos los miembros de las familias Belmont y Llanos por todo su apoyo y palabras de aliento es un honor ser su sobrina, prima, tía etc. A los que ya no están pero son igual de importantes mis abues Cruz y Lore, a mi tía Soco donde quiera que estén gracias, porque gran parte de lo que soy se los debo a ustedes también.

A mis ahijados Jesús y David por enseñarme el valor de la familia, por iluminar mis días y hacer que con una sonrisa todo valga la pena, los adoro mis niños latosos.

A la familia Suárez Soto en especial a Enrique por todos los buenos momentos, los no tan buenos y todas las reflexiones a las que hemos llegado juntos, por enseñarme que a veces hay lazos más fuertes que los de sangre. Te quiero mucho Quique Gracias.

A Ale Lázaro gracias por platicar, escuchar, reír, llorar, bailar conmigo durante todos estos años eres en verdad la hermana que nunca tuve. No sabes cómo te extraño pero sé que a pesar de la distancia seguiremos echando mitote muchos años más.

A Adrian y Ariel, gracias por hacer de mi estancia en esta hermosa facultad una experiencia única y muy divertida, he aprendido mucho de cada uno de ustedes, por

seguir ahí en los buenos y malos momentos a pesar de la distancia. Aunque no les guste Los quiero mucho.

A mis queridos Coyotes Carlos, Nancy, Ray gracias por la amistad que ha trascendido los años e incluso las fronteras. Sé que seguirá así aunque la vida nos lleve por caminos separados.

A mis Probio Girls Esme y Caro por todas las locuras por abrirme un pequeño espacio en su corazón en tan poco tiempo han sido muy importantes para mi desde que inicie esta nueva etapa, las quiero chicas.

A Julio por todas las aventuras que hemos vivido y las que nos faltan por vivir. En verdad espero que esto solo sea el inicio, Isoleucina, Leucina Tirosina, hasta que el universo se colapse.

A la institución que ha sido mi hogar durante los últimos 8 años, porque es un honor y una gran responsabilidad ser egresada de la máxima casa de estudios, por formarme no solo como científica y profesionista sino también como ser humano. Gracias UNAM, es un privilegio ser hecha en prepa 6, Hecha en Química y Hecha en C.U.

México, Pumas, Universidad...

Por mi Raza Hablara el Espíritu.

Nancy

“I am among those who think that science has great beauty. A scientist in his laboratory is not only a technician: he is also a child placed before natural phenomena which impress him like a fairy tale.”

—Marie Curie

“Soy de los que piensan que la ciencia tiene una gran belleza. Un científico en su laboratorio no es sólo un técnico: es también un niño colocado ante fenómenos naturales que le impresionan como un cuento de hadas.”

—Marie Curie

PREVALENCIA DE ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO INTERMEDIO
EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA MEXICANA DE ALTO RIESGO

INDICE

1	<u>RESUMEN</u>	<u>3</u>
2	<u>MARCO TEÓRICO</u>	<u>5</u>
2.1	ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO	5
2.1.1	CLASIFICACIÓN	5
2.1.2	MECANISMO DE LA PATOLOGÍA DE EIM	7
2.1.3	MANIFESTACIONES CLÍNICAS.	8
2.1.4	DIAGNÓSTICO	10
2.1.5	TRATAMIENTO	11
2.2	TAMIZ NEONATAL	13
2.2.1	TIPOS DE TAMIZ	14
2.2.2	TÉCNICAS ANALÍTICAS PARA EL TAMIZ	14
2.2.3	TAMIZ NEONATAL A NIVEL MUNDIAL	16
2.2.4	TAMIZ NEONATAL EN MÉXICO Y AMÉRICA LATINA	18
2.3	PREVALENCIA DE EIM	23
2.3.1	ESTUDIOS EN POBLACIÓN DE ALTO RIESGO	24
2.3.2	ESTUDIOS DE PREVALENCIA EN MÉXICO EN RECIÉN NACIDOS.	26
3	<u>OBJETIVOS</u>	<u>27</u>
3.1	GENERAL	27
3.2	PARTICULARES	27
4	<u>JUSTIFICACIÓN</u>	<u>27</u>
5	<u>MATERIAL Y MÉTODOS</u>	<u>28</u>
6	<u>RESULTADOS</u>	<u>28</u>

7	DISCUSIÓN	41
8	PERSPECTIVAS	43
9	CONCLUSIONES	44
10	GLOSARIO DE SIGLAS Y ABREVIATURAS	45
11	BIBLIOGRAFÍA	47

1 Resumen

Los errores innatos del metabolismo (EIM) son defectos genéticos en la actividad o estructura de proteínas que ejercen funciones esenciales en el metabolismo celular. Ocasionalmente ocasionan gran morbilidad y mortalidad en la población infantil, un retraso en el diagnóstico puede provocar en el paciente graves daños a nivel neurológico e incluso la muerte.

Individualmente los EIM son enfermedades raras, con una incidencia de menos de 1:100,000 nacimientos pero considerados colectivamente afectan entre 1:500 a 1:2,500 recién nacidos y dentro de la población de niños enfermos la prevalencia es mucho mayor. El objetivo de este trabajo es describir el espectro, prevalencia y las características clínicas de pacientes con EIM en un hospital pediátrico de alta especialidad

Se analizaron retrospectivamente los registros de 11192 pacientes en los que se sospechó clínicamente una enfermedad metabólica, en el período de enero de 1992 a octubre de 2012, se documentaron los datos generales y heredo familiares de las familias los pacientes así como el tipo y características clínicas de los pacientes con diagnóstico positivo. Con base en estos datos se calculó la prevalencia total e individual de errores innatos del metabolismo intermedio en la población pediátrica diagnosticada en el laboratorio de Errores Innatos del Metabolismo y Tamiz del INP.

De los 11192 pacientes analizados, se encontraron 422 niños con algún EIM, obteniendo una prevalencia 1:27. En los 422 casos analizados, se encontraron 31 diferentes tipos de EIM: 171 con acidemias orgánicas, 197 con aminoacidopatías, 48 con defectos del ciclo de la urea y 6 con defectos de la beta-oxidación de ácidos grasos. Las enfermedades con mayor prevalencia fueron la fenilcetonuria 1:124, seguida de acidemia metilmalónica 1:158, enfermedad de orina con olor a jarabe de maple 1:207, deficiencia de 3-metil-crotonil-CoA carboxilasa 1:487 y acidemia propiónica con 1:648. La edad promedio de diagnóstico fue de 2 años 7 meses. Los

síntomas más frecuentes de la población estudiada están relacionados con el sistema nervioso y el sistema digestivo.

En los niños enfermos mexicanos estudiados se encontró una gran variedad de EIM, siendo las aminoacidopatías el grupo de EIM más frecuente. En la población analizada, el diagnóstico de la enfermedad metabólica se realizó en forma muy tardía. El diagnóstico diferencial de este tipo de padecimientos debe considerarse en poblaciones de alto riesgo. Estos resultados pueden servir como evidencia para incorporar los EIM al tamiz neonatal ampliado, o en su defecto para que se realice el diagnóstico selectivo en todos los niños hospitalizados con datos clínicos indicativos.

2 Marco Teórico

2.1 Errores Innatos del Metabolismo

Los errores innatos del metabolismo (EIM) son defectos genéticos en la actividad o estructura de proteínas (enzima, receptor, transportador o bomba membranal) que ejercen funciones esenciales en el metabolismo celular. El origen primario de estos defectos es una mutación en los genes que codifican a estas proteínas, ocasionando una actividad deficiente o nula, dando como resultado el bloqueo de una ruta metabólica. [1] [2] [3]

La mayoría de este tipo de desórdenes tiene un patrón de herencia autosómico recesivo o recesivo ligado al cromosoma X, sin embargo existen casos raros en que el desorden genético tiene una herencia autosómica dominante o mitocondrial [2]. Debido a esta característica el riesgo de padecer la enfermedad aumenta considerablemente en hijos de padres consanguíneos.

Los EIM se conocen desde hace más de 100 años, Sir Archibald Garrod utilizó el término por primera vez en 1902. Los trastornos descritos entonces fueron la alcaptonuria, el albinismo y la cistinuria. Posteriormente Folling describió en 1934 uno de los principales EIM, la fenilcetonuria. A partir de entonces y gracias a los avances científicos y tecnológicos se han descrito más de 500 EIM. [4]

2.1.1 Clasificación

Desde el punto de vista fisiopatológico los EIM se pueden clasificar en tres grupos los cuales se resumen en la tabla 1. [5]

Tabla 1 Clasificación fisiopatológica de EIM

Grupo	Clasificación	Características	Síntomas	Enfermedades
1	Desordenes en la síntesis o catabolismo de moléculas complejas	Son permanentes, progresivos, no están relacionados con la alimentación.	Hepato-esplenomegalia, hipotonía, daño neurológico severo, retraso mental.	Desordenes lisosomales, desordenes peroxisomales, defectos de transporte intracelular.
2	Defectos del metabolismo de moléculas pequeñas o errores innatos del metabolismo intermedio	Existen periodos libres de síntomas los cuales se relacionan a la ingesta alimenticia del sustrato tóxico.	Intoxicación recurrente de aguda a crónica, acidosis metabólica, vómito, letargia, deshidratación y complicaciones tromboembólicas	Aminoacidopatías, acidemias orgánicas, defectos del ciclo de la urea, defectos de metabolismo de carbohidratos.
3	Trastornos por deficiencia de energía	Ocasionados por una deficiencia en la producción o utilización de energía por defectos en el hígado, miocardio o el cerebro.	Hipoglicemia, hiperlactemia, hipotonía, miopatía, cardiomiopatía, falla cardíaca.	Defectos de metabolismo de ácidos grasos, desordenes mitocondriales, desordenes del metabolismo de glucógeno.

En el presente trabajo se abordarán enfermedades que pertenecen a los grupos 2 y 3.

2.1.2 Mecanismo de la patología de EIM

El bloqueo de una vía metabólica puede resultar en múltiples consecuencias para la célula, si el sustrato se transporta al interior de la célula con ayuda de un transportador, y el transportador no funciona adecuadamente habrá una deficiencia de sustrato al interior de la célula.

El sustrato se convierte en producto mediante una reacción enzimática y si la enzima o su cofactor son deficientes entonces se puede producir una acumulación de sustrato o una deficiencia de producto.

La acumulación excesiva de sustrato causa la activación de vías metabólicas alternas que conducen a la producción de metabolitos frecuentemente tóxicos. [6], [7]

Cada uno de estos mecanismos o una mezcla de varios, como se observa en la figura 1, producen efectos no solo celulares sino sistémicos que conllevan a las manifestaciones clínicas de EIM.

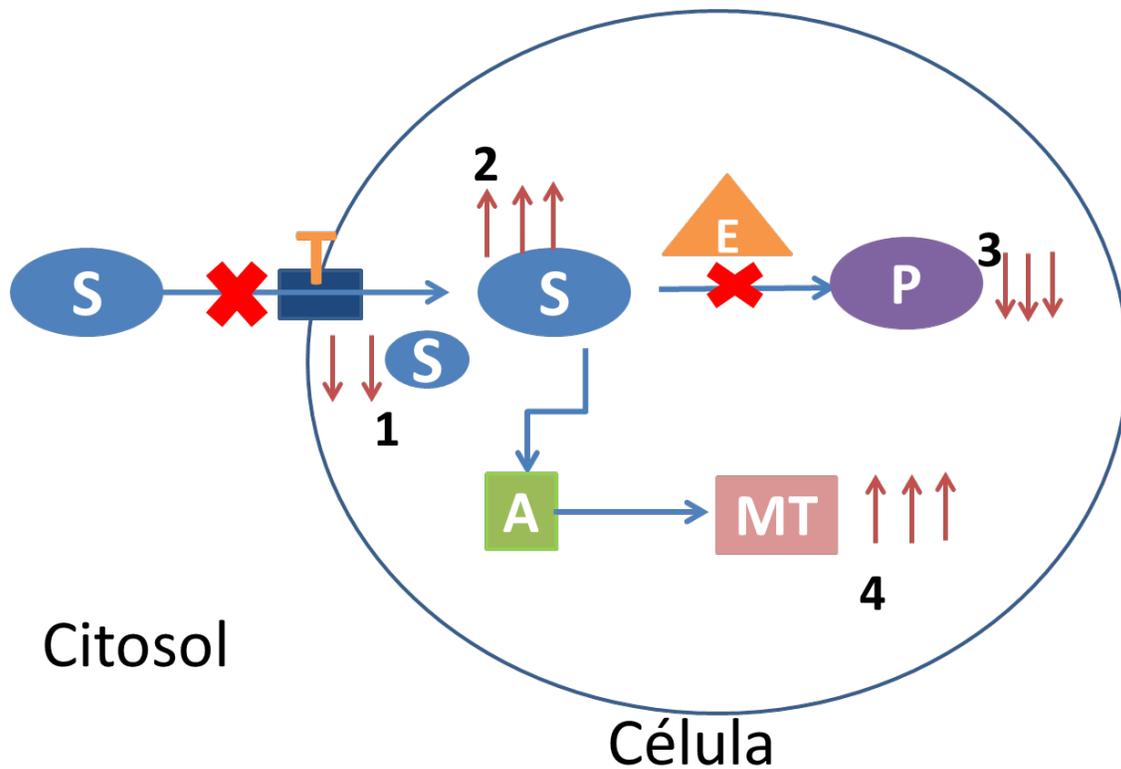


Figura 1 Patogenia de EIM

S: Sustrato, **T:** Transportador, **E:** Enzima, **P:** Producto, **A:** Metabolito Alterno, **MT:** Metabolitos tóxicos. 1: Deficiencia de sustrato, 2: Acumulación de sustrato, 3: Deficiencia de producto, 4: Acumulación de metabolitos tóxicos.

2.1.3 Manifestaciones clínicas.

La mayoría de los errores innatos del metabolismo intermedio se manifiestan en el periodo neonatal, en este periodo la sintomatología puede ser aguda. En etapas posteriores, edad pediátrica o adolescencia las manifestaciones suelen ser menos agudas. [6], [8]

Los signos y síntomas son muy similares a los de otras patologías, incluyen rechazo a alimentación, vómitos, progresivo compromiso de conciencia que va desde somnolencia y letargia hasta coma, convulsiones, alteraciones hemodinámicas y

edema cerebral. Un paciente con sepsis presenta síntomas similares y los pacientes con errores innatos tienen un mayor riesgo de presentar infecciones por lo que la sepsis puede enmascarar un error innato del metabolismo intermedio impidiendo un diagnóstico oportuno. [8]

Los síntomas generalmente son resultado de los efectos tóxicos de metabolitos, generalmente moléculas pequeñas capaces de atravesar la barrera hematoencefálica, que se acumulan en el sistema nervioso central. Las principales manifestaciones químicas y bioquímicas se resumen en la tabla 2. [2], [1], [6], [9]

Tabla 2 Principales manifestaciones de EIM

Sistema	Signos y síntomas
Neurológico	Encefalopatía Letargia Convulsiones Edema cerebral Pérdida de reflejos Débil succión
Gastrointestinal	Rechazo a alimentos Vómito Diarrea
Respiratorio	Apnea Hiperpnea Falla para respirar
Organomegalia	Hepatomegalia Esplenomegalia Cardiomegalia
Alteraciones bioquímicas	Acidosis metabólica

	Hiperamonemia Cetosis
Otras manifestaciones	Olor anormal Macrocefalia Cataratas Falla para crecer Retraso en el desarrollo Falla para crecer Infecciones recurrentes

Los pacientes con errores innatos del metabolismo presentan graves secuelas cuando no se tratan adecuada y oportunamente entre las más importantes están el retraso mental, retraso psicomotor y desnutrición. La prevención de estas secuelas con un diagnóstico oportuno es el reto al que nos enfrentamos en un país en vías de desarrollo como el nuestro.

2.1.4 Diagnóstico

Para lograr un diagnóstico confiable y certero de un EIM se deben evaluar los siguientes aspectos:

1. Historia familiar: Consanguinidad, abortos previos, hermanos afectados y el pedigrí incluso de dos generaciones atrás.
2. Examen físico: Dermatitis, alopecia, cataratas.
3. Pruebas de laboratorio iniciales: Electrolitos, glucosa, amonio, lactato y piruvato en sangre, sustancias reductoras y cetonas en orina.
4. Pruebas específicas: Cuantificación de ácidos orgánicos urinarios, aminoácidos en plasma, perfil de carnitinas y acilcarnitinas en sangre seca.
5. Pruebas definitivas (confirmatorias): análisis de enzimas específicas, inmunoensayos, mutaciones en el DNA. [6]

Actualmente gracias a los avances tecnológicos muchos de los EIM se pueden detectar de manera presintomática en los primeros días de vida gracias al tamiz neonatal ampliado (TNA).

Sin embargo el TNA no es una prueba diagnóstica, los resultados sospechosos de un neonato deben confirmarse por métodos sensibles y específicos como HPLC, CG-EM y MS-MS los cuales se explican en el apartado 2.2.2 Técnicas analíticas para el tamiz neonatal.

Si los pacientes con Errores Innatos del Metabolismo Intermedio (EIMI) permanecen sin diagnosticar y sin un tratamiento adecuado a tiempo, los niños permanecerán internados por largos periodos de tiempo requerirán terapia intensiva y necesitarán atención institucional a lo largo de toda su vida, presentarán un severo daño físico y en su desarrollo neurológico. Con una detección neonatal y un tratamiento adecuado los efectos clínicos y neurológicos se puede prevenir en la mayoría de los casos.

2.1.5 Tratamiento

El objetivo primario en el tratamiento de un EIM por intoxicación es reestablecer el balance metabólico del paciente, la estrategia de tratamiento en un cuadro agudo incluye [10], [11]:

- 1.- Eliminar de la dieta el consumo de posibles precursores de metabolitos tóxicos.
- 2.- Administrar mayor cantidad de fluidos para promover la diuresis y acelerar la excreción de metabolitos tóxicos solubles en agua.
- 3.- Controlar el desbalance de electrolitos, hipoglicemia y/o acidosis metabólica.
- 4.- Administrar dosis adecuadas de vitaminas en caso de enfermedades que responden a vitaminas.

5.- Administrar agentes farmacológicos para desintoxicar o acelerar la excreción de metabolitos tóxicos.

6.- Considerar la diálisis en casos severos de hiperammonemia o encefalopatía progresiva.

Otras estrategias de tratamiento para otros tipos de EIM se resumen en la tabla 3:

Tabla 3: Estrategias de tratamiento de EIM.

Objetivo	Estrategia	Ejemplo
Controlar acumulación de sustrato	Restringir la ingesta	Restricción de fenilalanina en Fenilcetonuria. [10]
	Controlar producción endógena de sustrato (Inhibición enzimática)	Administración de NTBC en Tirosinemia tipo 1 [11]
	Aceleración de la remoción de sustrato	Administración de L-Carnitina o Glicina en Acidemias Orgánicas [10]
Reemplazo de producto	Subministro de producto deficiente	Subministro de arginina en Acidemia Arginosuccinica [10]
	Reemplazo enzimático	Infusión de alfa-galactosidasa en la enfermedad de Fabry [11]
Estimulación de la actividad residual de la enzima	Reemplazo de cofactor	Vitamina B-12 en Acidemia Metilmalónica [11]
Corrección del defecto genético a largo plazo	Reemplazo de un solo gen (Terapia génica)	cDNA de lipoproteína de baja densidad en hipercolesterolemia familiar [11]

	Trasplante de órganos	Trasplante de hígado en acidemias orgánicas [11]
--	-----------------------	--

2.2 Tamiz neonatal

El tamiz neonatal es un estudio bioquímico que se realiza con sangre de recién nacidos depositada en papel filtro. Tiene el propósito de identificar a pacientes con alguna enfermedad para que en caso de confirmarse reciban un tratamiento adecuado y oportuno y así se prevengan complicaciones graves como retraso mental o la muerte. [12]

El estudio se efectúa mediante el análisis de gotas de sangre del recién nacido obtenidas por punción en el talón a partir de las 48 horas de vida y antes de los 7 días, es recomendable que se realice entre las 48 y 72 horas de vida ya que el recién nacido ha iniciado su alimentación, la mayoría de los EIM se hacen evidentes bioquímicamente después de haber metabolizado proteínas, carbohidratos o ácidos grasos. [13]

La muestra de sangre para el tamiz neonatal debe obtenerse mediante la punción de los bordes laterales del talón de los recién nacidos en un papel filtro tipo Whatman 903, actualmente a este papel filtro se anexa una ficha de identificación con los datos necesarios para contactar a la familia en caso de que el resultado resulte sospechoso. La toma de muestra es muy importante para que el laboratorio pueda realizar un procesamiento analítico de buena calidad [13]. Por esta razón es importante capacitar al personal involucrado sobre una adecuada toma de muestra.

En el caso de los recién nacidos graves hospitalizados se recomienda realizar un tamiz inicial antes de la administración de antibióticos o transfusiones, un segundo tamiz a los 7 días de vida y un tercero a los 14 días de nacido, esto para evitar la presencia de falsos negativos en pacientes que permanecen en ayuno por largos periodos de tiempo. [14]

2.2.1 Tipos de Tamiz

El tamiz se clasifica en dos grupos de acuerdo a la población blanco, aunque las metodologías analíticas sean las mismas la población blanco de cada tamiz es diferente:

1.-El tamiz neonatal es aquel que se realiza a los recién nacidos asintomáticos para la detección oportuna de enfermedades, como su nombre lo indica debe realizarse dentro del primer mes de vida del bebé.

2.- El tamiz metabólico también llamado tamiz de alto riesgo es el que se realiza en pacientes sintomáticos con datos sugestivos de padecer una enfermedad metabólica independientemente de su edad. [12]

2.2.2 Técnicas analíticas para el tamiz

La primera técnica que se empleó para detectar masivamente a pacientes con fenilcetonuria fue el método de inhibición enzimática desarrollado por Guthrie. Consiste en medir el crecimiento de una colonia de *Bacillus subtilis* en una placa de agar. El crecimiento de esta bacteria depende de la concentración de fenilalanina del medio por lo que el halo de crecimiento es directamente proporcional a la cantidad de fenilalanina presente en la muestra de sangre. También se puede emplear para la detección de otros trastornos como la enfermedad de orina con olor a jarabe de maple, empleando leucina como marcador. Este método es barato y de fácil aplicación pero es semicuantitativo, por lo que ha sido sustituido por técnicas de mayor sensibilidad. [12]

En el caso de enfermedades en las que se puede cuantificar algún metabolito mediante anticuerpos marcados, como el hipotiroidismo congénito, la fibrosis quística y la deficiencia de biotinidasa la técnica de ELISA es de gran utilidad. Esta técnica se basa en la detección de un antígeno inmovilizado sobre una fase sólida, el antígeno es detectado por anticuerpos que directa o indirectamente se unen a él generando un producto que puede ser detectado por espectrofotometría. Para este tipo de padecimientos también se emplean otras técnicas que emplean el principio de unión antígeno anticuerpo como el radioinmunoanálisis (RIA)

Algunas técnicas electroforéticas como el Isoelectroenfoque (IEF) son empleadas para detectar enfermedades como hemoglobinopatías y trastornos de glicosilación. El IEF separa las hemoglobinas con base a su punto isoeléctrico y permite identificar las variantes más comunes.

La técnica de cromatografía de líquidos de alto desempeño (HPLC por sus siglas en inglés High Performance Liquid Chromatography) es el estándar de referencia para la cuantificación de aminoácidos y realizar diagnóstico confirmatorio y seguimiento de los defectos que involucran el metabolismo intermediario de los aminoácidos. Consiste en la separación y cuantificación de aminoácidos a través de una columna de intercambio catiónico. Esta técnica tiene una sensibilidad analítica de $1 \mu\text{mol/L}$, es específica, puede medir simultáneamente diferentes aminoácidos en una hora y requiere de pequeños volúmenes de muestra. [16] [17] [18]

El análisis de ácidos orgánicos se realiza por cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (CG-EM). La muestra es disuelta en un solvente adecuado y se inyecta a una cámara donde es vaporizada, el vapor es acarreado a través de una columna por un gas inerte. Los componentes se separan en base a su solubilidad relativa en la fase estacionaria, posteriormente en el espectrómetro de masas son ionizados, son bombardeados por un haz de electrones que causan su fragmentación en iones con una relación específica de masa carga característica.

La mayoría de acidemias orgánicas se pueden diagnosticar empleando esta técnica en muestras de orina del paciente. [17]

Actualmente uno de los métodos más aceptados para el análisis de muestras de sangre en papel filtro es la espectrometría de masas en tándem (MS/MS). Esta técnica se basa en la separación, identificación y cuantificación de metabolitos de acuerdo a su relación masa carga. El metabolito de interés debe ionizarse y vaporizarse, los iones generados son separados por campos eléctricos y magnéticos, el sistema más usado en el tamiz neonatal es el de triple cuadrupolo que consiste en dos espectrómetros de masas separados por una celda de colisión. Este procedimiento determina la cantidad de Acilcarnitinas presentes en la muestra, éstos son ácidos orgánicos unidos a carnitina que sirven como indicadores bioquímicos de trastornos metabólicos específicos, cada enfermedad tiene una huella bioquímica particular que permite que sea identificada en la muestra de sangre [12]. La técnica de MS/MS no solo mejora la especificidad y sensibilidad del tamiz neonatal, sino que permite detectar más de 60 enfermedades de manera simultánea y automatizada en una sola muestra de sangre en un periodo muy corto de tiempo, 2.5 minutos por muestra. [18]

2.2.3 Tamiz neonatal a nivel mundial

Los inicios del tamiz neonatal se remontan a 1934 año en que fue descrita la fenilcetonuria. Esta fue la primera enfermedad que se buscó identificar de manera temprana en la infancia mediante un tamizaje de la orina empleado cloruro férrico. En 1961 el Dr. Robert Guthrie desarrollo la técnica de inhibición bacteriana, en 1963 Guthrie y Susi reportaron que dicha técnica podía emplearse como método de tamizaje de EIM en el periodo perinatal y neonatal. En ese mismo año se inició en Estados Unidos la prueba de tamiz. [14]

En 1972 el investigador canadiense Louis Dussault desarrollo el método de detección de Hipotiroidismo congénito con muestras de sangre en papel filtro.

En 1973 se estableció el primer programa de tamiz para hipotiroidismo congénito en Canadá seguido por Estados Unidos en 1975 [19] .

En 1977 Songya Pang inicia la detección de Hiperplasia suprarrenal congénita determinando 17-Hidroxiprogsterona por RIA.

En la década de 1990 comienza la expansión en la aplicación de la espectrometría de masas en tándem para el tamiz de más de 20 enfermedades. [20]

A partir de entonces el programa de tamiz neonatal se ha introducido en diversos países del mundo sin embargo el espectro y el tipo de enfermedades que cubre esta prueba difiere notablemente. Casi todos los programas de tamiz neonatal en muchas naciones se centran en la fenilcetonuria y el hipotiroidismo congénito, pero el número de enfermedades incluidas en el tamiz de rutina varía de entre 4 y 20 o más en los países más desarrollados. Por ejemplo en países como Estado Unidos, Canadá y Nueva Zelanda se realiza para 29 enfermedades, en Alemania para 15, Inglaterra para 4, e Israel 8. [21] [22]

Es importante señalar que las enfermedades incluidas en los programas de tamiz neonatal dependen de cada población por lo que es necesario realizar un estudio sobre la prevalencia de dichas enfermedades previo a la implementación de un programa de tamiz. Se deben tomar en cuenta las variaciones geográficas, genéticas, sociales, epidemiológicas y económicas para establecer programas de tamiz neonatal adecuados.

2.2.4 Tamiz neonatal en México y América Latina

Los países latinoamericanos se caracterizan por su diversidad geográfica, demográfica, étnica, económica pero también por la heterogeneidad de sus sistemas de salud y sus programas de tamiz neonatal.

El tamiz neonatal en Latinoamérica tuvo sus primeros pasos en la década de 1970, sin embargo pasaron varios años antes que se llevara a cabo su integración al sistema de salud pública. En la tabla 4 se resume la situación de los programas de tamiz neonatal de algunos países de América Latina. [23]

Tabla 4 Comparación entre programas de Tamiz Neonatal en Latinoamérica.

PAIS	% COBERTURA	ENFERMEDADES
Chile	98.0	HC, PKU
Costa Rica	99.3	HC, HSC ,FQ*
Cuba	99.5	HC, HSC ,PKU,GAL
Uruguay	99.5	HC, HSC ,FCU,FQ
Brasil	80.2	HC, HSC*,FCU, Hb,GAL*, EOJM*
Argentina	85.0	HC, HSC,FCU, GAL, EOJM, FQ, Deficiencia de Biotinidasa
Colombia	80.0	HC, HSC*, FCU*, GAL*
México	70.0	HC, HSC*,FCU*, MSUD*
Panamá	48.0	HC, HSC, FCU, GAL, Hb, G6FDH
Paraguay	30.0	HC, HSC*, FCU, FQ*
Venezuela	25-30%	HC, HSC*, FCU, GAL*
Perú	10	HC, HSC

Nicaragua	6	HC
Bolivia, Guatemala Ecuador	*	
República Dominicana El Salvador, Honduras, Haití	0	

*: A demanda, HC: Hipotiroidismo Congénito, HCS: Hiperplasia suprarrenal congénita, PKU: Fenilcetonuria, FQ: Fibrosis Quística, GAL: Galactosemia, Hb, Hemoglobinopatías, MSDU: Enfermedad de orina con olor a jarabe de maple, G6PDH: Glucosa 6 fosfato deshidrogenasa.

Los principales problemas a los que se enfrentan los países que aún no logran un programa de tamiz desarrollado y organizado son principalmente la fragmentación de los sistemas de salud, la heterogeneidad de los paneles de tamiz, la desconexión entre los laboratorios de tamiz y los centros especializados para la confirmación, tratamiento y seguimiento de los casos positivos, la falta de información tanto en las familias y pacientes como entre los médicos, enfermeras y pediatras sobre la importancia del TN así como factores económicos y legales de cada país. [24]

En México el tamiz neonatal para enfermedades metabólicas se realizó por primera vez en 1973 por Velázquez y sus colaboradores. Sin embargo, al igual que en otros países del mundo y de Latinoamérica la variabilidad en los paneles del tamiz neonatal es un problema al que se enfrenta nuestro país. En la tabla 5 se resumen las diferencias en cuanto a los paneles de tamiz neonatal de los sistemas de salud de México. [15]

Tabla 5 Tamiz neonatal en diferentes instituciones de salud en México

Institución	Enfermedades	Técnicas analíticas
SSA	HC	ELISA o DELFIA
IMSS	HC,HSC, FCU (en algunas unidades) Deficiencia de Biotinidasa	Micro ELISA
ISSSTE	HC, FCU (en algunas unidades)	Micro ELISA
PEMEX	HC, HSC, FCU, FQ, Aminoacidopatías Acidemias orgánicas Defectos de oxidación de ácidos grasos, Gal HB, Deficiencia de Biotinidasa	ELISA o DELFIA, Espectrometría de Masas en tándem, Electroforesis por isoelectroenfoque.
SEDENA	HC	ELISA o DELFIA
PRIVADOS	HC, HSC, FCU, FQ, Aminoacidopatías Acidemias orgánicas Defectos de oxidación de ácidos grasos, Gal	ELISA, Espectrometría de Masas en tándem, Electroforesis por isoelectroenfoque.

	HB, Deficiencia de Biotinidasa, G6-FD	
INPer	HC, FCU, HSC, Gal, G6FD	DELFIA
Tabasco y Yucatán	HC, HSC, FCU, FQ, Aminoacidopatías Acidemias orgánicas Defectos de oxidación de ácidos grasos, Gal HB, Deficiencia de Biotinidasa, G6FD	Espectrometría de Masas en tándem, Electroforesis por isoelectroenfoque.
Nuevo León (Programa Piloto)	HC, HSC, FCU, FQ, Aminoacidopatías Acidemias orgánicas Defectos de oxidación de ácidos grasos, Gal, Deficiencia de Biotinidasa.	Espectrometría de Masas en tándem.

SSA: Secretaría de Salud, IMSS: Instituto Mexicano del Seguro Social, ISSSTE: Instituto de Seguridad y Servicios Sociales para trabajadores del Estado, PEMEX: Petróleos Mexicanos, SEDENA: Secretaría de la Defensa Nacional, INPer: Instituto Nacional de Perinatología.

Como se observa en la tabla actualmente existe una gran variabilidad en el número de enfermedades detectadas en los recién nacidos así como en la calidad y sensibilidad de las metodologías empleadas. La fragmentación del sector salud

tiene como consecuencia que la atención de los usuarios sea diferente y que los programas preventivos como el TN e incluso el tratamiento varíen en cada institución.

Por ejemplo en el IMSS se inició el tamiz neonatal de hipotiroidismo congénito en sangre de cordón umbilical, en 1994. El tamiz neonatal ampliado que incorporó además las detecciones de fenilcetonuria, hiperplasia adrenal congénita y deficiencia de biotinidasa, empezó a hacerse como parte de PREVENIMSS en 2006; para 2013 se incluye además galactosemia. Las coberturas alcanzadas se han ido incrementando de 98.2 por ciento en 2006 a 99.1 por ciento en 2011. [25]

En el INPer se inicia el programa en 2000 para hiperplasia suprarrenal congénita en toda la población de recién nacidos. En 2003 se realiza el tamiz ampliado en recién nacidos de riesgo de forma subrogada. En 2008 se inicia el tamiz semi ampliado para hipotiroidismo congénito, hiperplasia suprarrenal congénita, fenilcetonuria, galactosemia, deficiencia de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa y fibrosis quística en el INPer siendo procesadas las muestras en el mismo instituto. [26]

El tamiz neonatal en el estado de Tabasco se inicia en 1990 con muestras de cordón umbilical que inicialmente se enviaban a analizar a otros laboratorios del país. A partir de 1999 se analizan en el laboratorio regional del estado de tabasco y los casos positivos son atendidos en el Hospital de Alta Especialidad del Niño “Rodolfo Nieto Padrón”. En 2007 se implementa el programa de tamiz ampliado con una cobertura del 98% de los nacimientos. Actualmente cuenta con herramientas altamente sensibles un grupo multidisciplinario de especialistas capacitados para detectar más de 60 enfermedades.[27]

En Nuevo León se inició en julio de 1999 un programa de tamiz neonatal en orina por parte de la Secretaría de Salud del Estado de Nuevo León en conjunto con el departamento de Genética de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León sin embargo debido a la baja sensibilidad y la baja cobertura se decide iniciar un programa piloto de cobertura estatal en 2002 realizar tamiz

neonatal ampliado de casi 30 trastornos del metabolismo mediante espectrometría de masas en tándem. [28]

El Laboratorio de Errores Innatos del Metabolismo y Tamiz ubicado en el Instituto Nacional de Pediatría inició con un programa piloto de tamiz en 1973, actualmente es un laboratorio de referencia para el estudio de EIM. Cuenta con equipamiento adecuado y con personal altamente capacitado para detectar más de 60 enfermedades empleando tres técnicas, Cromatografía de líquidos de alto desempeño (HPLC), Cromatografía de gases acoplado a masas (CGEM) y desde 2008 espectrometría de masas en tándem (MS/MS). En caso de confirmar el resultado positivo se brinda asesoramiento genético a la familia y se lleva a cabo el seguimiento y tratamiento del paciente.

2.3 Prevalencia de EIM

La prevalencia de una enfermedad es el número total personas que padecen una enfermedad durante un periodo de tiempo, dividido por la población con posibilidad de padecer dicha enfermedad. La prevalencia es un concepto estadístico usado en epidemiología, sobre todo para planificar la política sanitaria de un país y se calcula de acuerdo a la siguiente fórmula:

$$Prevalencia = \frac{Nt}{Ct}$$

Dónde:

Ct= Número de casos existentes o prevalentes en un momento determinado

Nt= Número total de individuos de la población de estudio.

La prevalencia es una proporción por lo que carece de unidades, puede expresarse como porcentaje o como proporción por ejemplo un enfermo por cada cien nacimientos 1:100.

Individualmente los EIM son enfermedades raras, con una incidencia de menos de 1:100,000 nacimientos pero considerados colectivamente afectan entre 1:500 a 1:2,500 recién nacidos [29]. La frecuencia de EIM tiene importantes variaciones regionales y poblacionales por ejemplo la hiperplasia suprarrenal congénita a nivel mundial se estima con una prevalencia de 1:10,000 a 1:25,000 recién nacidos vivos pero en la población de esquimales Yupik de Alaska afecta a 1:490 nacimientos. Factores como la consanguinidad y la genética propia de cada población afectan la prevalencia de dichas enfermedades. [30]

2.3.1 Estudios en población de alto riesgo

A pesar de que los EIM afectan a uno de cada 2,500 recién nacidos vivos, dentro de la población de niños críticamente enfermos la prevalencia de estos trastornos es mucho mayor, existen referencias en la literatura [31, 32, 33,34] que señalan que dentro de los grupos de pacientes de alto riesgo la prevalencia de EIM puede ser hasta 100 veces mayor que la detectada en el tamiz neonatal que analiza a toda la población en general. En las tablas 6 y 7 se resumen los hallazgos en la literatura sobre estudios en población de alto riesgo.

Tabla 6. Estudios de prevalencia de EIM en pacientes de alto riesgo a nivel mundial

PAIS	India	China	Corea del Sur	Brasil
No. Pacientes analizados	3550	11600	6795	2569
Prevalencia	1:31	1:187	1:618	1:18
Periodo de tiempo	2 años	3 años	3 años	7 años
Edad Promedio del grupo estudiado	2.6 años	2.8 años	-	2-6años
Consanguinidad	70%	1%	1%	6%
Acidemias*	32	35	11	41
Aminoacidopatias*	61	27	10	7
Referencia	[31]	[32]	[33]	[34]

* Número de Pacientes Diagnosticados

Tabla 7. Enfermedades y síntomas más frecuentes de EIM en población de alto riesgo.

País	Enfermedad	Síntomas	Referencia
India	Aminoacidopatías Fenilcetonuria 31% EOJM 18% Tirosinemia I 10%	Retraso en el desarrollo, vómito, acidosis metabólica, convulsiones, letargia, coma, encefalopatía.	[31]
	Acidemias Orgánicas Metilmalónica 38% Glutárica tipo I 34% Propiónica 15%	Vómito, convulsiones, letargia, macrocefalia, hepatomegalia acidosis metabólica.	
Corea del Sur	Aminoacidopatías Fenilcetonuria 31% Citruinemia 23% EOJM 15%	Retraso en el desarrollo, convulsiones.	[33]
	Acidemias Propiónica 40% Isovalérica 30% Glutárica I 20%	Retraso en el desarrollo, retraso psicomotor, vómito, macrocefalia.	
China (Zhejiang)	Aminoacidopatías Fenilcetonuria 41% EOJM 18% Homocistinuria 11%	Retraso psicomotor, retraso en el desarrollo del lenguaje, convulsiones, epilepsia, poco apetito, letargia.	[32]
	Acidemias Metilmalónica 46% Propionica 15% DMC 15%	Hipoglicemia, acidosis metabólica, convulsiones, retraso en el desarrollo, macrocefalia, hipotonía.	

Brasil (Rio de Janeiro)	Aminoacidopatías Fenilcetonuria 70% EOJM 7% Homocistinuria 7%	Retraso psicomotor, convulsiones, hipotonía, disfunción hepática, hepatomegalia, hiperamonemia	[34]
--------------------------------	--	---	------

2.3.2 Estudios de prevalencia en México en recién nacidos.

En México existen muy pocos estudios sobre prevalencia de EIM, en 2008 se realizó un programa de tamiz neonatal ampliado en Nuevo León se analizaron entre marzo de 2002 y febrero de 2004 42, 264 muestras de recién nacidos por MS/MS, se registraron 7 resultados positivos, obteniendo una prevalencia de 1:6038. Las enfermedades diagnosticadas fueron Homocistinuria, fenilcetonuria, citrulinemia, galactosemia, tirosinemia transitoria, deficiencia de 3-metil-crotonil-CoA-carboxilasa, Acidemia 3-hidroxi-3-metil Glutárica un caso de cada una con una prevalencia de 1:42,264. [28]

En Tabasco de septiembre de 2007 a agosto de 2010 se analizaron 113,554 muestras de recién nacidos procesadas mediante MS/MS e isoelectroenfoque. Se obtuvieron 162 casos positivos, se detectaron 85 casos de Hipotiroidismo congénito (1:1336), 22 casos de Hemoglobinopatías (1:5162), 17 de Acidemias orgánicas (1:6680), 9 de Fibrosis quística (1:12617) dando como resultado una prevalencia total de 1:701 [27].

3 Objetivos

3.1 General

Conocer la prevalencia de los errores innatos del metabolismo intermedio (aminoacidopatías, acidemias orgánicas, defectos del ciclo de la urea y defectos de β -oxidación de ácidos grasos) dentro de un grupo de pacientes pediátricos mexicanos de alto riesgo.

3.2 Particulares

Definir el número y tipo de EIM que padece la población de estudio

Describir las características clínicas y bioquímicas de los pacientes con diagnóstico de EIM.

4 Justificación

Los EIM afectan a uno de cada 2,500 recién nacidos vivos, sin embargo dentro de la población de niños enfermos la prevalencia es mucho mayor.

En México desconocemos cuál es la prevalencia de los EIM dentro de la población de niños enfermos.

5 Material y Métodos

Se realizó un estudio retrospectivo de 11192 pacientes con sospecha de padecer un EIM en el periodo de 1992 y octubre de 2012 en el Instituto Nacional de Pediatría (INP), que es un centro gubernamental nacional de tercer nivel de atención en la ciudad de México y que recibe pacientes de instituciones médicas de todo el país.

Se documentaron el número y el tipo de EIM, y se calculó la prevalencia de cada enfermedad en la población de estudio; se documentó el servicio médico y la institución de referencia así como el cuadro clínico de los pacientes, los antecedentes heredofamiliares y datos demográficos. Se analizó el número de pacientes diagnosticados en dos grupos, el primero corresponde niños sintomáticos y el segundo individuos asintomáticos referidos por resultado anormal de TNA.

6 Resultados

En el periodo de enero de 1992 a octubre de 2012 se analizaron un total de 11,192 pacientes, de los cuales 422 fueron diagnosticados con un error innato del metabolismo; resultando una prevalencia de 1:27.

Dicha prevalencia fue calculada de acuerdo a la siguiente ecuación:

$$Prevalencia = \frac{11192 \text{ muestras analizadas}}{422 \text{ muestras positivas}} = 27$$

De los 422 casos documentados con EIM, 47% fueron mujeres y 52% varones, provenientes de 405 familias; Se registró consanguinidad en un 7% de las familias. 21 % familias tuvieron el antecedente heredofamiliares positivos (muertes inexplicables en la infancia, hermanos con cuadro clínico similar al del propósito, hermanos con dx positivo de EIM).

Los pacientes provinieron de 31 de las 32 entidades que conforman el país. Las entidades con mayor número de pacientes diagnosticados fueron el Distrito Federal con 14%, Tabasco el 9% y el Estado de México con 8%.

De los 422 diagnósticos positivos, al momento de diagnóstico 89 pacientes (21%) se encontraban asintomáticos, fueron neonatos con tamiz neonatal anormal, mientras que 333 (79%) pertenecen al grupo de pacientes sintomáticos fueron pacientes de alto riesgo es decir, aquellos con historia clínica sugestiva de EIM.

Se encontraron 31 diferentes tipos de EIM: 171 pacientes con acidurias orgánicas, 197 con aminoacidopatías, 48 con defectos del ciclo de la urea y 6 con defectos de la beta oxidación de los ácidos grasos la prevalencia individual se encuentra en las tablas 8-11.

Tabla 8. Prevalencia de aminoacidopatías.

ENFERMEDAD	Nº DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS	PREVALENCIA
Fenilcetonuria	90	1:124
Enfermedad de Orina con olor a Jarabe de Maple	54	1:207
Homocistinuria	19	1:589
Tirosinemia	16	1:700
Hipermetioninemia	7	1:1599
Atrofia Girata	5	1:2238
Hiperglicinemia no cetosica	4	1:2798
Alcaptonuria	2	1:5596
TOTAL	197	1:57

Tabla 9. Prevalencia de acidemias orgánicas.

ENFERMEDAD	Nº DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS	PREVALENCIA
Acidemia Metilmalónica	71	1:158
Deficiencia de 3-metil-crotonil CoA Carboxilasa	23	1:487
Acidemia Propiónica	17	1:658
Acidemia Isovalérica	13	1:861
Acidemia Glutárica I	10	1:1119
Acidemia Aspártica	7	1:1599
Deficiencia de β-Cetotilasa	6	1:1865
Acidemia 3-hidroxi-3-metil-glutárica	5	1:2238
Acidemia Láctica	5	1:2238
Deficiencia múltiple de Carboxilasas	4	1:2798
Deficiencia de Biotinidasa	3	1:3731
Deficiencia de 2-metil-3-hidroxi- butiril CoA deshidrogenasa	3	1:3731
Deficiencia de SCOT	2	1:5596
Encefalopatía Etilmalónica	1	1:11192
Acidemia Glutárica II	1	1:11192
TOTAL	171	1:65

Tabla 10. Prevalencia de defectos del ciclo de la urea.

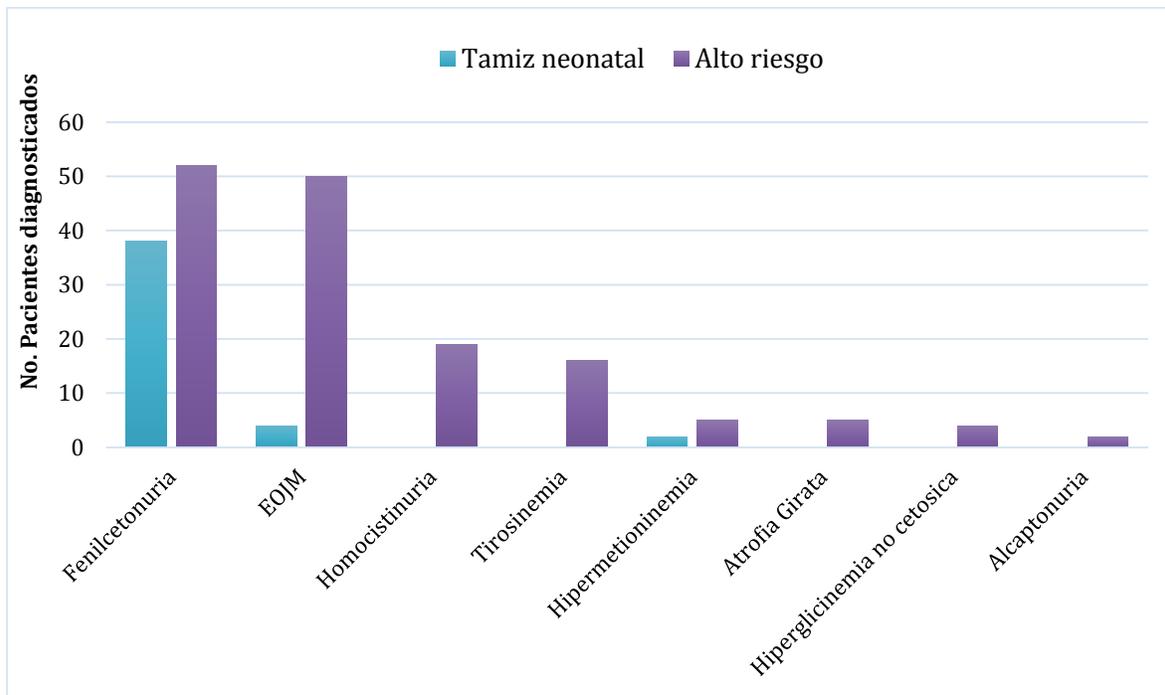
ENFERMEDAD	Nº DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS	PREVALENCIA
Deficiencia de Ornitina Transcarbamilasa	16	1:700
Citrulinemia	15	1:746

Argininemia	14	1:799
Acidemia Arginosuccínica	3	1:3731
TOTAL	48	1:233

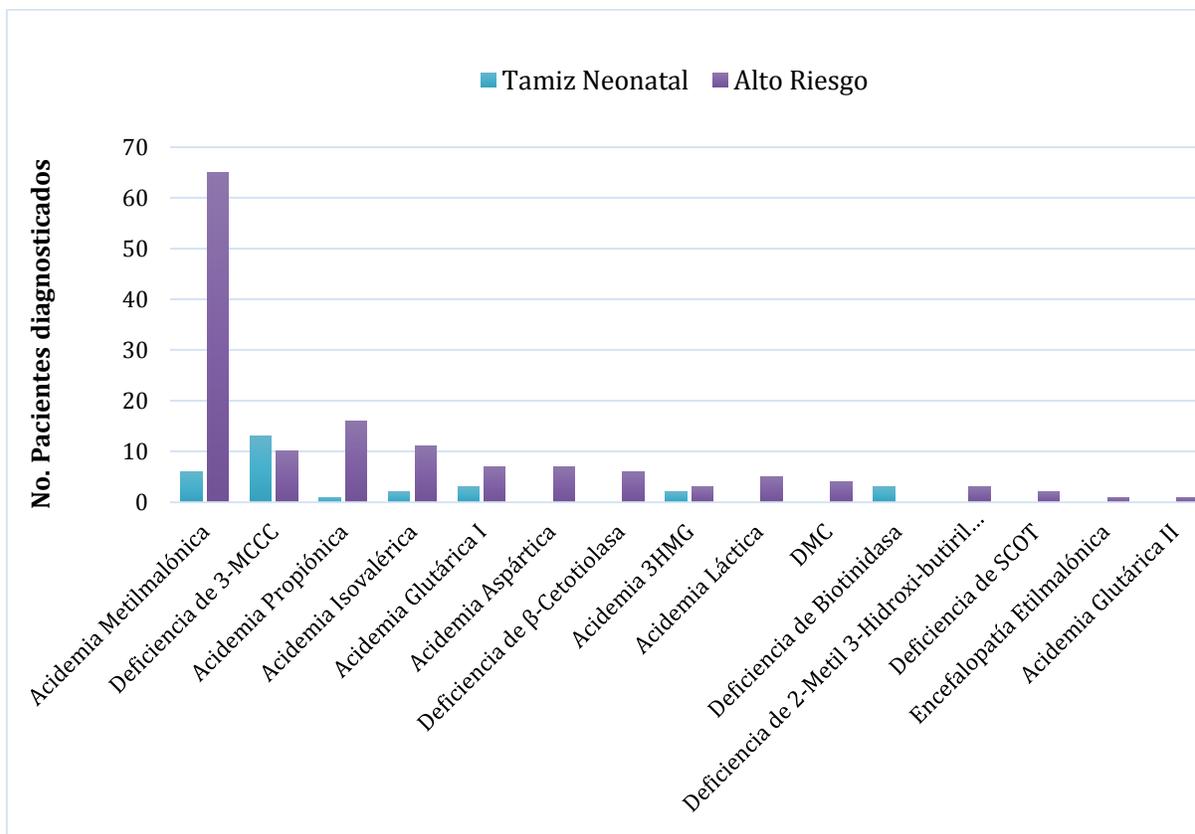
Tabla 11. Prevalencia de defectos de β -oxidación de ácidos grasos

ENFERMEDAD	Nº DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS	PREVALENCIA
LCAD	2	1:5596
SCAD	2	1:5596
CPTI	1	1:11192
MCAD	1	1:11192
TOTAL	6	1:1865

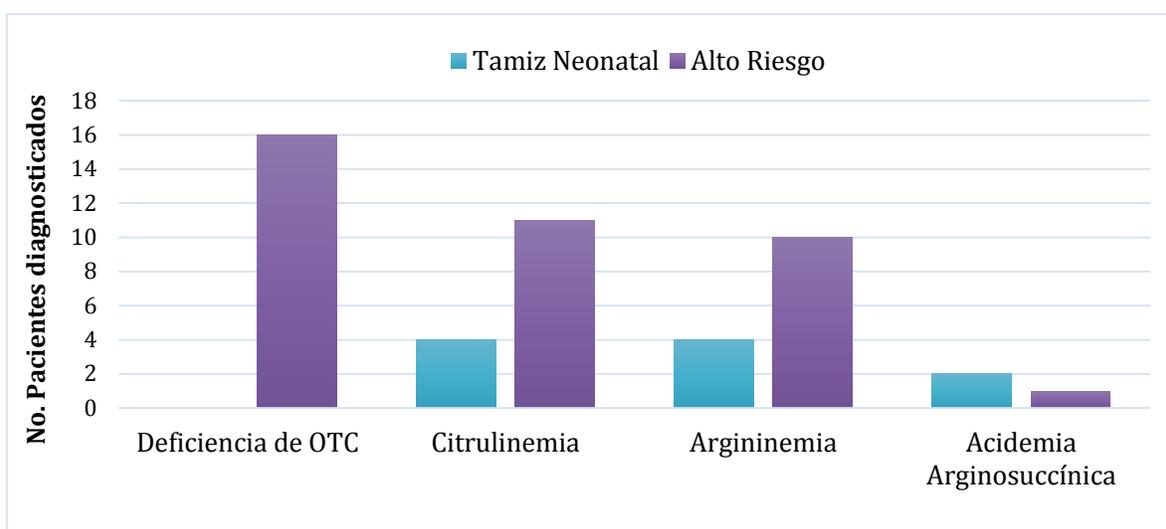
Los pacientes fueron diagnosticados en dos grupos, los pacientes asintomáticos que presentaron un resultado de tamiz neonatal anormal y los pacientes de alto riesgo. En las gráficas 1-4 se muestran los datos del diagnóstico de acuerdo los dos grupos estudiados.



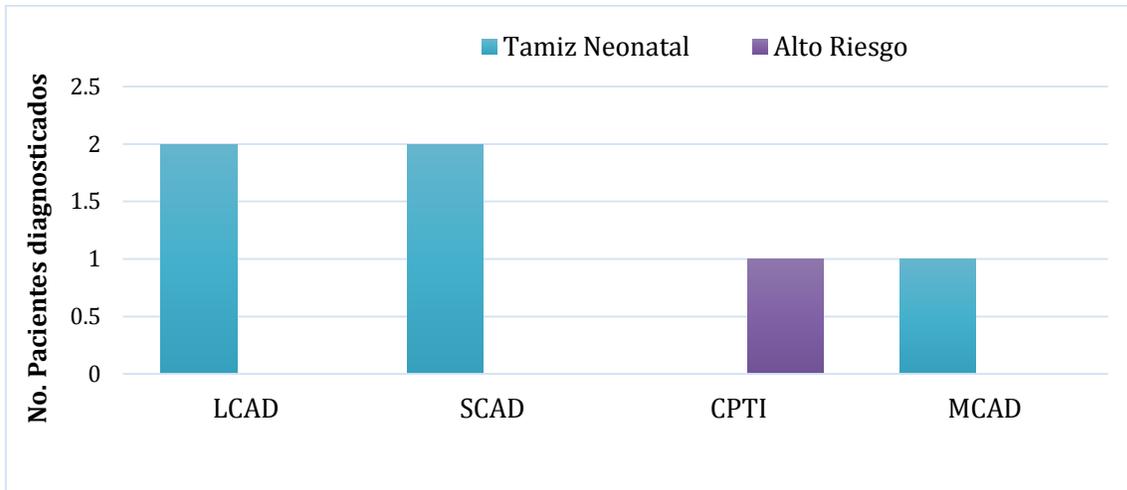
Grafica 1. Gráfica de diagnóstico de aminoacidopatías de acuerdo a los dos grupos estudiados: Alto riesgo y Tamiz neonatal.



Grafica 2. Gráfica de diagnóstico de acidemias orgánicas de acuerdo a los dos grupos estudiados: Alto riesgo y Tamiz neonatal.

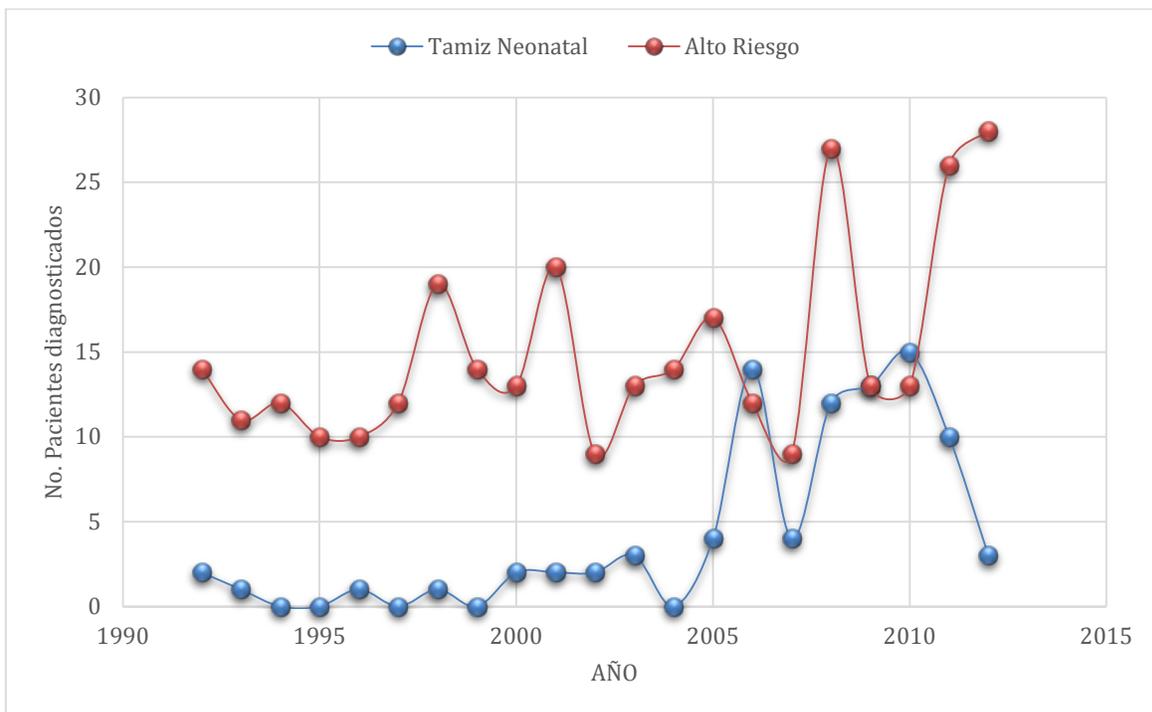


Grafica 3. Gráfica de diagnóstico de Defectos del ciclo de la urea de acuerdo a los dos grupos estudiados: Alto riesgo y Tamiz neonatal.



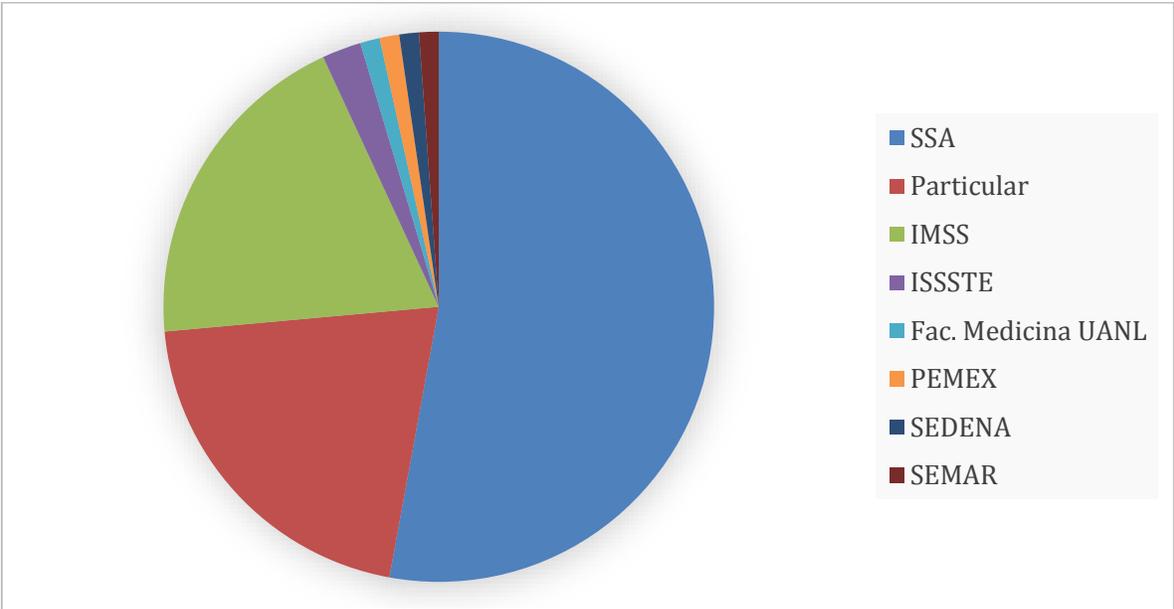
Gráfica 4. Gráfica de diagnóstico de defectos de β -oxidación de ácidos grasos de acuerdo a los dos grupos estudiados: Alto riesgo y Tamiz neonatal.

El número de pacientes diagnosticados por año, de acuerdo al grupo al que pertenecen se muestran en la gráfica 5.



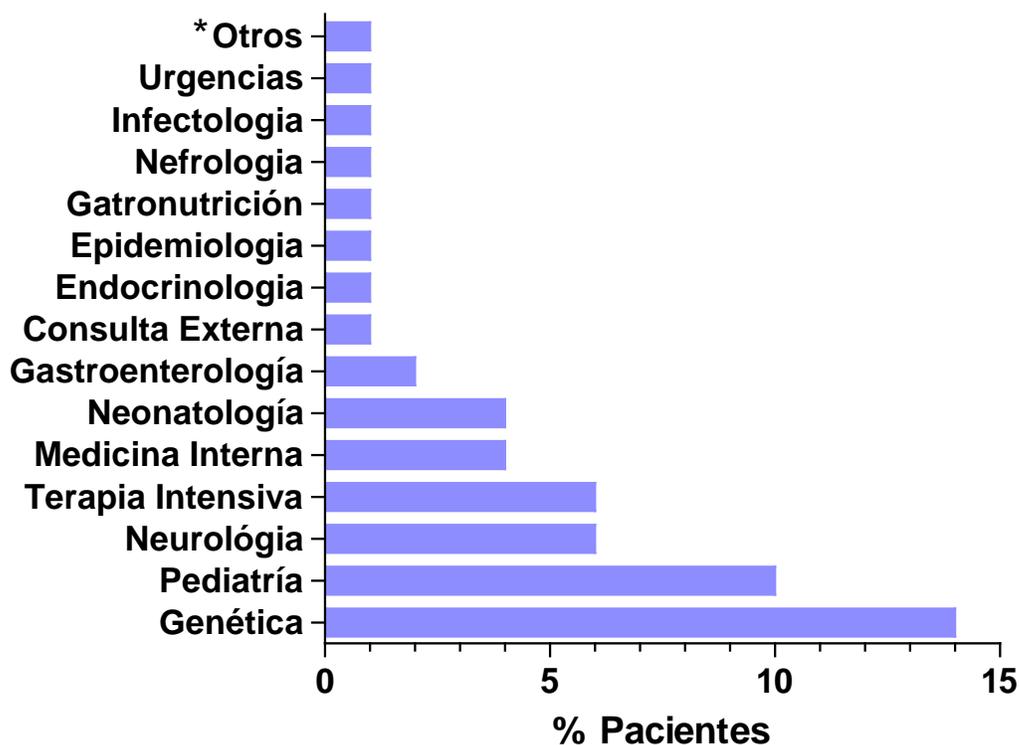
Gráfica 5. Pacientes diagnosticados por año.

Los pacientes fueron referidos por diferentes instituciones tanto del sector salud como privadas, estas se muestran en la gráfica 6.



Gráfica 6. Relación de Instituciones que remitieron pacientes al LEIMyT.

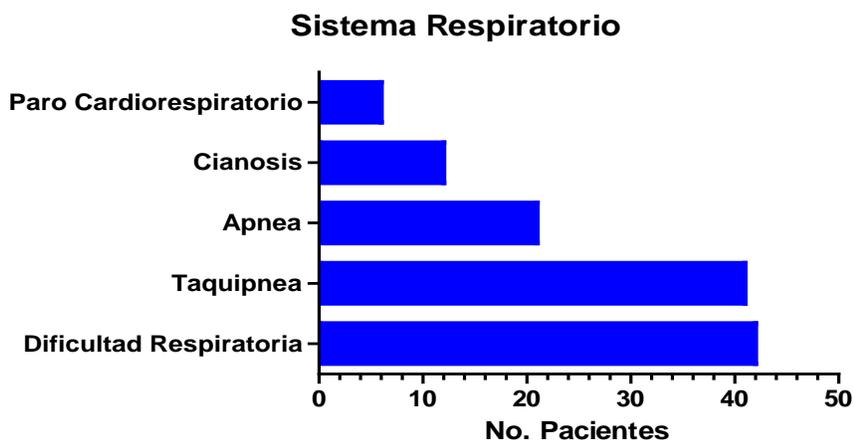
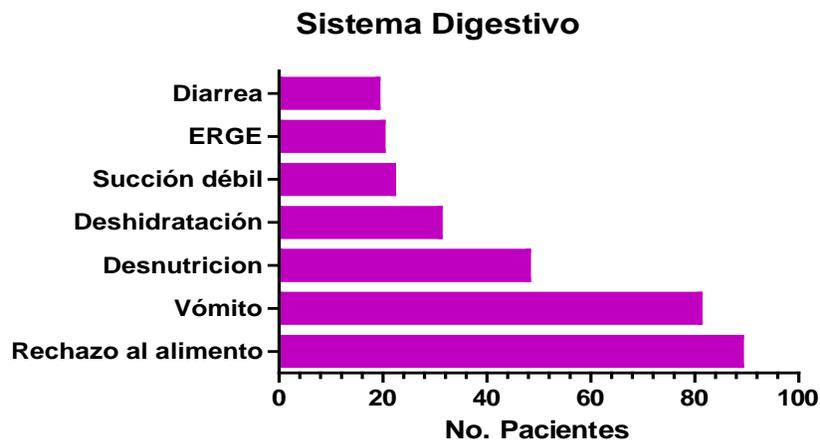
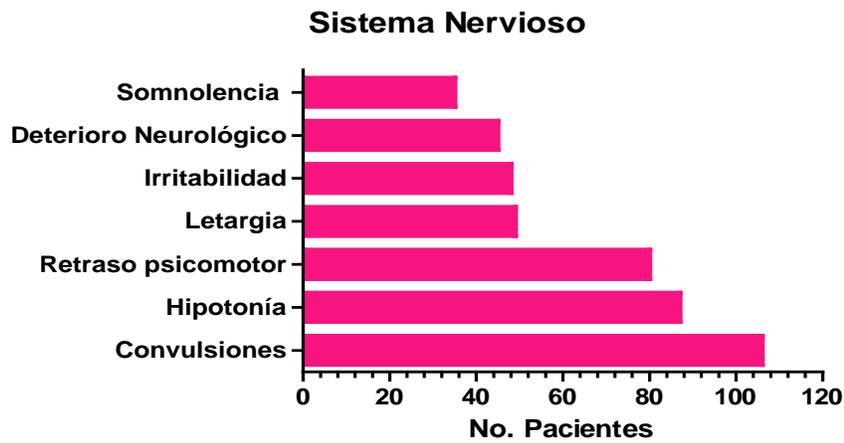
Los pacientes fueron enviados por 13 tipos distintos de servicios médicos, siendo los genetistas los que remitieron un mayor número de ellos (14%), seguidos por pediatras con un 10% como se ilustra en la gráfica 7.



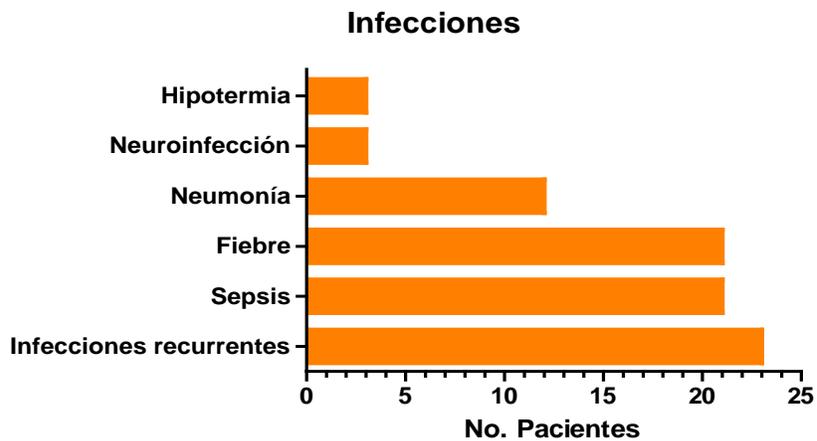
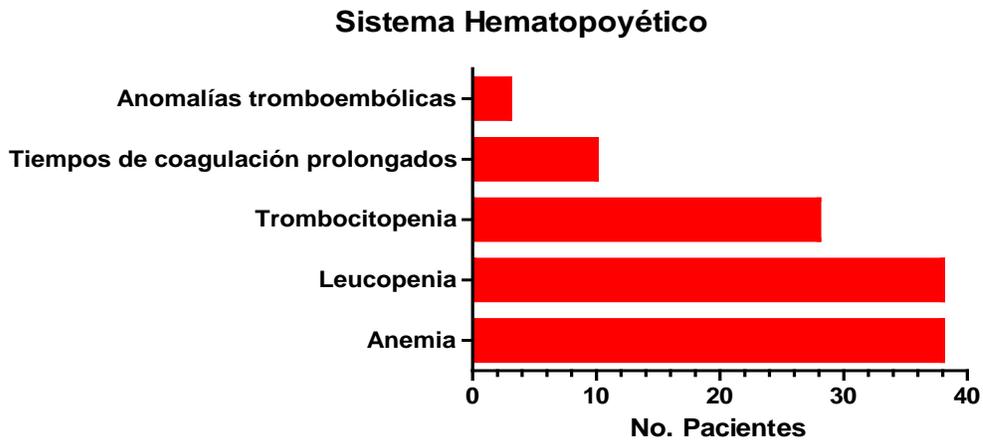
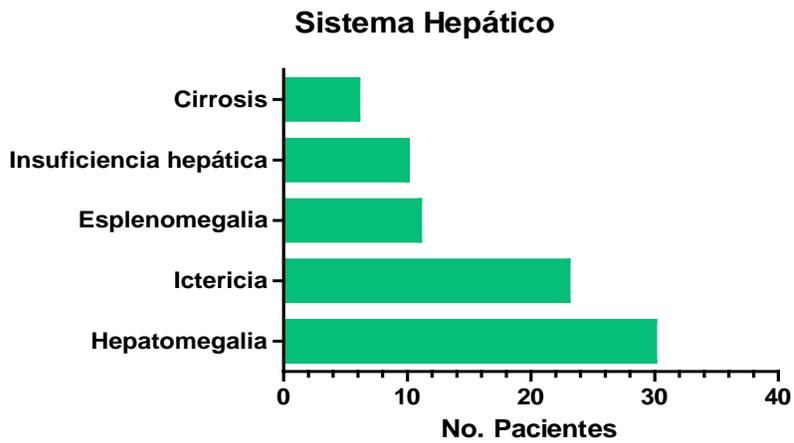
*Otros: Hematología, oftalmología, medicina preventiva.

Gráfica 7. Relación de servicios que refirieron pacientes al LEIMyT procedentes de las instituciones mencionadas en la gráfica 6.

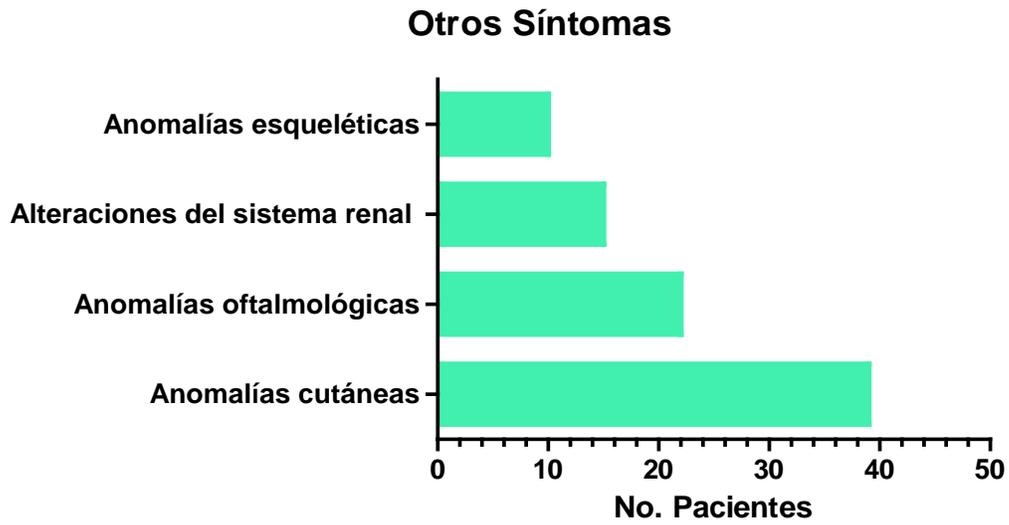
Los principales datos clínicos y bioquímicos que motivaron la sospecha diagnóstica desglosados por aparatos y sistemas se muestran en las gráficas 8-15. Los aparatos y sistemas más afectados fueron el nervioso y digestivo, siendo los más frecuentes las crisis convulsivas y el rechazo de alimentos. Dentro de los hallazgos bioquímicos destacan la acidosis y la hiperamonemia.



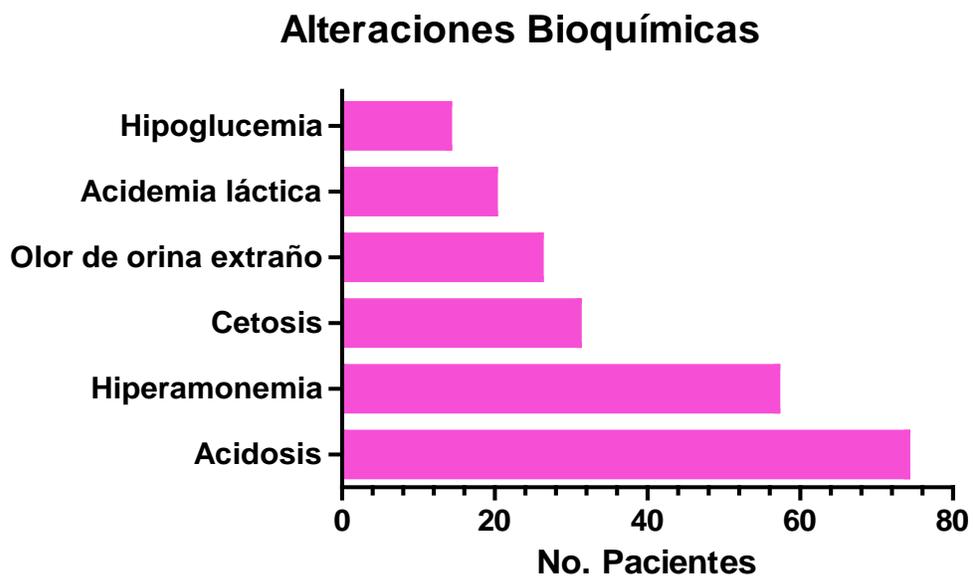
Graficas 8-10. Principales síntomas de sistemas Nervioso, Digestivo, Respiratorio



Graficas 11-13. Principales síntomas de sistemas Hepático y Hematopoyético. E infecciones.

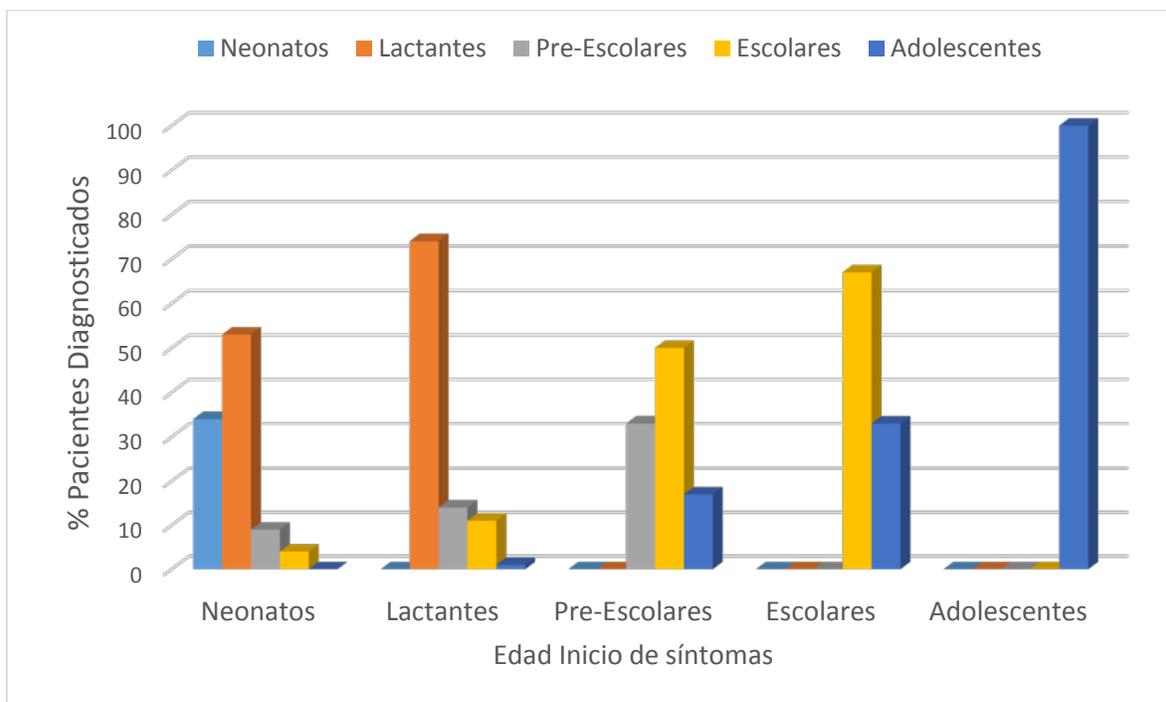


Graficas 14. Otros síntomas frecuentes en la población de estudio.



Graficas 15. Principales Alteraciones bioquímicas.

La edad promedio de confirmación diagnóstica en el grupo de neonatos asintomáticos fue de 5 días. La edad promedio en que se realizó el diagnóstico en el grupo de pacientes sintomáticos fue de 2 años 7 meses mientras que la edad promedio del inicio de síntomas fue de 6 meses. El intervalo por edades se muestra en la Gráfica 16.



Gráfica 16. Relación de edad de diagnóstico con respecto a la edad de inicio de síntomas por intervalo de etapas pediátricas.

7 Discusión

Los errores innatos del metabolismo intermedio son enfermedades complejas que al presentar síntomas similares a los de otros padecimientos dificultan su diagnóstico, en el presente estudio la edad promedio de diagnóstico fue de 2 años 7 meses. Si tomamos en cuenta que este tipo de enfermedades se pueden detectar durante los primeros días de vida, un retraso de casi tres años en el diagnóstico ocasiona severos daños al paciente principalmente a nivel neurológico. En países de primer mundo como parte de los programas de salud se realiza el tamiz neonatal a los recién nacidos [22, 21]. Sin embargo en países en vías de desarrollo la historia es distinta, ya que al no contar con un programa de tamiz que sea accesible para toda la población el diagnóstico de los pacientes se realiza cuando ya se presentaron síntomas graves [35, 6].

Los antecedentes heredo familiares de los pacientes son un factor importante al momento de realizar el diagnóstico, ya que se trata de enfermedades genéticas autosómico recesivas. En el presente estudio la consanguinidad fue positiva en un 7% de las familias de los pacientes diagnosticados, esto coincide con otros países de América Latina como Brasil [35] en cuyo estudio se encontró una consanguinidad del 6%. Otro factor importante que se debe incluir en el interrogatorio médico son las muertes en la infancia de la familia del paciente, el 21% de las familias de pacientes diagnosticados contaban con hermanos fallecidos en la infancia. Este alto índice de muertes en la infancia se debe a que el diagnóstico no se llevó a cabo de manera oportuna incluso después del fallecimiento.

En las tablas 6 y 7 se muestra un resumen de algunos trabajos relacionados con tamiz metabólico en diferentes países. Los resultados obtenidos en este estudio son consistentes con los reportados en otros países del mundo [31] y América Latina [34].

La prevalencia de EIMI en los estudios realizados en población de alto riesgo oscila entre 1:18 a 1:618 pacientes, en este estudio se encontró una prevalencia de 1:27. Las enfermedades más prevalentes en este estudio coinciden con las de otros países, fenilcetonuria, EOJM, acidemia metilmalónica y acidemia propiónica. En cuanto a los síntomas que presenta la población en estudio también se obtienen resultados similares a los que reportan otros autores, principalmente relacionados con el sistema digestivo y sistema nervioso [32] [31] [34] [33].

A pesar de que México fue uno de los países de América Latina que inicio más tempranamente un programa piloto de tamiz neonatal [24] es desconcertante que a la fecha no se tenga un programa de tamiz ampliado a nivel nacional, ya que países como Cuba, Chile, o incluso Brasil [35], tienen programas de tamiz más organizados que cubren a casi un 100% de la población y detectan un amplio rango de enfermedades, por tanto es necesario que en nuestro país se instituya un programa de tamiz ampliado uniforme en todas las instituciones de salud del país.

Con el panorama obtenido en el presente estudio es urgente que en México se implemente un programa de tamiz neonatal ampliado que detecte acidemias orgánicas en particular la acidemia metilmalónica, deficiencia de 3-metil-crotonil CoA Carboxilasa, acidemia propiónica y acidemia isovalérica que son las más prevalentes en la población estudiada. En el caso de las aminoacidopatías, afortunadamente en algunas instituciones de salud como IMSS e ISSSTE [25] [15] ya se cuenta con tamiz para fenilcetonuria, es importante que se amplíe a EOJM, deficiencia de OTC, tirosinemia y homocistinuria.

Si los pacientes con EIM permanecen sin diagnosticar y sin un tratamiento adecuado los niños permanecerán internados por largos periodos de tiempo la mayoría de las veces en terapia intensiva, presentaran un severo daño físico y neurológico o incluso la muerte. Si se cuenta con una detección oportuna en el

periodo neonatal antes de que se presenten los síntomas se evitaría los efectos físicos y neurológicos y se ahorrarían importantes sumas a los servicios de salud.

También es importante señalar que como se observa en la gráfica 7 la mayoría de los pacientes remitidos al INP provienen de hospitales de tercer nivel de atención, de servicios como genética, neurología y terapia intensiva. Afortunadamente también el servicio de pediatría remitió a un número considerable de pacientes al LEIMyT posiblemente gracias a la difusión de este tipo de enfermedades en cursos y talleres pero aún falta mucho por hacer, se debe evitar el retraso en el diagnóstico de estos pacientes, en tanto no se cuente con un programa de tamiz neonatal ampliado será necesario orientar y capacitar a los médicos de primero y segundo nivel de atención para que el diagnóstico se lleve a cabo en forma oportuna.

8 Perspectivas

Con el fin de lograr la implementación de un programa de tamiz uniforme y equitativo a nivel nacional es necesario que se establezcan las políticas de salud adecuadas, que las normas que rigen el programa de tamiz se actualicen, que se defina, apoyados en evidencia científica, cual es el panel de tamiz adecuado para nuestra población y se coordine y se capacite a todo el personal involucrado para que se garantice que a todo recién nacido mexicano independientemente de su lugar de nacimiento se le pueda detectar a tiempo algún error innato del metabolismo.

Es necesario que se realice un estudio de prevalencia en recién nacidos sanos para que se establezca un programa de tamiz neonatal ampliado, homogéneo, ordenado y confiable para las enfermedades más prevalentes en la población mexicana.

En tanto no se tenga este programa es necesario capacitar a pediatras y médicos de primer nivel de atención para que sean capaces de detectar los síntomas iniciales de EIM y así evitar un daño mayor a paciente.

9 Conclusiones

La prevalencia de errores innatos del metabolismo intermedio en población de alto riesgo de 1992 a 2011 fué de 1:27

El grupo de enfermedades con mayor número de diagnósticos corresponden a errores en el metabolismo de aminoácidos con una prevalencia de 1:57 mientras que las acidemias orgánicas presentaron una prevalencia de 1:65

Las enfermedades con mayor prevalencia fueron la fenilcetonuria 1:124, la acidemia metilmalónica 1:158, EOJM 1:207 y la deficiencia de 3-metil-crotonil-CoA carboxilasa 1:487, homocistinuria 1:589 y la acidemia propiónica con 1:658.

La edad promedio de diagnóstico fue de 2 años 7 meses.

Los síntomas más frecuentes de la población estudiada están relacionados con el sistema nervioso y el sistema digestivo.

Estos resultados pueden servir como evidencia para incorporar los EIM al tamiz neonatal ampliado, o en su defecto para que se realice el diagnóstico selectivo en todos los niños hospitalizados con datos clínicos indicativos.

10 Glosario de siglas y abreviaturas

CGEM	Cromatografía de Gases acoplada a Masas
CPTI	Carnitina Palmitoiltransferasa I
DELFA	Dissociation Enhanced by Lanthanum fluoroinmunoassay
DNA	Acido desoxirribonucleico
EIM	Errores innatos del metabolismo
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
EOJM	Enfermedad De Orina Con Olor A Jarabe De Maple
ERGE	Enfermedad de reflujo gastroesofágico
G6FDH	Glucosa 6-fosfato Deshidrogenasa
GAL	Galactosemia
HB	Hemoglobinopatías
HC	Hipotiroidismo Congénito
HPLC	Cromatografía de líquidos de alto desempeño
HSC	Hiperplasia Suprarrenal Congénita
IMSS	Instituto Mexicano del Seguro Social
INP	Instituto Nacional de Pediatría
INPer	Instituto Nacional de Perinatología
ISSSTE	Instituto de Seguridad y Servicios Sociales para Trabajadores del Estado
LCAD	Acil-CoA deshidrogenasa de cadena larga
LEIMyT	Laboratorio de Errores Innatos de Metabolismo y Tamiz
NTBC	2-(2-nitro-4-trifluoromethylbenzoyl)-1,3- cyclohexanedione
MCAD	Acil-CoA deshidrogenasa de cadena media
MS/MS	Espectrometría de Masas en Tándem
OMS	Organización Mundial de la Salud
OTC	Ornitina transcarbamilasa
PEMEX	Petróleos Mexicanos

PKU	Fenilcetonuria
RIA	Radioinmuno análisis
SCAD	Acil-CoA deshidrogenasa de cadena corta
SCOT	Succinil-CoA :3-oxoácido-CoA transferasa
SEDENA	Secretaría De La Defensa Nacional
SSA	Secretaría de Salud
TN	Tamiz Neonatal
TNA	Tamiz Neonatal Ampliado
UANL	Universidad Autónoma de Nuevo León

11 Bibliografía

1. Martins AN, Inborn errors of metabolism: a clinical overview, Sao Paulo Med J/Rev Paul Med, 1999; 177 (6): 251-265.
2. Ellaway CJ, Wilcken B, Christodoulou J, Clinical approach to inborn errors of metabolism presenting in the newborn period, J. Paediatr. Child Health, 2002; 38: 511-517.
3. Hernández MA, Distribución de valores de aminoácidos y acilcarnitinas determinados mediante espectrometría de masas en tándem en una población de niños mexicanos, Tesis de Licenciatura, Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, UNAM, 2009.
4. Kamboj KM, Abordaje clínico del diagnóstico de errores innatos del metabolismo, Pediatr Clin N Am, 2008; 5: 1113-1127.
5. Saudubray JM, Nassogne MC, de Lonlay P, Touati G, Clinical approach to inherited metabolic disorders in neonates: an overview, Simin Neonatol, 2002; 7(1): 3-15.
6. Rao NA, Kavitha J, Koch M, Kumar VS, Inborn errors of metabolism: Review and data for a tertiary care center, Indian Journal of Clinical Biochemistry, 2009;24 (3): 215-222.
7. Lanpher B, Brunetti-Pierri N, Lee B, Inborn errors of metabolism: the flux from Mendelian to complex diseases, Nature Reviews Genetics, 2006; 7: 449-460.
8. Raimann BE, Diagnóstico de errores innatos del metabolismo, Rev Chil Pediatr, 2008; 79 Supl (1): 92-95.
9. Saudubray JM, Sedel F, Walter JH, Clinical approach to treatable inborn metabolic diseases, J Inherit Metab Dis, 2006; 29: 261-274.
10. Schwartz IV, de Souza CF, Giugliani R. Treatment of inborn errors of metabolism. J Pediatr (Rio J), 2008;84(4 Suppl):S8-19.
11. Clarke JTR, Treatment, En: A clinical guide to Inherited Metabolic Diseases, Cambridge University Press, 2º Edición, Cambridge, UK. , 2004, pp255-273.

12. Vela AM, Ibarra GI, Belmont ML, Aspectos prácticos de la toma, análisis e interpretación del tamiz neonatal, En: Neonatología, esencia, arte y praxis, Munguia T, Mc Graw Hill Interamericana, 1° Edición, México, 2011, pp308-314.
13. Vela AM, Ibarra GI, Fernández LC, Belmont ML, Fundamentos teórico-prácticos para la toma correcta de la muestra de sangre de talón para el tamiz neonatal, *Acta Pediatr Mex*, 2012; 33(6): 273-278.
14. Barba JR, Tamiz Neonatal: una estrategia en la medicina preventiva, *Rev Mex Patol Clin*, 2004; 51 (3): 130-144.
15. Vela AM, Belmont ML, Ibarra GI, Fernández LC, Variabilidad interinstitucional del tamiz neonatal en México, *Bol Med Hosp Infant Mex*, 2009; 66: 431-439.
16. Vela AM, Ibarra GI, Monroy SS, Fernández LC, Guillén LS, et. al. Modelo de atención inicial de la fenilcetonuria y otras hiperfenilalaninemias en el Instituto Nacional de Pediatría, *Acta Pediatr Mex*, 2010; 31(6): 297-303.
17. Clarke JTR, Laboratory Investigation, En: *A clinical guide to Inherited Metabolic Diseases*, Cambridge University Press, 2° Edición, Cambridge, UK. , 2004, pp209-223.
18. Fernández LC, Ibarra GI, Vela AM, Espectrometría de masas en tándem: una nueva herramienta para el estudio de la metabolómica en pediatría, *Acta Pediatr Mex*, 2009, 30(5): 258-263.
19. Dhondt JL, Neonatal screening: from the "Guthrie age" to the "genetic age", *J Inherit Metab Dis*, 2007; 30: 418-422
20. Queiruga G, Lemes A, Historia de la pesquisa neonatal, En: *Pesquisa neonatal: lo que puede prevenir una gota de sangre*, Queiruga G, Lemes A, Ferolla C, Machado M, et. al., BPS, Centro de Estudios de Seguridad Social, Salud y Administración, 1° Edición, Montevideo, Uruguay, 2010, pp 11-15.
21. Raho J, "Newborn Screening: an International survey," in *The changing moral focus of newborn screening, an ethical analysis by the President's Council of Bioethics*, Estados Unidos, 2009, pp. 1-17.

22. Loeber J, "Neonatal screening in Europe; the situation in 2004," *J Inherit Metab Dis.*, 2007; 30 (4): 430-438.
23. Queiruga G, La pesquisa en Latinoamérica, En: *Pesquisa neonatal: lo que puede prevenir una gota de sangre*, Queiruga G, Lemes A, Ferolla C, Machado M, et. al., BPS, Centro de Estudios de Seguridad Social, Salud y Administración, 1° Edición, Montevideo, Uruguay, 2010, pp 15-21.
24. Velazquez A, Vela AM, Arellano CI, Ibarra GI, Pérez AM, et. al., *Diagnosis of inborn errors of metabolism*, *Archives of Medical Research*, 2000; 31: 145-150.
25. IMSS, "Informe de rendición de cuentas a la administración pública," En Línea:<http://www.imss.gob.mx/transparencia/Documents/Informe2006-2012/Informe2006-2012.pdf>. Consultado: 24 agosto 2013, 19:45.
26. Valencia CC, *Incidencia de Errores Innatos del Metabolismo en los recién nacidos del Instituto Nacional de Perinatología detectados mediante tamiz semi-ampliado*, Tesis de Especialidad en Neonatología, Facultad de Medicina, UNAM, 2011
27. Rodríguez GA, *Tamiz neonatal una experiencia integral en el sureste de México*, En: *VIII Congreso Latinoamericano de Errores Innatos del Metabolismo y Pesquisa Neonatal*, *Revista de Gastroenterología de Perú*, 2011; 31 (1), C025.
28. Torres SM, Martínez VL, Esmer C, González AR, Herrera RC et. al., *Tamiz metabólico neonatal por espectrometría de masas en tandem; dos años de experiencia en Nuevo León, México*, *Salud Pública Mex*, 2008; 50 (3): 200-206.
29. Vela AM, Belmont ML, Ibarra GI, Fernandez LC, *Frecuencia de enfermedades metabólicas congénitas susceptibles de ser identificadas por el tamiz neonatal*, *Acta Pediatr Mex*, 2009; 30 (3): 156-162.
30. Dautt LJ, *Tamiz Neonatal, una herramienta epidemiológica*, *Arch Salud Sin*, 2012; 6 (1): 20-22

31. Nagaraja D, Mamatha SN, De T, Christopher R, Screening for inborn errors of metabolism using automated electrospray tandem mass spectrometry: Study in high risk Indian population, *Clin Biochem*, 2010; 43 (6): 581-588
32. Huang X, Yang L, Tong F, Yang R, Zhao Z, Screening of inborn errors of metabolism in High-risk children: a 3-year pilot study in Zhejiang Province, China, *BMC Pediatr*, 2012; 12 (18).
33. Yoon HR, Lee KR, Kang S, Lee DH, Yoo HW, et. al. Screening of newborns and high risk group of children for inborn metabolic disorders using tandem mass spectrometry in South Korea: a three-year report," *Clin Chim Acta*, 2005; 354: 167-180.
34. Simoni ER, De Oliveira HP, Grassiano MD, de Carvalho RM, Araujo BM, et. al., Screening for inborn errors of metabolism in high-risk children in Rio de Janeiro, Brasil.," *Early Hum Dev*, 1998; 50: 305-311.
35. Borrajo GC, Newborn screening in Latin America at the beginning of the 21st century," *J. Inherit. Metab. Dis*, 2007; 30 (4): 466-481.