



GOBIERNO DE LA  
CIUDAD DE MÉXICO  
CIUDAD INNOVADORA Y DE DERECHOS



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

SECRETARÍA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL  
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN SUBDIRECCIÓN DE  
INVESTIGACIÓN Y POSGRADO

**CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN**  
**GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA**

**TAMIZ METABOLICO “FACTORES DE RIESGO Y RESULTADOS NEONATALES EN  
EL HOSPITAL ENRIQUE CABRERA EN EL AÑO 2018”**

TIPO DE INVESTIGACIÓN: CLÍNICA

PRESENTADA POR:

*DRA. MONTSERRAT MONTERDE PRIEGO*

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN:

GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

DIRECTOR DE LA TESIS: DR. JUAN CARLOS DE LA CERDA ÁNGELES

CIUDAD DE MÉXICO, 2021



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.

**TAMIZ METABOLICO "FACTORES DE RIESGO Y RESULTADOS NEONATALES EN  
EL HOSPITAL ENRIQUE CABRERA EN EL AÑO 2018"**

**AUTORA: DRA. MONTSERRAT MONTERDE PRIEGO**

Vo. Bo.



**DR. JESUS RAYMUNDO GONZÁLEZ DELMOTTE.**

**PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION EN  
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA.**

Vo. Bo.



**DRA. LILIA ELENA MONROY RAMIREZ DE ARELLANO**

**DIRECTORA DE FORMACION, ACTUALIZACION MEDICA E INVESTIGACION.**

**SECRETARIA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MEXICO.**



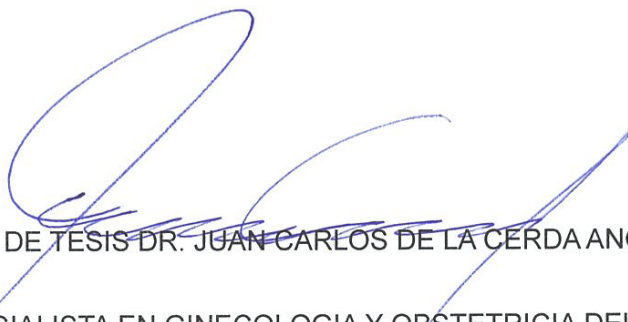
SECRETARIA DE SALUD DE LA  
CIUDAD DE MEXICO

DIRECCIÓN DE FORMACIÓN,  
ACTUALIZACIÓN MEDICA E  
INVESTIGACIÓN

**TAMIZ METABOLICO "FACTORES DE RIESGO Y RESULTADOS NEONATALES EN  
EL HOSPITAL ENRIQUE CABRERA EN EL AÑO 2018"**

**AUTORA: DRA. MONTSERRAT MONTERDE PRIEGO**

Vo. Bo.

A handwritten signature in blue ink, consisting of a large, stylized initial 'J' followed by several horizontal strokes and a long, sweeping tail that extends to the right.

DIRECTOR DE TESIS DR. JUAN CARLOS DE LA CÉRDA ANGELES

MEDICO ESPECIALISTA EN GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA DEL HOSPITAL  
GENERAL DR. ENRIQUE CABRERA

## AGRADECIMIENTOS Y DEDICATORIAS

**A mis padres, por siempre ser el apoyo que necesité, por nunca dejar de alentarme y por todos los esfuerzos y sacrificios que hicieron para que hoy este donde estoy.**

**A mis hermanitos por su cariño y por haber sido mi apoyo a lo largo de toda mi carrera universitaria y a lo largo de mi vida.**

**A esas personas que hicieron todo esto posible, que me apoyaron y me acompañaron en esta etapa, aportando a mi formación tanto profesional como de ser humano.**

## INDICE

1. Introducción.....	6
2. Material y métodos.....	38
3. Resultados.....	42
4. Discusión.....	51
5. Conclusiones.....	53
6. Recomendaciones.....	54
7. Bibliografía.....	57

## RESUMEN

INTRODUCCION: El tamiz metabólico neonatal es un estudio bioquímico cuyo objetivo es descubrir y tratar oportunamente enfermedades graves que no se pueden detectar al nacimiento, ni siquiera con una revisión clínica cuidadosa.

Es importante tener en cuenta que no son procedimientos diagnósticos, los recién nacidos con resultados sospechosos deben someterse de manera inmediata a una prueba de diagnóstico confirmatoria.

Actualmente, en la mayoría de los países desarrollados se realiza el tamiz neonatal mediante el análisis de cinco o seis gotas de sangre recolectadas en un papel filtro de algodón 100% puro conocido como "tarjeta de Guthrie", en honor a su inventor Robert Guthrie que también fue el primero en implementar el tamizaje neonatal como un programa de salud pública oficial

OBJETIVO: Determinar número de tamices metabólicos neonatales realizados en el Hospital Enrique Cabrera y la frecuencia de enfermedades detectadas, así como la relación con factores maternos o neonatales para el desarrollo de estas.

MATERIAL Y METODOS: Expedientes de recién nacidos en el Hospital Enrique Cabrera en el periodo del 01 de enero al 31 de diciembre de 2018 a los que se realizó tamiz metabólico neonatal

RESULTADOS: Podemos analizar que de los reportados con sospecha de enfermedad metabólica, de acuerdo con las condiciones de nacimiento del recién nacido, es decir por presencia de malformaciones congénitas, o bien los enviados

resultado sospechoso a fibrosis quística, 31% a hiperplasia suprarrenal congénita y 8% a hipotiroidismo, los cuales requirieron una prueba confirmatoria, reportándose 1 positiva

CONCLUSIONES: Es necesario que se realicen más estudios sobre el abordaje de estas enfermedades. Con este trabajo demostramos la importancia y la factibilidad de la detección oportuna, pudiendo dar la pauta a la realización de estudios nacionales que permitan una intervención de mayor impacto en nuestro país.

### PALABRAS CLAVE

Tamiz neonatal, galactosemia, hiperplasia suprarrenal congénita, fenilcetonuria, hipotiroidismo, fibrosis quística, peso bajo, macrosomía, factores de riesgo, edad gestacional, antecedentes heredofamiliares.

## 2. MARCO TEORICO

### ANTECEDENTES

El tamiz metabólico neonatal es un estudio bioquímico cuyo objetivo es descubrir y tratar oportunamente enfermedades graves que no se pueden detectar al nacimiento, ni siquiera con una revisión clínica cuidadosa.

Es importante tener en cuenta que no son procedimientos diagnósticos, los recién nacidos con resultados sospechosos deben someterse de manera inmediata a una prueba de diagnóstico confirmatoria. (1)

Actualmente, en la mayoría de los países desarrollados se realiza el tamiz neonatal mediante el análisis de cinco o seis gotas de sangre recolectadas en un papel filtro de algodón 100% puro conocido como "tarjeta de Guthrie", en honor a su inventor Robert Guthrie que también fue el primero en implementar el tamizaje neonatal como un programa de salud pública oficial. (2)

### HISTORIA DEL TAMIZ METABOLICO

la historia del escrutinio de los recién nacidos para identificar errores del metabolismo inició con



las ideas de Garrol en 1902, quien señaló la posibilidad de la herencia de defectos químicos específicos en el metabolismo.

La fenilcetonuria, anormalidad descrita en 1934, fue la primera enfermedad que se buscó identificar en forma temprana durante la infancia, inicialmente a través de tamizaje de la orina, utilizando cloruro férrico.

En 1961, el Dr. Robert Guthrie desarrolló la prueba de tamiz mediante la recolección de gotas de sangre en papel filtro para la detección de fenilcetonuria. La prueba se basa en un ensayo de inhibición bacteriana, utilizando un antimetabolito análogo de la fenilalanina. Posteriormente, el mismo principio fue empleado para identificar otras anormalidades del metabolismo de histidina y aminoácidos como: metionina, lecitina y tirosin.

En el año de 1963, Guthrie y Susi reportaron los resultados del diagnóstico de errores congénitos del metabolismo en la etapa perinatal con el uso de un método rápido, que se podría utilizar como prueba de escrutinio. A raíz de estos hallazgos, tomó interés la implementación de las pruebas de tamizaje neonatal.

La prueba de tamiz neonatal se inició en los Estados Unidos de Norteamérica ese mismo año.

En 1973 se estableció el primer Programa de Tamiz para Hipotiroidismo Congénito, siendo Canadá el primer país en implementarlo, seguido por los Estados Unidos en 1975.

En México, el tamiz neonatal para enfermedades metabólicas se realizó por primera vez en 1973. Inicialmente estaba dirigido para la detección neonatal de fenilcetonuria, galactosemia, enfermedad de orina de jarabe de maple, homocistinuria y tirosinemia. Este programa fue cancelado en 1977, a pesar de que se demostró su factibilidad y de que tuvo como resultado el descubrimiento y tratamiento oportuno de varios niños con estas enfermedades. Se establece un

nuevo programa en 1986, esta vez dirigido a la detección de hipotiroidismo congénito y fenilcetonuria.

A partir de 1988, la Secretaría de Salud emitió la norma técnica que estableció la prevención del retardo mental causado por hipotiroidismo congénito a través de la realización del examen de tamiz a todos los recién nacidos, y quedó incorporada con carácter de obligatoriedad en la Norma Oficial Mexicana en 1995. (3)

#### TAMIZ METABOLICO EN MEXICO

La legislación en México cambió y ahora contempla la realización del tamiz metabólico ampliado para todos los recién nacidos en el país. Sin embargo, debido a la complejidad del Sistema Nacional de Salud, cada institución posee recursos propios y lineamientos para su utilización, por lo que existe una gran variabilidad entre los programas de tamiz neonatal de las diferentes instituciones. (4)

La obligatoriedad de la prevención del retraso mental por hipotiroidismo congénito quedó establecida en 1988 tras la publicación de la Norma Técnica 321 en el Diario Oficial de la Federación. La ampliación del panel de detección de enfermedades en el tamiz neonatal de la Secretaría de Salud inició en 2011, tras un exhaustivo análisis de factibilidad, se incorporaron la hiperplasia suprarrenal congénita, fenilcetonuria y galactosemia. Posteriormente, en 2015 se implementó un proyecto piloto para evaluar la incorporación de la detección de fibrosis quística, que se incluyó de manera definitiva un año después y en 2017 se sumó la detección de la deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (Def. G6PD), por lo que actualmente el tamiz metabólico neonatal detecta seis enfermedades, es gratuito, obligatorio y cuenta con los siguientes elementos normativos que aseguran su consolidación como una estrategia de salud pública.

De 2012 a junio de 2018 se tamizaron más de 5.7 millones de recién nacidos para hipotiroidismo congénito, 5.4 millones para hiperplasia suprarrenal congénita y fenilcetonuria, 5.2 millones para galactosemia, así como 1.7 millones y 1.2 millones para fibrosis quística y deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa, respectivamente. En este mismo periodo fue posible la detección oportuna de 5209 casos de recién nacidos enfermos. (CUADRO 2)

**Cuadro 2.** Recién nacidos tamizados y casos confirmados por enfermedad 2012-2018

Año	Recién nacidos tamizados/ Casos confirmados	Enfermedad					
		Hipotiroidismo congénito	Hiperplasia suprarrenal	Galactosemia	Fenilcetonuria	Fibrosis quística	Deficiencia de G6PD
2012	Tamizados	1,096,802*	799,526*	687,015*	849,767*	-	-
	Confirmados	233**	54**	8**	6**	-	-
2013	Tamizados	895,165*	839,444*	815,133*	860,545*	-	-
	Confirmados	344**	14**	23**	97**	-	-
2014	Tamizados	882,273*	852,278*	854,793*	860,013*	-	-
	Confirmados	423**	85**	22**	28**	-	-
2015	Tamizados	640,440*	640,440*	640,440*	640,440*	-	-
	Confirmados	218**	11**	8**	9**	-	-
2016	Tamizados	773,185*	773,185*	773,573*	776,533*	256,078*	-
	Confirmados	404**	56**	24**	15**	15**	-
2017	Tamizados	1,016,969*	1,016,969*	1,016,969*	1,016,969*	958,569*	714,858*
	Confirmados	616**	139**	59**	50**	142**	365**
2018*	Tamizados	494,846*	494,846*	494,846*	494,846*	494,846*	494,846*
	Confirmados	543**	168**	25**	14**	34**	957**
<b>Total tamizados</b>		<b>5,799,680*</b>	<b>5,416,688*</b>	<b>5,282,769*</b>	<b>5,499,113*</b>	<b>1,709,493*</b>	<b>1,209,704*</b>
<b>Total confirmados</b>		<b>2,781**</b>	<b>527**</b>	<b>169**</b>	<b>219**</b>	<b>191**</b>	<b>1,322**</b>

Fuente: Registro de datos del Centro Nacional de Equidad de Género y Salud Reproductiva, SSA.

\* Enero a Junio

\* Registros definitivos, Secretaría de Salud.

\*\* Registros preliminares, Secretaría de Salud.

Con esos resultados fue posible calcular la incidencia de las enfermedades del panel (CUADRO 3)

**Cuadro 3.** Prevalencia estimada de las enfermedades detectadas en el Programa de Tamiz Neonatal de la Secretaría de Salud de México

Condición	Muestras sospechosas	Casos	Prevalencia estimada al nacimiento (1: RN)	Tasa estimada
PKU	793	46	27,546	3.6 por 100,00 RN
FQ	3,216	202	6,273	15.9 por 100,000 RN
HC	3,337	923	1,373	72.8 por 100,000 RN
HSC	1,820	160	7,920	12.6 por 100,000 RN
Galactosemia	605	28	44,443	2.3 por 100,000 RN
<b>Total</b>	<b>9,771</b>	<b>1,414</b>	<b>896</b>	<b>111.6 por 100,000 RN</b>

Fuente: Registro de datos del Centro Nacional de Equidad de Género y Salud Reproductiva, SSA.

## ASPECTO OPERATIVO

El tamiz metabólico neonatal se divide en tres fases de atención: preanalítica, analítica y postanalítica.

-FASE PREANALITICA: responsabilidad del personal de salud de las unidades médicas en las entidades federativas; comprende desde la toma de muestra, hasta el envío al laboratorio para su procesamiento.

La toma de muestra se debe llevar a cabo entre el tercer y quinto día de nacimiento.<sup>10</sup> La calidad de la muestra es fundamental para el adecuado proceso; sin embargo, es aceptable tener como máximo 1% de muestras inadecuadas, de 2012 a la fecha este porcentaje ha disminuido gradualmente hasta alcanzar 0.3% durante el primer semestre de 2018.

Cuadro 1. Comportamiento de los indicadores de tamiz metabólico neonatal 2012-2018

Indicador	2012	2013	2014	2015	2016 (Laboratorios SSA)	2016 (Servicios)	2017	2018*	IDEAL
% de muestras inadecuadas	5.1	6.5	5.8	3.5	3.6	2.7	1.3	0.3	<1 %
Oportunidad de toma	6.8	7.2	6.5	8.5	6.7	6.2	5.4	5.1	3-5 días
Oportunidad de envío	7.1	7.4	6.9	9.9	9.3	9.7	13.4	9.1	3 días
Oportunidad de notificación	10.0	17.2	22.6	22.5	54.4	12.3	2.7	1.3	3 días
Oportunidad diagnóstica	27.8	22.6	27.2	16.7	31.6	24.9	27.0	20.0	<20 días
Oportunidad terapéutica	38.5	43.2	53.1	51.9	77.5	42.3	47.2	19.3	<30 días
% de pruebas confirmatorias realizadas	23.8	28.3	60.5	57.6	48.3	65.6	89.7	86.0	100 %

Fuente: Registro de datos del Centro Nacional de Equidad de Género y Salud Reproductiva, SSA.  
\*Enero a Junio

-FASE ANALITICA: es responsabilidad del laboratorio que efectúa el análisis de las muestras de sangre seca colectadas en papel filtro, inicia con la llegada de muestras y termina con la emisión de los resultados.

A partir de 2016, se consiguió la contratación de servicios especializados e integrales de tamiz neonatal. De esta manera, el país se dividió en cuatro regiones, cuyas muestras pueden ser procesadas en 1 o máximo 4 laboratorios.

Con la contratación de servicios especializados e integrales y la reducción del número de

laboratorios encargados de la fase analítica, se consiguió mejorar el tiempo de emisión de resultados, que pasó de 54.4 días en 2016 (último año con laboratorios de la Secretaría de Salud) a un promedio de 1.3 días en el primer semestre de 2018.



-FASE POSTANALITICA: inicia con la búsqueda de los recién nacidos sospechosos notificados por el laboratorio, para realizar la toma y el procesamiento de pruebas confirmatorias, la emisión de resultados y termina con el inicio del tratamiento y seguimiento de los enfermos; esta fase es responsabilidad compartida de los servicios de salud estatales y el laboratorio adjudicado.

En la Secretaría de Salud el financiamiento del tamiz metabólico neonatal se obtiene con recursos de la Comisión Nacional de Protección en Salud (Seguro Popular) a través de la intervención 107 del Catálogo Universal de Servicios de Salud (CAUSES) para hipotiroidismo congénito y desde 2011, a través del Seguro Médico para una Nueva Generación (SMNG) – actualmente Seguro Médico Siglo XXI- se financia la hiperplasia suprarrenal congénita, fenilcetonuria, galactosemia, fibrosis quística y deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa.

(5) Todo recién nacido cuyo resultado de tamiz resulte sospechoso, deberá ser localizado en un plazo máximo de 5 días para efectuarle las pruebas confirmatorias correspondientes. La meta es que el 100% de los casos sospechosos cuenten con la confirmación diagnóstica de la enfermedad.

## ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO

Los errores innatos del metabolismo (EIM), también conocidos como trastornos o enfermedades metabólicas hereditarias, se caracterizan por alteraciones bioquímicas de origen genético que modifican la estructura o función de moléculas proteicas que intervienen en el metabolismo: el defecto estructural se expresa en la actividad de enzimas u otros compuestos que intervienen en procesos de transporte, síntesis, o degradación de sustancias químicas bloqueando el flujo de metabolitos o de otros productos. A esto se agrega, en algunos casos, la activación de vías alternas que intervienen en la producción de metabolitos que ordinariamente no se encuentran en el organismo. Se han identificado más de 2,000 enzimas y de ellas sólo se reconocen alrededor de 400 EIM (*Cuadro 1*) (6)

**Cuadro 1.** Errores innatos del metabolismo presentes en la infancia.

<b>Carbohidratos</b>	<b>Aminoácidos</b>	<b>Acidemias orgánicas</b>
Galactosemia	Orina con olor a jarabe de maple	Acidemia metilmalónica
Intolerancia a la fructosa	Homocistinuria	Acidemia metilmalónica con homocistinuria
Deficiencia de fructosa 1,6 difosfatasa	Hiper glucemia no cetósica	Acidemia propiónica
Ateoramiento de glucógeno tipos I-IV	Fenilcetonuria	Acidemia isovalérica
	Tirosinemia hereditaria	Deficiencia de la 3 metil-crotonil CoA carboxilasa
	Hiperornitinemia-hiperamonemia-homocitriluria	Deficiencia de holocarboxilasa sintetasa
	Intolerancia a la proteína lisínica	Deficiencia de biotinidasa
	Deficiencia de la metilentetrahidrofolato reductasa	Acidemia glutárica tipos I y II
	Deficiencia de piridoxina con convulsiones	Aciduria etilmalónica-adípica
		Acidemia 3-hidroxi-3 metilglutárica
		Deficiencia de 2 metilacetoacetyl-CoA tiolasa
		Aciduria mevalónica
		Aciduria piroglutámica
		Aciduria 3 hidroxibutírica
		Aciduria 3 metilglutaconica
		Deficiencia de deshidrogenasa de 2 metilbutiril CoA
		<b>Acidemias lácticas</b>
		Deficiencia de piruvato deshidrogenasa
		Deficiencia de piruvato carboxilasa
		Deficiencia de fosfoenol-piruvato carboxiquinasa
		Encefalomiopatías mitocondriales
<b>Ciclo de la urea</b>	<b>Oxidación de ácidos grasos</b>	
Deficiencia de carbamil-fosfato sintetasa	Deficiencia de deshidrogenasa de acil CoA de cadena corta	
Deficiencia de transcarbamilasa de ornitina	Deficiencia de deshidrogenasa de acil CoA de cadena media	
Citrulinemia	Deficiencia de deshidrogenasa de acil CoA de cadena muy larga	
Aciduria arginosuccinica	Deficiencia de deshidrogenasa de 3 hidroxiacil CoA de cadena larga	
Deficiencia de arginasa	Deficiencia de translocasa de carnitina-acil carnitina	
Deficiencia de la N acetil-glutamato sintetasa	Deficiencia de transportador de carnitina	
	Deficiencia de carnitina palmitoil transferasa II	
	Deficiencia de isobutiril CoA deshidrogenasa	
	<b>Lisosomales</b>	<b>Peroxisomales</b>
<b>Transporte</b>	Gangliosidosis tipo I	Zellweger
Fibrosis quística	Gaucher tipo II	Adrenoleucodistrofia neonatal
Ateoramiento de ácido siálico libre infantil	Niemann-Pick tipo A, B, C	Condrosplasia punctata rísmélica
Hartnup	Manosidosis	
	Fucosidosis	
	Farber	
	Kolman	
	Krabbe	
	Mucopolisacaridosis tipo VI, VII, II, IV	
	Deficiencia múltiple de sulfatasa	
	Sialidosis tipo II	
	<b>Otros</b>	
<b>Metabolismo de metales</b>	Hiperplasia suprarrenal congénita	
Menke	Glicoproteína deficiente de carbohidrato	
Deficiencia del cofactor de molibdeno	Aciduria orótica hereditaria	
Deficiencia de oxidasa de sulfito	Hipofosfatasa	
Hemocromatosis neonatal	Crigler-Najjar	
	Deficiencia de $\alpha_1$ antitripsina	
	Canavan	
	Deficiencia de sulfatasa esteroide	
	Senger	
	Smith-Lemli-Opitz	
	Lowe	

Las manifestaciones clínicas pueden consistir en: deterioro neurológico, hiperamonemia, acidosis metabólica, ictericia y disfunción hepática, o con datos sugestivos de una enfermedad por atesoramiento: olores anormales, dismorfia y anormalidades oculares o de apariencia peculiar.

En los seres humanos se conocen más de 5,000 enfermedades determinadas por un solo gen (por lo que se habla de trastornos monogénicos). La incidencia de trastornos monogénicos se estima en 1:1,000 nacidos vivos; de ellas es factible poder diagnosticar en la etapa neonatal 60% y antes del final de la adolescencia pueden reconocerse 90%. En una cuarta parte de éstas puede haber una malformación al nacimiento, y en 60% de estos casos están funcionalmente afectados varios elementos anatómicos, con predominio del sistema nervioso central, el sistema musculoesquelético y el ojo. Se calcula que en 70% de estos enfermos está afectada la capacidad reproductiva; 60% de ellos tienen una disminución en su esperanza de vida, en especial en las enfermedades autosómicas recesivas y aquéllas ligadas al cromosoma X. La mayoría de las alteraciones, que son compatibles con la vida más allá de la infancia, son causa de problemas psicosociales y limitan el acceso de los niños a la escuela. (7)

Por otra parte, más de 95% de los EIM se heredan en forma autosómica recesiva, lo que supone que después de un caso hay un riesgo de recurrencia de 25% en un embarazo ulterior. En los heterocigotos los portadores del gen son clínicamente sanos, a pesar de que puedan tener sólo el 50% de la actividad de la enzima involucrada en la enfermedad de su hijo, cuando ésta se compara con individuos normales; de tal manera que estos defectos son más frecuentes cuando hay consanguinidad. (8)

Hay tres grupos de niños en los que es posible hacer el diagnóstico en la etapa perinatal:

1. Los identificados en la población abierta por el tamiz neonatal ampliado en países en los que éste se hace de manera obligatoria, que además de la detección de hipotiroidismo congénito, puede detectar 40 EIM.
2. En aquellas familias que se saben portadoras por un caso confirmado de EIM, en la detección de heterocigotos y en el diagnóstico prenatal de fetos afectados.
3. En neonatos enfermos en los que se sospecha un EIM

### SOSPECHA DE EIM

Al nacer de término puede parecer niño activo y saludable. Sin embargo, en el curso de horas, días o semanas, pueden aparecer manifestaciones

poco específicas en cuanto a la causa de ellas pero que pueden dar lugar a un estado de choque en un neonato. En otros casos puede haber un declive gradual y progresivo en la condición clínica del niño, con deterioro ostensible de su salud. Sin embargo, hay casos en el que el deterioro físico puede ser súbito y de tal gravedad que el niño está en alto riesgo de fallecer.

Estas manifestaciones obligan al médico a plantear el diagnóstico diferencial de septicemia, enfermedad respiratoria, cardiaca, gastrointestinal o neurológica (*Cuadro 2*).

**Cuadro 2.** Manifestaciones clínicas comunes de errores innatos del metabolismo.

Respiratorias	Neurológicas	Gastrointestinales	Organomegalia
Apnea	Hipo/hipertonía	Vomito	Hígado
Dificultad respiratoria	Irritabilidad	Mala alimentación	Bazo
Taquipnea, hiperpnea	Letargo hasta coma	Diarrea	Corazón
	Succión débil	Ictericia	
	Convulsiones	Colestasis	

Se debe investigar la posible consanguinidad entre los padres, la procedencia de ellos de comunidades endogámicas, que la madre haya tenido abortos repetidos, la existencia de algún familiar con una EIM o de familiares con cuadro similar al de su hijo; también hermanos fallecidos en etapas tempranas de la vida por cuadros similares o inespecíficos, familiares de



primer grado con retraso psicomotor. Se debe tener presente que el síndrome de muerte súbita infantil puede ser la primera manifestación de un EIM.(9)

## HIPOTIROIDISMO CONGENITO

El hipotiroidismo congénito primario es una enfermedad endocrina que se presenta desde el nacimiento, como consecuencia de la deficiencia absoluta o relativa de hormonas tiroideas durante la etapa intrauterina o bien al momento del nacimiento. Ocasiona retraso mental/discapacidad intelectual y motriz severa, en los casos no tratados puede llevar a la muerte.

La introducción del tamiz neonatal ha permitido conocer con mayor exactitud la prevalencia mundial de HC, se reporta un caso por cada 3,000 recién nacido, con variación de la frecuencia por ubicación geográfica y poblacional.

En México, se estima que 1 de cada 1,900 recién nacidos/as presentan HC, esta frecuencia es extraordinariamente alta en relación a otros países. Independientemente de la causa del HC, el cuadro clínico es el mismo, al nacimiento menos del 5 % de los/as recién nacidos presentan signos y síntomas de hipotiroidismo, éstos se van haciendo evidentes en el transcurso de los primeros meses de vida.

Los niños y niñas con HC que no reciben tratamiento oportuno sufren diversos grados de retraso mental/discapacidad intelectual, retraso del crecimiento y desarrollo que limita su inclusión en la sociedad y en la vida productiva. El diagnóstico temprano y tratamiento oportuno limita el daño y gravedad de la discapacidad, por estas razones se ha considerado al HC como una urgencia pediátrica que debe diagnosticarse y tratarse lo más pronto posible antes de los 15 días de vida extrauterina.

El hipotiroidismo congénito de acuerdo a su origen se clasifica en:

- Hipotiroidismo congénito primario. Es la insuficiencia para la síntesis de hormonas tiroideas por alteración primaria de la glándula tiroides, con un eje hipotálamo-hipófisis íntegro y constituye la mayoría de los casos de HC.
- Hipotiroidismo congénito secundario (deficiencia a nivel hipofisiario).
- Hipotiroidismo congénito terciario (deficiencia de estimulación por TSH, por problema a nivel hipotalámico, con una glándula tiroides estructural y funcionalmente íntegra).

El hipotiroidismo primario puede ser de dos tipos:

- Permanente por disgenesia tiroidea (agenesia, hipoplasia y ectopia) o por alteración bioquímica (dishormogénesis )
- Transitorio (iatrogenia, deficiencia de yodo)

Causas de hipotiroidismo congénito primario permanente

- Agenesia, es la ausencia de tejido tiroideo funcional, es la más frecuente se presenta en el 40% de los casos.
- Hipoplasia, es un deficiente desarrollo de la glándula tiroides, el tejido existente es pequeño llamado “nódulo tiroideo”.
- Ectopia, el tejido tiroideo funcional de localización extra cervical, se asocia con hipoplasia, la más frecuente es el “nódulo sublingual”, el 50-60 % de HCP se deben a esta alteración.
- Dishormogénesis: Existe tejido tiroideo, presenta defecto parcial o total en los procesos bioquímicos de síntesis y secreción de hormonas tiroideas. Se presenta en el 5 % de los casos.

Se ha observado una mayor frecuencia del HC en el sexo femenino, aún no se conoce la causa, sin embargo, se señala una posible mayor susceptibilidad del sexo femenino para el HC o la mayor sobrevivencia intrauterina de los fetos femeninos afectados comparada con los masculinos.

En el momento del nacimiento los casos con HC son aparentemente sanos, no presentan datos clínicos, se reporta que sólo en el 5% de ellos se manifiestan. En una revisión realizada en el Programa Nacional, los datos clínicos más frecuentemente observados en el momento del diagnóstico fueron: Hernia umbilical (43 %), ictericia (41 %), estreñimiento (36 %), fontanela posterior amplia (33 %) y macroglosia (29 %).

#### CONFIRMACION DE HC

1. Perfil Tiroideo, por punción venosa, tomar una muestra de 4 ml de sangre (2 ml de suero), se determina tirotropina (TSH), tiroxina total (T4t) y tiroxina libre (T4L). Se trata de un caso de HC cuando los resultados indican: TSH mayor de 4.0  $\mu$ U/ml, Tiroxina libre (T4l) menor de 0.8 ng/dl, Tiroxina total (T4t) menor de 4  $\mu$ g/dl.
2. Ultrasonido Tiroideo y/o Gammagrafía de tiroides con Tecnecio-99, una vez confirmado el caso por el perfil tiroideo, se realiza para conocer la ubicación y cantidad de tejido tiroideo. La determinación de Tiroglobulina puede sustituir el gamagrama, si se analiza junto con la determinación de T3.
3. Determinación de edad ósea, son estudios complementarios que deben realizar mediante radiografía antero posterior de rodilla en recién nacidos/as y posteriormente en radiografía antero posterior de la mano no dominante (la edad ósea retrasada es un dato de HC que indica el grado de deficiencia de las hormonas tiroideas transplacentario).

Cuando los estudios confirmatorios resultan negativos, se trata de un caso falso positivo del proceso de tamizaje, el niño o niña se refiere a la unidad de salud primaria para continuar con el control de su nutrición, crecimiento y desarrollo.

Los recién nacidos/as que cursan con alguna enfermedad o característica especial son los únicos casos en que se debe tomar una segunda o incluso tercera muestra de tamiz:

- Recién nacidos de bajo peso al nacimiento, menor de 2000gr. (realizar segunda toma entre la segunda y tercera semana de vida).
- Recién nacido prematuro, menor de 34SDG (realizar segunda toma entre la segunda y tercera semana de vida).
- Recién nacido gravemente enfermo (realizar cuando presente mejoría o se encuentre estable).
- Recién nacidos que han recibido transfusión de concentrado eritrocitario o sangre o exanguino-transfusión (realizar a los 7 y 30 días posterior a la transfusión). En aquellos con riesgo de defunción se retamizan 72 hrs. posteriores a la transfusión.
- Recién nacidos con síndrome de Down u otros síndromes genéticos (entre la segunda y tercera semana de vida). Si existen datos de hipotiroidismo congénito, se debe realizar perfil tiroideo.

Recién nacidos que presenten dos o más situaciones de las citadas anteriormente, se deben retamizar entre la segunda y tercera semana de vida.

#### HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGENITA

La hiperplasia suprarrenal congénita corresponde a un grupo de enfermedades de origen genético, congénito y heredable del metabolismo de los esteroides suprarrenales que afecta de manera primordial a los/las recién nacidos/as, quienes manifiestan serias alteraciones

hormonales que ponen en riesgo su vida, su integridad física y psicológica, ya que es la primera causa de trastorno en la diferenciación de genitales a nivel mundial.

El término hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) se refiere a un grupo de enfermedades autosómicas recesivas en las que se encuentra alterada la síntesis de cortisol, mismas que son debidas a deficiencias en cualquiera de las enzimas que intervienen en su síntesis.

Las variedades clínicas de hiperplasia suprarrenal congénita se clasifican en formas clásicas, habitualmente las más severas, y en formas no clásicas, que son generalmente leves y de inicio tardío las cuales se evidencian generalmente en la etapa escolar y en la adolescencia.

A su vez las formas clásicas se subdividen en clásica variedad perdedora de sal y clásica variedad no perdedora de sal o virilizante simple.

La variedad más frecuente en la etapa neonatal, es la forma clásica perdedora de sal.

Los estudios genéticos y clínicos han demostrado la existencia de formas graves y moderadas, en función del grado de afectación enzimática. En las formas graves o clásicas el déficit es completo e inician sus manifestaciones en la etapa fetal. En las formas moderadas o no clásicas el déficit es parcial y se manifiestan clínicamente en la infancia y en la adolescencia, e incluso pueden pasar inadvertidas hasta la edad adulta.

La forma clásica representa los casos más severos de este déficit, asociándose aproximadamente en el 75% a pérdida de sal y ocasionando así una crisis suprarrenal en el/la recién nacido/a debido a esta pérdida.

El diagnóstico clínico de la forma clásica es particularmente difícil en varones, en quienes la virilización puede ser poco evidente en el período neonatal. Por otra parte, en recién nacidos de sexo femenino que presentan grados severos de virilización se corre el riesgo de una asignación

errónea del sexo, con todos los problemas médicos, familiares, sociales y legales que esta situación conlleva.

La sospecha diagnóstica de la enfermedad se puede hacer mediante una detallada exploración clínica, sin embargo, sólo alrededor de 50 a 60% de los casos con las variedades más graves, presentan signos patognomónicos. El 100% de los casos requerirán confirmación diagnóstica mediante técnicas de laboratorio.

La experiencia de estudios multinacionales basados en el tamiz neonatal de HSC realizados en Francia, Italia, Japón, Nueva Zelanda, Escocia y Estados Unidos; estima que la incidencia de la forma clásica de HSC es de 1: 14,199 nacidos vivos, la incidencia de la variante perdedora de sal es de 1:18,850 y la de la forma virilizante simple de 1:57,543. Evidenciando que la variante perdedora de sal es 3 veces más frecuente que la forma virilizante simple.

Las manifestaciones clínicas de la HSC son una consecuencia de deficiencias en cualquiera de las enzimas que intervienen en la transformación del colesterol a cortisol.

El déficit de cortisol consecuente incrementa la producción de hormona adrenocorticotropa (ACTH) y secundariamente, se produce una hiperestimulación de la corteza adrenal, aumentando el tamaño de las glándulas suprarrenales (hiperplasia) y provocando un incremento en la producción de precursores de los esteroides previos al bloqueo enzimático.

Existen cinco enzimas implicadas en la patogénesis de la HSC:

- STAR (steroidogenic acute regulatory protein): proteína esencial para el transporte del colesterol al interior de la mitocondria y su posterior transformación en pregnenolona.
- 17 alfa hidroxilasa (17 $\alpha$ -OH).
- 3 beta hidroxisteroide deshidrogenasa (3 $\beta$ -HSD).

- 21 hidroxilasa (21-OH).
- 11 beta hidroxilasa (11 $\beta$ -OH).
- El déficit de 21-OH es la forma más frecuente, causando entre el 90 y el 95% de los casos de HSC.

La sospecha diagnóstica de la HSC por déficit de 21-hidroxilasa se establece por los signos clínicos y por la prueba de tamiz neonatal, confirmándose mediante pruebas de laboratorio que utilizan otras técnicas analíticas y genéticas como la Espectrometría de Masas en Tándem, Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución y la Biología Molecular.

#### Diagnóstico Clínico

Se realiza por la presencia de signos y síntomas resultantes de la deficiencia enzimática.

Fenotípicamente se pueden agrupar en las siguientes variedades:

1. Clásica perdedora de sal
2. Clásica no perdedora de sal o virilizante simple
3. Forma no clásica o de presentación tardía

#### 1. Variedad Clásica perdedora de sal

Representa la forma más severa de presentación, y la más frecuente entre las variedades clásicas. Esta deficiencia se presenta desde el primer trimestre de vida intrauterina, cuando se lleva a cabo la diferenciación sexual normal. En caso de que el producto afectado tenga un sexo cromosómico XX, el hiperandrogenismo a nivel genital puede ocasionar diversos grados de virilización que van desde fusión de labios menores, escrotalización de labios mayores y clitoromegalia hasta un aspecto de los genitales externos, indistinguible de un varón, pero sin gónadas palpables; lo cual tiene relación directa con la severidad del defecto. Si el sujeto

afectado es de sexo cromosómico XY, la diferenciación genital se presenta normalmente, aunque el hiperandrogenismo causa un aumento moderado a severo del volumen peneano y disminución del volumen testicular.

El hipocortisolismo puede traducirse en hipoglucemia, hipotensión, diarrea y vómito, presentes a partir de la segunda a tercera semana de vida.

La deficiencia de aldosterona, característica de la variedad perdedora de sal; lleva a deshidratación, hiponatremia, hiperkalemia y acidosis metabólica, tales alteraciones pueden causar crisis convulsivas al paciente.

Las manifestaciones agudas de hipocortisolismo con o sin hipoaldosteronismo, se denominan en conjunto crisis de insuficiencia adrenal, la cual requiere tratamiento hospitalario de urgencia y cuyo diagnóstico inoportuno pone en riesgo la vida del recién nacido.

## 2. Variedad no perdedora de sal o virilizante simple

En estos casos, existe una deficiencia parcial en la actividad de la enzima 21-hidroxilasa, lo cual permite una suficiente producción de cortisol y mineralocorticoides, lo cual evita la pérdida salina. La alteración en la diferenciación genital externa puede verse afectada en igual forma que en la variedad perdedora de sal.

Se manifiesta en el periodo neonatal en las niñas como trastorno en la diferenciación de genitales sin pérdida salina. Constituye la causa más frecuente de trastorno en la diferenciación de genitales en la mujer: caracterizada por clitoromegalia acompañada o no de fusión postero-anterior

de labios menores y labios mayores rugosos, pigmentados y con fusión postero-anterior; los genitales internos son normales.



En cuanto al varón, el aspecto suele ser normal en el momento del nacimiento, pero hay una desproporción genital a expensas de aumento del volumen peneano y disminución del volumen testicular que se hace evidente con el progreso de la edad, pudiendo pasar desapercibido hasta que el paciente presenta datos de pubertad precoz periférica, particularmente la aparición de vello púbico.

En ambos sexos, se acelera la progresión de la edad ósea, causando inicialmente talla alta y edad ósea acelerada, más secundario a la fusión epifisiaria precoz, se observa una talla baja en los adultos.

Teniendo en cuenta que una de las formas más frecuentes de presentación de la variedad clásica de HSC es la virilización de genitales externos femeninos y que el grado de virilización de los genitales es variable, es importante reconocer y clasificar este grado de masculinización.

### 3. Forma no clásica o de presentación tardía

La deficiencia enzimática es parcial, suficiente para que la vía gluco y mineralocorticoide no se vea afectada en la etapa intrauterina y en los primeros años de vida. Cursa con virilización postnatal, habitualmente después de los 6 años de edad o en la adolescencia, y no presenta pérdida salina. Los niños afectados antes de los 9 años de edad presentan pubertad precoz periférica, caracterizada por aumento del volumen del pene, sin aumento del volumen testicular, aceleración de la velocidad de crecimiento, pubarca prematura, voz grave y aumento de la masa muscular.

Pueden manifestar también pubertad precoz dependiente de gonadotropinas (con maduración testicular) que resulta de la exposición crónica a niveles elevados de andrógenos. Posteriormente se manifiestan acné severo y/o infertilidad. En las mujeres se presentan diversos grados de virilización. (pubarca prematura, acné, hirsutismo, clitoromegalia, cambios de voz, incremento

de la masa muscular) y alteraciones menstruales, particularmente oligomenorrea o incluso amenorrea primaria. Puede asimismo manifestarse antes de la edad de 8 años pubertad precoz dependiente de gonadotropinas (con maduración ovárica). El cuadro clínico en la adolescencia y en la edad adulta puede ser indistinguible del síndrome de ovarios poliquísticos y se requiere hacer diagnóstico diferencial ya que el manejo es diferente.

Ante la presencia de un caso sospechoso, probable y/ o presencia de datos clínicos sugestivos de sobreproducción androgénica (virilización, ambigüedad de genitales); el/la paciente debe ser referido inmediatamente a tercer nivel de atención para las pruebas confirmatorias: la determinación plasmática de niveles de 17-hidroxiprogesterona, testosterona y ACTH en plasma.

#### GALACTOSEMIA

La galactosemia clásica es un error del metabolismo clínicamente heterogéneo, autosómico recesivo causado por deficiencia parcial o total de la actividad enzimática de galactosa-1-fosfatouridiltransferasa (GALT). Su frecuencia en la población caucásica es de 1:40 000 recién nacidos vivos. La mayoría de los/las pacientes inician con síntomas en el periodo neonatal, después de la ingesta de leche materna, la cual es rica en galactosa. El cuadro clínico se caracteriza por presentar rechazo al alimento, letargia, hipotonía, hepatomegalia con o sin falla hepática, ictericia, disfunción renal tubular, sepsis y catarata<sup>1</sup>. A pesar de su curso potencialmente letal, dicho síndrome hepatotóxico neonatal puede ser prevenido con su diagnóstico temprano y restricción dietética de la galactosa.

La galactosemia clásica se describió inicialmente por von Reuss en 1908, quien publicó un artículo llamado 'Sugar excretion in Infancy' y refirió un caso que tras la ingestión de leche materna, aparecieron hepatoesplenomegalia y 'galactosuria'. Observó que, retirando la leche de la dieta, disminuía la cantidad de galactosuria, sin embargo, este paciente falleció por las

complicaciones que presentó. Así fue como por primera vez se dio a conocer un caso de galactosemia clásica y daño hepático severo en la infancia.

La incidencia se estima en dos casos por cada 100,000 recién nacidos vivos, con una letalidad neonatal que puede llegar hasta el 20%. Se desconoce la frecuencia de presentación de galactosemia clásica en la población mexicana.

Las manifestaciones tardías de la galactosemia clásica se han relacionado con la producción endógena de galactosa por lo que no siempre hay una correlación con la severidad del cuadro en etapa neonatal o con el inicio oportuno del tratamiento de cada paciente. Se ha demostrado que los pacientes pueden presentar alteraciones del sistema nervioso central como disminución de habilidades cognitivas (atención, memoria, razonamiento y solución de problemas), dispraxia verbal y pobre vocabulario. Así como otras alteraciones en la adolescencia como problemas de coordinación, marcha y equilibrio.

Las adolescentes pueden presentar un cuadro de insuficiencia ovárica adquirida sin hiperandrogenismo, compartiendo en común un retraso de la maduración sexual, que puede ser incompleta o progresar lentamente durante la pubertad, con amenorrea primaria o secundaria.

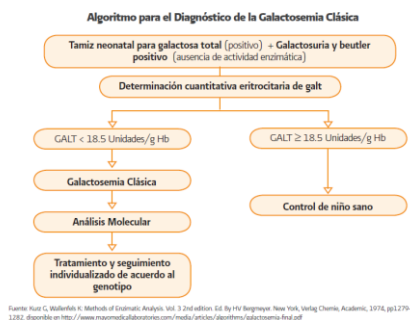
El tamiz neonatal se realiza cuantificando galactosa total en sangre total en papel filtro. Si ésta es positiva, se solicita una cromatografía de azúcares y prueba de Beutler. Si éstos son positivos, se confirma el estudio.

La prueba de Beutler es un análisis cualitativo de la actividad de la enzima galactosa 1-fosfato uridiltransferasa eritrocitaria por medio de fluorescencia. Consiste en tomar una muestra de sangre en papel filtro, la cual será incubada con sustrato y cofactores y posteriormente visualizada con luz ultravioleta; la presencia o ausencia de un halo fluorescente alrededor de la muestra determina la presencia o ausencia de la actividad enzimática. Un resultado “positivo”

indica ausencia de actividad enzimática (es decir, es positivo para galactosemia clásica), mientras que un reporte “negativo” indica presencia de actividad enzimática (es decir, es negativo para galactosemia clásica).

### Diagnóstico confirmatorio

- Concentración de galactosa-1-fosfato eritrocitario: el metabolismo de este precursor se encuentra bloqueado en la vía de GALT. Su concentración en pacientes afectados excede los 2 mg/dL. También es una metodología útil para la monitorización de los pacientes y su apego a la dieta a largo plazo.
- El estándar de oro para el diagnóstico confirmatorio de la galactosemia clásica es la determinación cuantitativa de la actividad de la galactosa-1-P-uridiltransferasa en eritrocitos. Esta prueba también es útil para identificar las variantes con actividad enzimática residual. El resultado de la actividad de GALT no depende de la ingesta o restricción dietética de galactosa, sin embargo, puede verse modificada tras la transfusión de sangre total o de concentrado eritrocitario, por lo que es necesaria la recolección de las muestras previa al inicio de ésta.
- El estudio molecular identifica las mutaciones severas y las variantes relacionadas con actividad enzimática residual. Esta estrategia permite determinar el tratamiento a seguir así como brindar asesoramiento genético de certeza a las familias al proveer información sobre la naturaleza, mecanismo de herencia y riesgo de recurrencia del padecimiento.



## HIPERFENILALANINEMIAS

Las hiperfenilalaninemias, son un grupo heterogéneo de enfermedades del metabolismo del aminoácido fenilalanina (FEN), que pueden deberse a distintas deficiencias enzimáticas o del cofactor tetrahidrobiopterina (BH4). A este grupo pertenece la fenilcetonuria clásica, que es hereditaria, ocasiona retraso mental /discapacidad intelectual y es considerada la forma más severa de las hiperfenilalaninemias.

La fenilalanina es un aminoácido indispensable que se obtiene de las proteínas de la dieta. La fenilalanina que no es utilizada para la síntesis de proteínas, se transforma en tirosina (TIR) por acción de la enzima fenilalanina hidroxilasa (PHA). En lactantes afectados por un bloqueo en esta reacción, debido a una actividad deficiente de la enzima causa incremento en las cifras plasmáticas de fenilalanina, el exceso de ésta es metabolizado por vías alternas originando fenilacetonas (fenilpiruvato y fenilacetato) que se excretan por orina y dan origen a la fenilcetonuria.

El déficit de la fenilalanina hidroxilasa (98% de los casos) o de su cofactor tetrahidrobiopterina, causa acumulación de fenilalanina en los líquidos corporales y del sistema nervioso central, ocasionando desmielinización que resulta en retraso mental / discapacidad intelectual grave e irreversible.

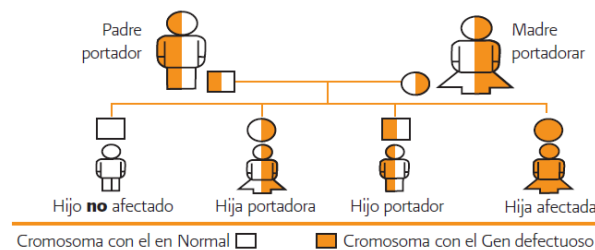
La fenilcetonuria (FCU) es una enfermedad progresiva y severa, de transmisión autosómica recesiva cuya incidencia global es de 1:10,000-20,000 recién nacidos vivos (RNV). En México no se conoce con exactitud la incidencia, sin embargo, hay publicaciones que la estiman entre 1:20,000 – 1:70,000 RNV.

Las hiperfenilalaninemias que ocurren en más del 98% de los casos se producen por el déficit o ausencia de la enzima fenilalanina hidroxilasa que cataliza la reacción de fenilalanina en tirosina.

El 1-2% de las hiperfenilalaninemias son debidas a un defecto en el sistema cofactor de esta enzima, siendo el más frecuente el déficit de dihidropterina reductasa. El gen de dihidropterina reductasa, que es la enzima que recicla la tetrahydrobiopterina (BH4) se encuentra localizado en 4p15.1-p16.

La fenilcetonuria clásica es una enfermedad progresiva y severa, que se hereda en forma autosómica recesiva, está asociada a mutaciones en el cromosoma 12q22-q24.1 que codifica la fenilalanina hidroxilasa . El gen normal controla la síntesis de la enzima hepática fenilalanina hidroxilasa (PAH), la cual hidroxila la fenilalanina en tirosina en presencia del cofactor natural tetrahydrobiopterina (BH4). Cuando el gen está alterado o mutado (se han descrito más de 528 mutaciones), la actividad de la enzima se ve reducida o ausente por lo que la reacción no se procesa adecuadamente. La severidad de la enfermedad dependerá del tipo y posición de la mutación.

La fenilcetonuria por su mecanismo de transmisión hereditaria, se adquiere solamente si se hereda un alelo mutado de cada padre, los cuales son portadores asintomáticos.



La acumulación de fenilalanina y algunos metabolitos derivados ocasiona en los pacientes que no reciben tratamiento, daño cerebral posnatal y encefalopatía progresiva con el consiguiente retraso mental / discapacidad intelectual, lo que ocasiona grandes problemas al individuo, su familia y la sociedad. El inicio de tratamiento, antes del mes de edad, previene el retraso mental / discapacidad intelectual.

Las hiperfenilalaninemias se clasifican actualmente en:

1. Fenilcetonuria Clásica

Fenilalanina en sangre  $>20\text{mg/dL}$  ( $>1200\ \mu\text{mol/L}$ )

Tirosina  $=< 2\text{mg/dL}$

Fenilcetonas en orina

Actividad de fenilalanina hidroxilasa  $<1\%$

2. Fenilcetonuria Leve/Moderada

Fenilalanina en sangre  $6 - 20\text{mg/dL}$  ( $360-1200\ \mu\text{mol/L}$ )

Tirosina normal

Actividad de fenilalanina hidroxilasa  $3-50\%$

3. Hiperfenilalaninemia No Fenilcetonuria

Fenilalanina en sangre  $2-6\text{mg/dL}$  ( $120 - 360\ \mu\text{mol/L}$ )

4. Hiperfenilalaninemia transitoria debido a:

a. Prematuridad

b. Iatrogenia (sobrealimentación con aminoácidos NPT)

c. Enfermedad hepática neonatal

d. Hiperfenilalaninemia materna

5. Deficiencia de Tetrahydrobiopterina (BH4)

6. Fenilcetonuria sensible a Tetrahydrobiopterina (BH4)

Se debe realizar el tamiz neonatal idealmente a todo recién nacido sano con alimentación enteral exclusiva una vez que ya haya ingerido 16 a 24 tomas de leche materna y/o fórmula infantil para que pueda detectarse la elevación de fenilalanina en sangre a través de la tarjeta de Guthrie.

Las técnicas disponibles para la detección por tamiz neonatal de la FEN incluyen:

- Fluoroimmunoensayo
- Espectrometría de Masas en Tándem

Todos los pacientes con resultados sospechosos positivos de tamiz neonatal para hiperfenilalaninemias deben ser localizados y enviados en las siguientes 24-48 horas a consulta al centro regional especializado para:

1. Valoración por pediatra con conocimientos y experiencia en hiperfenilalaninemias
2. Realización de las pruebas confirmatorias según los procedimientos establecidos.

Las técnicas de confirmación diagnóstica disponibles incluyen:

1. Cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC)
2. Cromatografía de Líquidos de Ultra desempeño
3. Cromatografía de Líquidos de Ultra desempeño acoplada a Espectrometría de Masas en Tándem.

Debe considerarse la hospitalización de los casos probables para la confirmación diagnóstica e inicio de tratamiento, ya que éste requiere de medición diaria de las concentraciones de FEN en sangre, para el manejo dietético dinámico.

Para la confirmación diagnóstica se requiere:

1. Cuantificación en sangre de fenilalanina y tirosina

Fenilalanina >2mg/dL (120µmol/L)= Anormal

Tirosina < 0.5-2mg/dL = Anormal

**Tabla 1. Valores de Referencia**

Fenilalanina		Tirosina	
Prematuro	98 a 213 µmol/L	Prematuro	147 a 420 µmol/L
0 – 1 mes	38 a 113 µmol/L	0 – 1 mes	55 a 147 µmol/L
1 – 24 meses	31 a 75 µmol/L	1 – 24 meses	22 a 108 µmol/L
2 – 18 años	26 a 91 µmol/L	2 – 18 años	24 a 15 µmol/L
Adultos	35 a 85 µmol/L	Adultos	34 a 112 µmol/L
<b>Fórmula de Conversión</b> mg/dL = Resultado en µmol/L x 0.0165 µmol/L = Resultado en mg/dl x 60.6		<b>Fórmula de Conversión</b> mg/dL = Resultado en µmol/L x 0.0181 µmol/L = Resultado en mg/dl x 55.6	

Fuente: Valores de referencia vigentes en Clínica Mayo



## 2. Relación Fenilalanina/Tirosina >2

En familias con antecedentes de hiperfenilalaninemia, se deberá vigilar a el/la recién nacido/a y realizar de manera temprana las pruebas confirmatorias (72hr. de vida.)

La medición de metabolitos de fenilalanina (ácido fenilpirúvico, fenilacético e hidroxifenilpiruvato) no tienen aplicación práctica.

Las manifestaciones clínicas están ausentes al nacimiento, se desarrollan progresivamente en forma sutil con la elevación constante de fenilalanina y son las siguientes:

Tabla 2. Manifestaciones clínicas

Fenilcetonuria Clásica	Hiperfenilalaninemia Moderada
Retardo mental y motor grave 100%	Déficit de atención 25%
Crisis convulsivas 25%	Dificultad de aprendizaje 30%
Autismo	Alteraciones del sueño
Alteraciones del EEG 70-95%	Alteraciones del EEG
Microcefalia	Alteraciones neuropsicológicas menores
Hipertonía	
Irritabilidad	
Vómito	
Disminución reflejos estiramiento muscular	
Eczema 30%	
Rash	
Piel seca	
Hipopigmentación (1-2 tonos menos que hermanos)	
Hiperactividad	
Rasgos psicóticos	
Olor a "ratón", "rancio", "paja mojada" o a "guardado"	

En el primer año, si no reciben tratamiento adecuado pueden perder hasta 50% del coeficiente intelectual.

### TOMA DE LA MUESTRA

La toma de muestra de talón, se debe tomar entre las 72 horas del nacimiento y hasta los 5 días de vida.

Desde que se iniciaron los primeros estudios para fenilcetonuria e hipotiroidismo congénito, se ha utilizado la "tarjeta de Guthrie" o papel filtro específico como medio para transportar muestras de sangre (gotas), muestras obtenidas por la punción del talón del neonato a los dos o tres días de vida, ésta forma de la toma de muestra hoy en día es vigente en los países desarrollados, en los cuales se ha logrado la concientización y sensibilización de los padres para que acudan a realizar la prueba.

Es importante señalar que la muestra de sangre debe tomarse de talón entre el tercer y quinto día de vida, con la finalidad de identificar diferentes metabolitos presentes en enfermedades congénitas del metabolismo. Las muestras tomadas de cordón umbilical no deberán realizarse,

ya que solo permiten identificar al hipotiroidismo congénito, eliminando la oportunidad de identificar otras enfermedades.

## MATERIAL

- Algodón
- Alcohol
- Lanceta estéril específica para la toma de tamiz neonatal (totalmente prohibido realizar la punción con agujas u otra lanceta o instrumento punzocortante no específico para tamiz neonatal)
- Papel filtro específico
- Ficha de identificación

PAPEL FILTRO: Existen varios tipos de papel filtro disponibles en el mundo y acreditados por los organismos internacionales para la toma del tamiz neonatal, por lo que su elección está sujeta a los trámites

administrativos vigentes en relación a la importación del producto y su distribución en nuestro país.

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

FICHA DE IDENTIFICACION: Cada etapa de un Programa de Tamiz Neonatal requiere de una serie de datos necesarios e indispensables para llevar acabo cada función, por lo cual es fundamental llenar los formatos correspondientes como es la ficha de identificación, que se debe

llenar con letra de molde clara y no utilizar máquina de escribir. La ficha de identificación tiene original y copia, y sólo se envía la copia al laboratorio correspondiente. Es obligatorio verificar y anotar todos los datos que se solicitan en la ficha de identificación.

## TECNICA

- Inmovilizar el pie, hacer dos líneas imaginarias, una que va de la mitad del primer dedo hacia el talón y la otra que va del pliegue interdigital del cuarto o quinto dedo hacia el talón. Las áreas externas de la línea es una zona con numerosos capilares que aporta buena cantidad de sangre, además se evita lesionar el hueso calcáneo.
- Limpiar el área a puncionar con algodón impregnado de alcohol, dejar evaporar el exceso. No utilizar antiséptico yodado.
- Introducir la punta de la lanceta con un sólo movimiento rápido y seguro en dirección casi perpendicular a la superficie del pie.
- Las gotas de sangre deben ser grandes, que llenen el círculo completo y que impregnen la cara posterior de la tarjeta de papel filtro.
- Poner la superficie del papel filtro en contacto con la gota de sangre hasta llenar los círculos de la tarjeta. Cuidar que el papel filtro no toque la piel del niño o niña.
- Esperar una nueva gota, poner en contacto nuevamente el papel filtro con la gota de sangre para llenar todos los círculos de la tarjeta.
- Al terminar la toma de la muestra, levantar el pie del niño o niña por arriba del nivel del corazón y presionar el área de la punción con un algodón limpio y seco.
- Dejar secar la muestra en papel filtro por 3 horas a temperatura ambiente en posición horizontal y nunca cercana a una fuente directa de calor, ni secarla por otros medios físicos.
- No tocar los círculos que contienen las gotas de sangre.

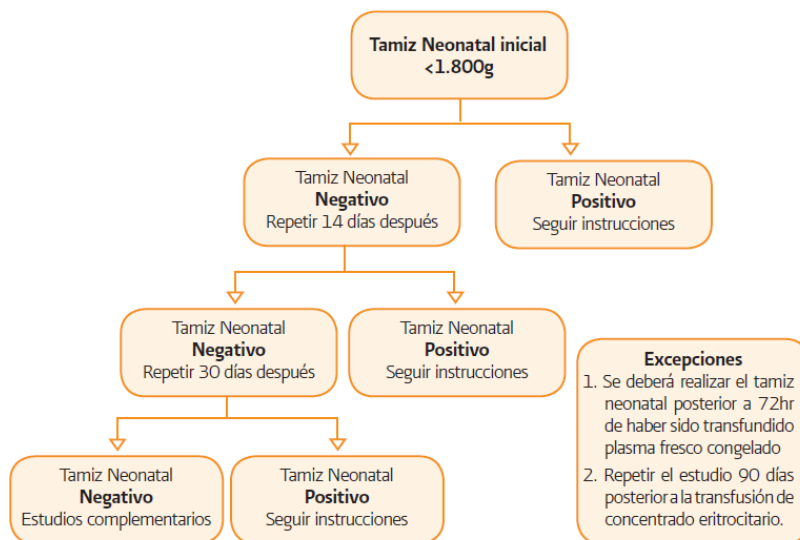
- Guardar la muestra en papel filtro con la ficha de identificación en un sobre y almacenarla en un lugar fresco o en el refrigerador envuelta en papel dentro de una bolsa de plástico con un sobre de desecante hasta que sean enviadas al laboratorio.

## COMENTARIOS

- No tomar la sangre en tubos capilares, (por que se forman coágulos microscópicos y se puede raspar la superficie del papel).
- Para evitar hemólisis y la mezcla con líquido intersticial, no exprimir el área vecina.
- Para obtener mayor afluencia de sangre colocar el pie por debajo del nivel del corazón y frotar la pierna.
- Evitar que el papel filtro se moje con alguna sustancia, si esto sucediera ésta es una muestra inadecuada.
- Las muestras secas son estables a temperatura ambiente (20 a 25° C) por una semana, se recomienda almacenarlas en refrigeración (2 a 8 °C), la estabilidad a esta temperatura es de 30 días, evitar que las muestras se humedezcan o mojen.

### Tamiz neonatal en pacientes prematuros

Tamiz Neonatal en los prematuros de <1.800g.



Fuente: American College of Medical Genetics, 2006.

## 2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El objetivo de los programas nacionales de tamizaje metabólico neonatal (TMN) es la detección de enfermedades metabólicas congénitas antes de su manifestación clínica, lo que permite iniciar un tratamiento oportuno y mejorar su pronóstico.

Antes de la existencia de los programas de TMN, la incidencia de HC se estimaba en 1:7,000-10,000 RN vivos, que se incrementó rápidamente a 1/3,000-4,000 RN una vez implementados dichos programas. En el 2010, la incidencia global de HC se estimaba en 1/3,500 RN, con variaciones étnicas y geográficas, mayor en población hispana y menor en raza negra, con una relación 2:1 en mujeres.

La incidencia de HC reportada en México desde 1:1,900 RN, considerablemente mayor que la incidencia mundial.

En México, el tamiz neonatal para la detección de hipotiroidismo congénito es obligatoria por ley para todos los centros de atención materno infantil y se debe realizar a todos los niños que nazcan en territorio mexicano.

En la actualidad las Reglas de Operación 2018 cubren la detección, diagnóstico, confirmación y tratamiento de cinco enfermedades: hiperplasia congénita de glándulas suprarrenales, galactosemia, fenilcetonuria, fibrosis quística y deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa. En el caso del hipotiroidismo congénito, la fuente de financiamiento se encuentra inmersa en el Catálogo Universal de Servicios de Salud, CAUSES 2018.

Todo recién nacido cuyo resultado de tamiz resulte sospechoso, deberá ser localizado en un plazo máximo de 5 días para efectuarle las pruebas confirmatorias correspondientes. La meta es que el 100% de los casos sospechosos cuenten con la confirmación diagnóstica de la enfermedad.

Se pretende conocer la frecuencia de los resultados alterados de tamiz metabólico así como las alteraciones más comúnmente encontradas en nuestra población, y si existe relación con factores maternos o neonatales, parece crucial tener conocimiento de esto para poder orientar diagnósticos tempranos y tratamiento oportunos para lograr disminución de discapacidades secundaria a errores innatos del metabolismo, que se reflejaran en mejores condiciones de vida de los niños y de sus familias y de la comunidad.

*¿Cuáles son las alteraciones más frecuentemente encontradas en los tamices metabólicos neonatales que se realizaron en el Hospital Enrique Cabrera en el año 2018 y si existen factores maternos o neonatales asociado?*

### 3. JUSTIFICACION

El impacto del tamiz metabólico recae en la reducción de los costos multifactoriales de la discapacidad y gastos que genera en las familias y en los servicios de salud los conceptos por estancia hospitalaria, atención de las secuelas y la rehabilitación; coadyuvando también de forma directa en la disminución de la morbilidad y la mortalidad neonatal de nuestro país.

En México, los EIMs han sido poco estudiados y prácticamente se desconoce su frecuencia, se han descrito más de 600 EIM.

Es por tanto importante conocer su frecuencia en cada unidad hospitalaria por lo que el objetivo del presente estudio fue identificar la frecuencia en el hospital Enrique Cabrera de los errores innatos del metabolismo y su relación con el género, edad gestacional, peso y la edad al momento de la toma de la muestra para la realización del tamiz metabólico y los factores maternos como edad materna y antecedentes de enfermedades metabólicas ya que en nuestro medio no se cuenta con estudios que muestre esta relación por lo que parece crucial tener conocimiento de esto para poder orientar diagnósticos tempranos y tratamiento oportunos en

pacientes con factores de riesgo relacionados para lograr disminución de discapacidades secundaria a errores innatos del metabolismo, que se reflejaran en mejores condiciones de vida de los niños y de sus familias y de la comunidad.

## 5. HIPOTESIS

Al ser un estudio descriptivo y transversal no se requiere de una hipótesis de trabajo.

## 6. OBJETIVO GENERAL

Determinar número de tamices metabólicos neonatales realizados en el Hospital Enrique Cabrera y la frecuencia de enfermedades detectadas, así como la relación con factores maternos o neonatales para el desarrollo de estas.

### 6.1 OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Analizar la frecuencia de tamiz metabólicos alterados realizados
- Identificar la alteración más común de tamiz metabólico
- Conocer el porcentaje de casos sospechosos que fueron confirmados.
- Determinar la edad materna con relación a alteraciones en el tamiz metabólico
- Determinar la relación de patología materna con tamiz metabólico alterado
- Evaluar el porcentaje de neonatos con peso bajo al nacer con tamiz metabólico alterado
- Determinar la tasa de recién nacidos prematuros con tamiz metabólico alterado

## 7. MATERIAL Y METODOS

### 7.1 TIPO DE ESTUDIO

Transversal, descriptivo, prospectivo

### 7.2 POBLACION DE ESTUDIO

Expedientes de recién nacidos en el Hospital Enrique Cabrera en el periodo del 01 de

enero al 31 de diciembre de 2018 a los que se realizó tamiz metabólico neonatal.

### 7.3 MUESTRA

Censo de expedientes de recién nacidos atendidos en el hospital general Enrique Cabrera que cumplan con los criterios de inclusión mencionados en el presente estudio.

### 7.4 TIPO DE MUESTREO Y ESTRATEGIA DE RECLUTAMIENTO

La recolección se consiguió de la base de datos de lactantes mayores de tres días de vida a quienes se les realizó el tamiz metabólico del hospital general Enrique Cabrera.

a. Criterios de inclusión:

Expediente de pacientes recién nacidos a los que se les realizó tamiz metabólico que hayan presentado resultado alterado del mismo, en los primeros 3 días de vida.

b. Criterios de exclusión:

Expediente de pacientes recién nacidos a los que se les realizó tamiz metabólico sin alteraciones en el resultado del mismo.

Expediente de pacientes con tamiz neonatal fuera del periodo indicado

Expediente con reporte de muerte neonatal en los primeros días

c. Criterios de interrupción;

Expedientes de neonatos con resultado de tamiz neonatal incompleto

d. Criterios de eliminación:

e. Expedientes de neonatos referidos o nacidos en otra unidad médica.

### 7.5 DETERMINACION Y DESCRIPCION DE VARIABLES

VARIABLE/CONSTRUCTO (Índice-indicador/categoría-criterio)	TIPO	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	CALIFICACIÓN



SEXO	Se asigna a momento del nacimiento	Conjunto de las peculiaridades que caracterizan los individuos de una especie dividiéndolos en masculino y/o femenino Masculino, dícese del ser que tiene órganos para fecundar Femenino; Dícese del ser que tiene órganos para ser fecundado	Cualitativa	1. Masculino 2. femenino
EDAD GESTACIONAL	Dependiente	Se refiere a la edad de un embrión, un feto o un recién nacido desde el primer día de la última menstruación	cualitativa	Pretérmino, de término o posttérmino
PESO AL NACER	Dependiente	El peso corporal es la fuerza que genera la gravedad sobre el cuerpo humano Peso ideal: neonatos con peso de 2500mg a 4000mg, macrosómicos pesos mayores a 4000 mg, bajo peso: peso menor de 2500mg	cuantitativa	1. Peso ideal 2. Bajo peso al nacer 3. macrosómicos
TALLA	Dependiente	La distancia medida normalmente desde pies a cabeza, en (centímetros) o (metros)	Cuantitativa	1. Centímetros
EDAD MATERNA	Dependiente	Edad cronológica en años cumplidos por la madre al momento del parto.	Cuantitativa	1. Menor de 15 2. De 15 a 20 3. 21 a 30 4. Mayor de 35
FACTORES DE RIESGO PARA ERRORES INATOS DE METABOLISMO	DEPENDINTE	Son las condiciones relacionadas con la presencia de la enfermedad, muerte neonatal temprana, consanguinidad. Raza. Incidencia de diferentes grupos raciales y étnicos, varía con la prevalencia de ciertos errores congénitos de metabolismo Sexo: la relación hombre, mujer de los	cualitativo	1. ausente 2. presente

		individuos afectados, siendo 1:1 para la transmisión autosómica dominante y recesiva. Factores ambientales: dieta y enfermedades recurrentes: trastornos de la intolerancia a las proteínas o hidratos de carbono y los trastornos de la producción de energía tienden a presentarse en el periodo neonatal o en la primera infancia.		
ANTECEDENTES HEREDOFAMILIARES	DEPENDIENTE	1. Con antecedentes: 1 o mas familiares de 1er grado o 2do grado con historia de errores innatos de metabolismo 2. Sin antecedentes; ausencia de familiares con historia de errores innatos de metabolismo	cualitativo	1. Si 2. no

#### 7.6 MEDICIONES E INSTRUMENTOS DE MEDICION

Los datos se recabarán los resultados de los tamices metabólicos realizados de base de datos del servicio de tamiz neonatal los cuales se vaciarán en base de datos Excel los que posteriormente serán analizados mediante una lista de cotejo

### 8. ANALISIS DE DATOS

#### 8.1 METODOS ESTADISTICOS

Una vez construida la base de datos se procederá al análisis estadístico de los mismos a través de la obtención de frecuencias, porcentajes y medidas de tendencia central

#### 8.2 ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

Se describieron los datos obtenidos mediante métodos de resumen:

a) Tablas de frecuencia

Medidas de resumen estadístico

a. Moda

b. Media

c. Mediana

Los datos se organizaron y se presentaron en:

a) Tablas de contingencia y figuras

### 8.3 PROCESAMIENTO DE DATOS

Se realizará una base de datos en Excel mediante la cedula de recolección de las variables cuantitativas y cualitativas, se analizará la estadística global de acuerdo a los resultados se interpretarán los resultados en gráficas y figuras.

## 9. RESULTADOS

En el hospital general Dr. Enrique Cabrera se reportaron 448 nacimientos a los cuales se les realizo toma de tamiz metabólico a lactantes mayores de 3 días por sospecha de enfermedad metabólica. Con relación al objetivo general que es determinar número de tamices metabólicos neonatales realizados en el Hospital Enrique Cabrera y la frecuencia de enfermedades detectadas, así como la relación con factores maternos o neonatales para el desarrollo de estas. Podemos analizar que de los reportados con sospecha de enfermedad metabólica, de acuerdo con las condiciones de nacimiento del recién nacido, es decir por presencia de malformaciones congénitas, o bien los enviados a UCIN por las condiciones neonatales, se encontró un 55% de paciente con resultado sospechoso a fibroso quística, 31% a hiperplasia suprarrenal congénita y

8% a hipotiroidismo, los cuales requirieron una prueba confirmatoria, reportándose 1 positiva.

Así mismo se reporta una serie de malformaciones congénitas de predominio en sexo masculino que no tienen una relación directa con el resultado alterado o no de tamiz metabólico, la presencia de ellas no tiene relación con alteración y presencia de enfermedad metabólica, tal como se puede observar en la tabla 1, así mismo la edad materna de predominio en la presencia de dichas malformaciones se encuentra en el grupo de 21 a 25 años y no se relacionó con comorbilidad materna.

Con relación a la pregunta de investigación ¿Cuáles son las alteraciones más frecuentemente encontradas en los tamices metabólicos neonatales que se realizaron en el Hospital Enrique Cabrera en el año 2018 y si existen factores maternos o neonatales asociado? Podemos responder que las más frecuentes son fibrosis quística e hiperplasia suprarrenal congénita, y en el presente estudio no se encontró relación con factores maternos y/o neonatales, analizados en este estudio como el peso, talla, edad gestacional, comorbilidad materna y malformaciones congénitas, las cuales fueron independientes a presencia de errores innatos del metabolismo.

De acuerdo a la literatura el tamiz se debe realizar porque es una prueba efectiva para la detección oportuna de enfermedades metabólicas congénitas que son inaparentes en el recién nacido, que por el impacto de sus manifestaciones y efectos son un problema de salud, requieren de determinar, identificar su patogenia y establecer medidas de prevención y control de enfermedades. En México se ha reconocido la importancia de realizar el tamiz metabólico en los primeros 5 días de vida.

Actualmente, en los programas de cribado neonatal se pueden detectar un gran número de errores innatos de metabolismo como los relacionados con el metabolismo de los aminoácidos y ácidos orgánicos o los defectos de la beta oxidación de ácidos grasos.

Con relación a la estadística nacional el hipotiroidismo congénito se reporta en el IMSS una incidencia de 1:2,200 recién nacidos, hiperplasia suprarrenal congénita en 1:12,000 nacidos vivos y principal causa de ambigüedad de genitales en recién nacido de sexo femenino , fenilcetonuria en la secretaria de salud en poblaciones seleccionadas se reportan 1:50,000 nacidos vivos, galactosemia clásica , el IMSS la incidencia es de 1:59,100, siendo en nuestro país la mayor incidencia el hipotiroidismo congénito, sin embargo en el presente estudio la mayor incidencia es en fibrosis quística y en segundo lugar hiperplasia suprarrenal congénita.

Dentro de las patologías fue ampliamente reportado casos sospechosos de fibrosis quística e hiperplasia suprarrenal congénita con un único caso confirmado, no esperado con relación a lo mas frecuente en nuestro país que es el hipotiroidismo y en la literatura internacional comparando con estudios además de los indicadores en países como España donde la incidencia de fenilcetonuria es más frecuente en comparación a nuestro país.

En este estudio no se identificaron factores sociodemográficos, esquema de maduración pulmonar o madres con deficiencia en ingesta de iodo en el embarazo, que causan una importante alteración en el resultado del tamiz neonatal, por ello es importante identificar cada uno de ellos, sin embargo, no se cuenta con estudios nacionales de los cuales podamos hacer comparación. Sin embargo, se reporta que el sexo masculino y el peso bajo al nacer tienen una correlación positiva para presentar alteraciones en el tamiz neonatal. En este estudio fue el sexo masculino el más frecuente con un peso bajo para edad gestacional entre 2070 a 2420 grs.

Dentro de los casos positivos de hiperplasia suprarrenal congénita los valores máximos de 17 hidroxiprogesterona fueron de 27.36 nmol/L.

Un estudio nacional publicado en el acta pediátrica de México de la secretaria de salud nos confirma que la edad gestacional y el bajo peso al nacer pueden alterar el resultado del tamiz

neonatal, comenta que, entre estos factores, los niveles de 17a OHP se ven más afectados en neonatos prematuros y de bajo peso estadísticamente los últimos con un nivel mucho mas elevado.

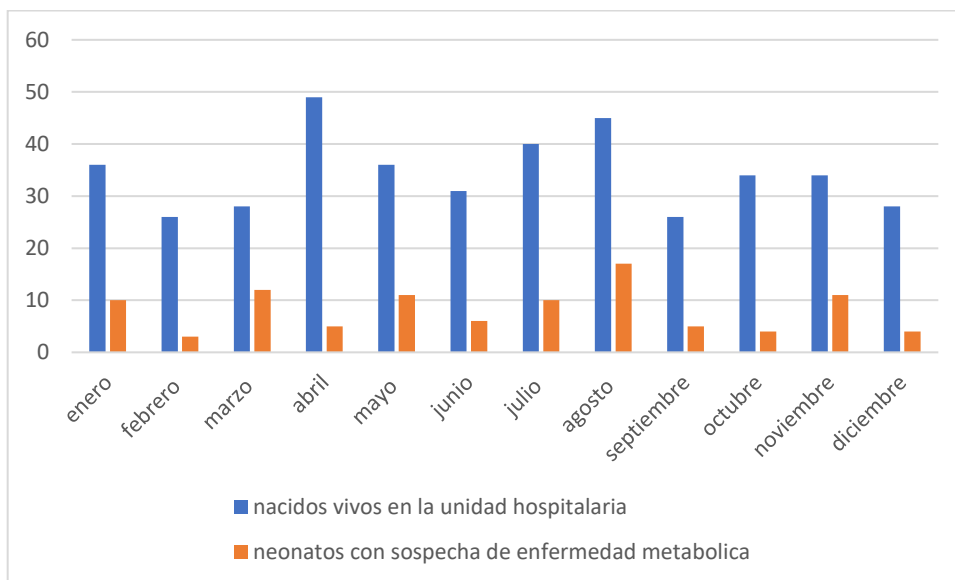


FIGURA 1. Grafica de barras que muestra la relación de recién nacidos vivos por mes y los casos sospechosos por mes durante enero a diciembre de 2018, se encontró una incidencia en el mes de abril y agosto sin significancia estadística.

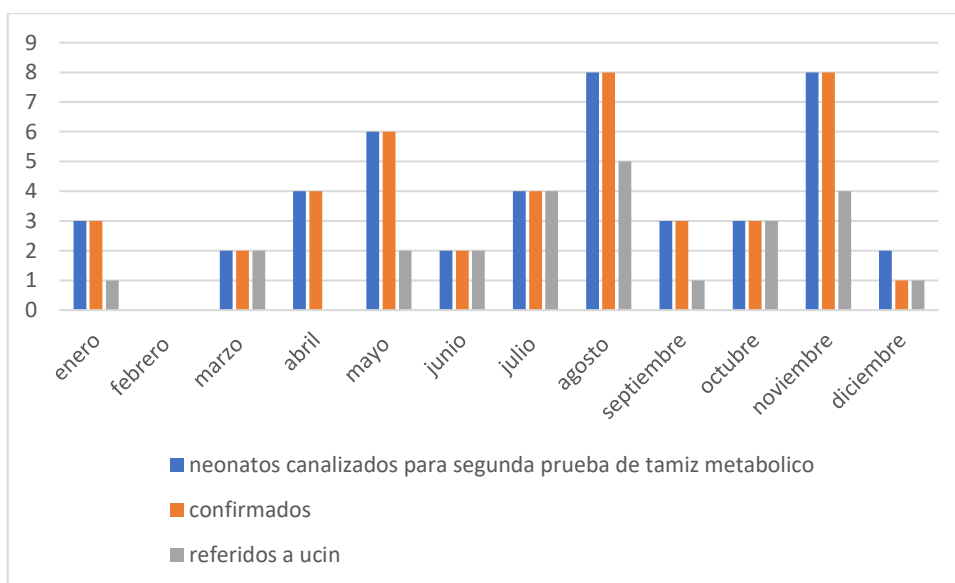


Figura 2. Relación de recién nacidos canalizados 2da prueba, confirmados y referidos a UCIN:

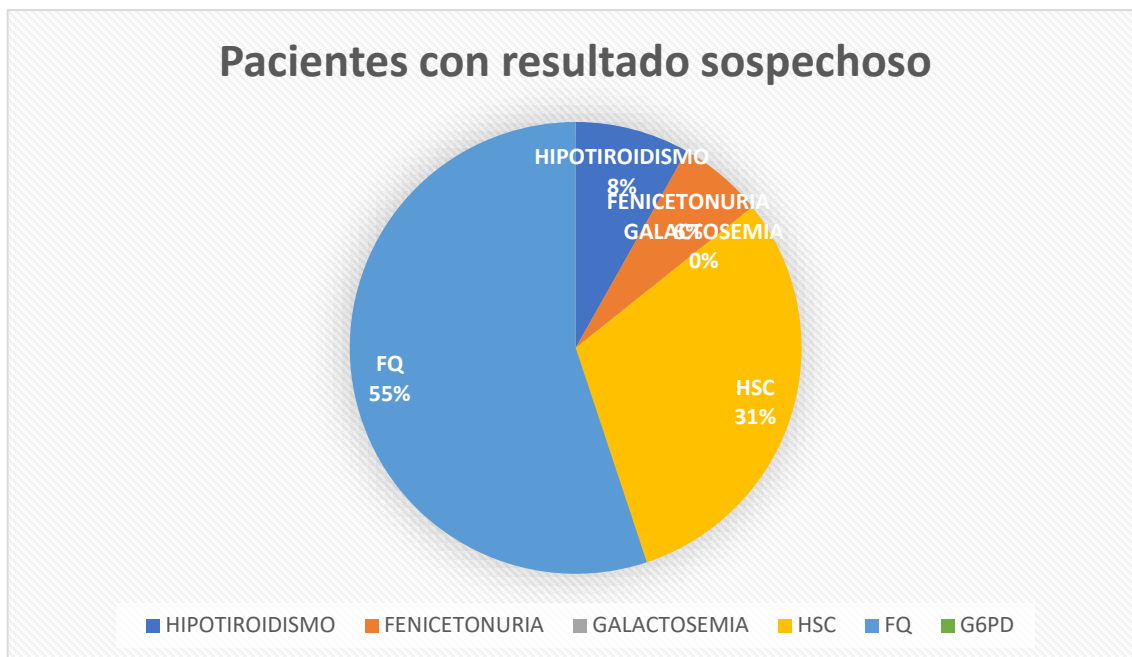


Figura 3, Grafica que representa el porcentaje de acuerdo a resultado de tamiz

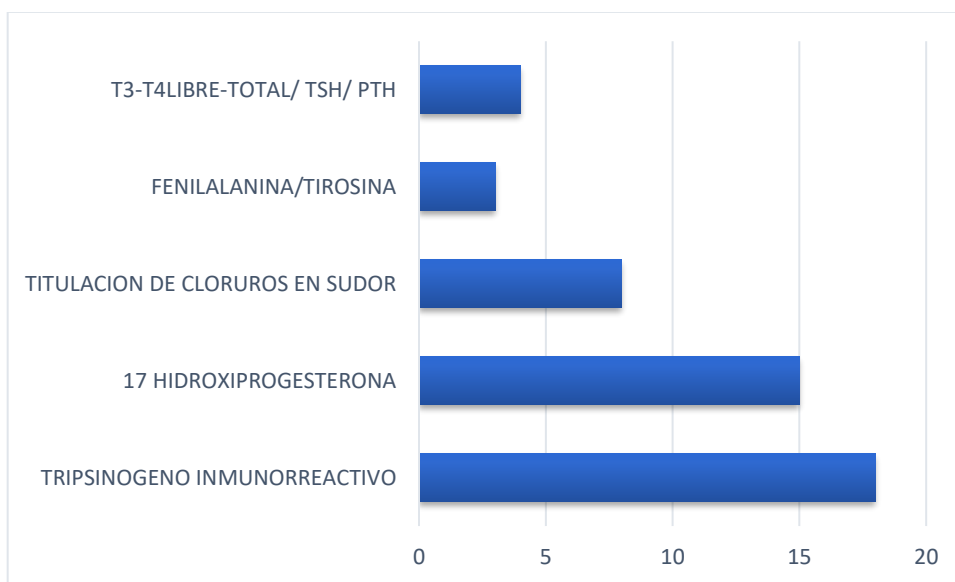


Figura 4. Grafica de las pruebas de titulación utilizadas para el diagnostico

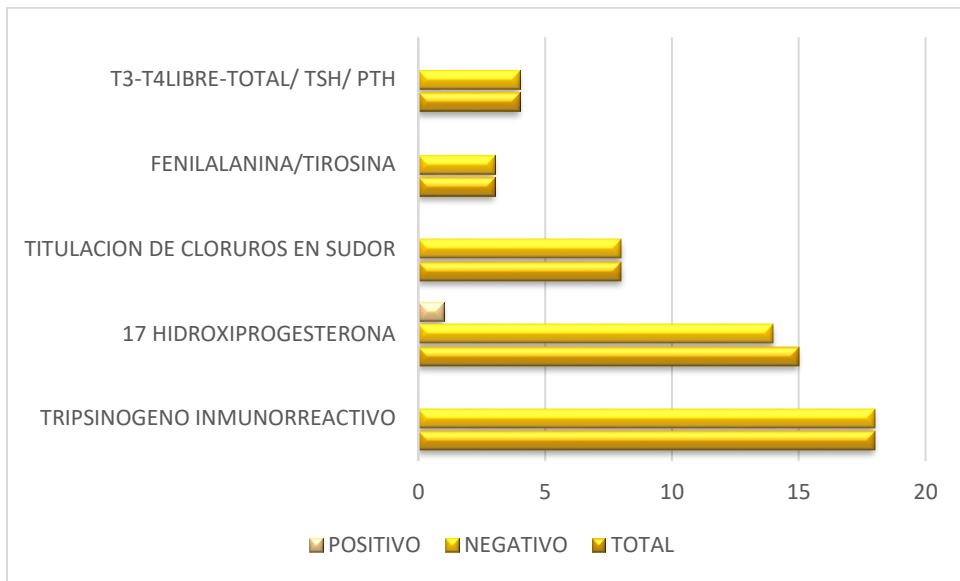


Figura 5. Grafica de las pruebas confirmatorias, representándose los casos negativos y positivos de cada prueba.

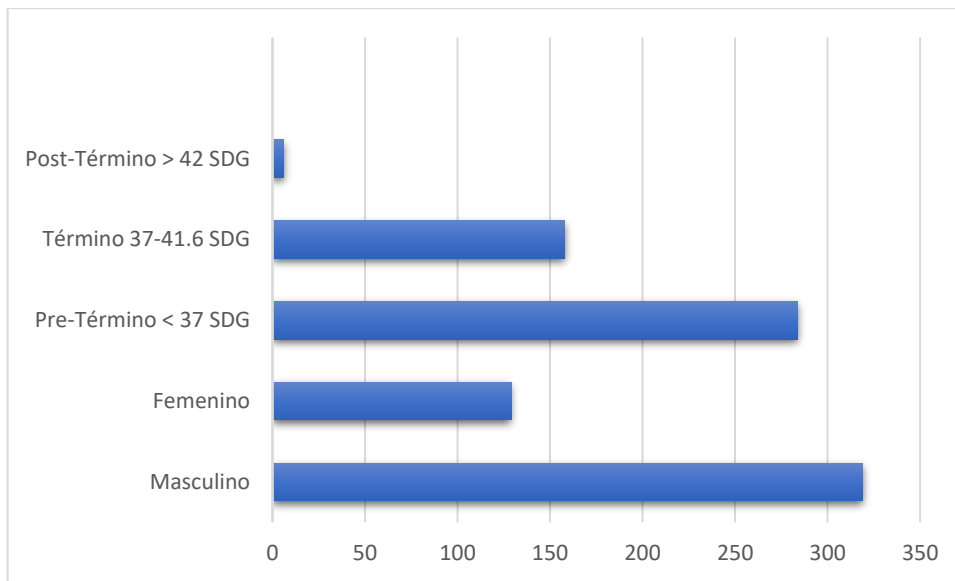


Figura 6. Grafica que representa la edad gestacional y el sexo más frecuente



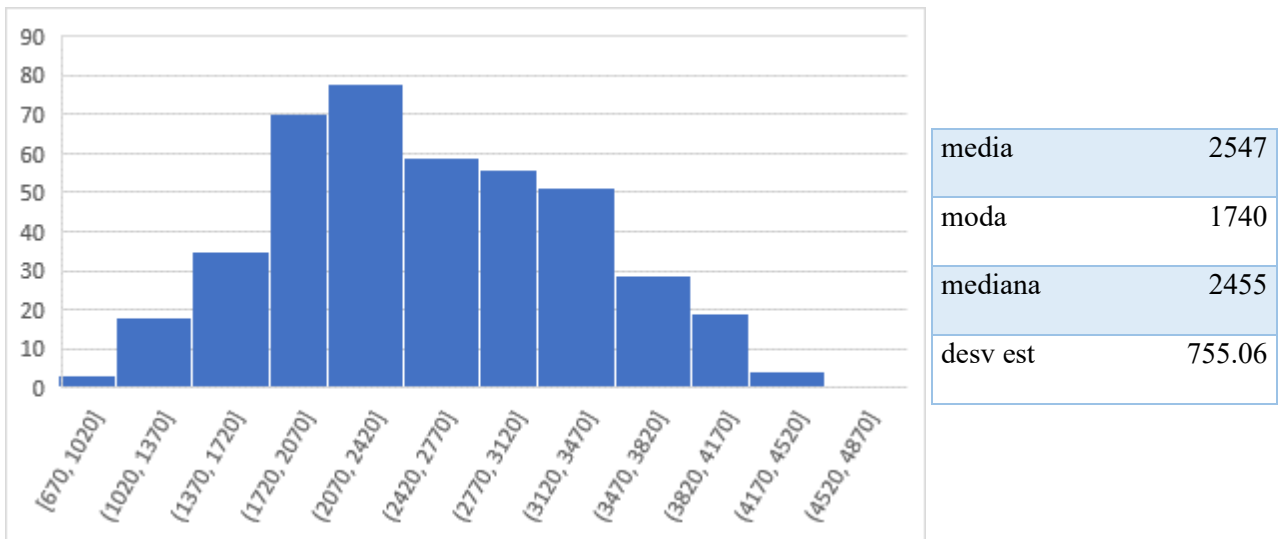


Figura 7. Histograma del peso de los recién nacidos vivos registrados en el periodo de 1 de enero a 31 de diciembre de 2018.

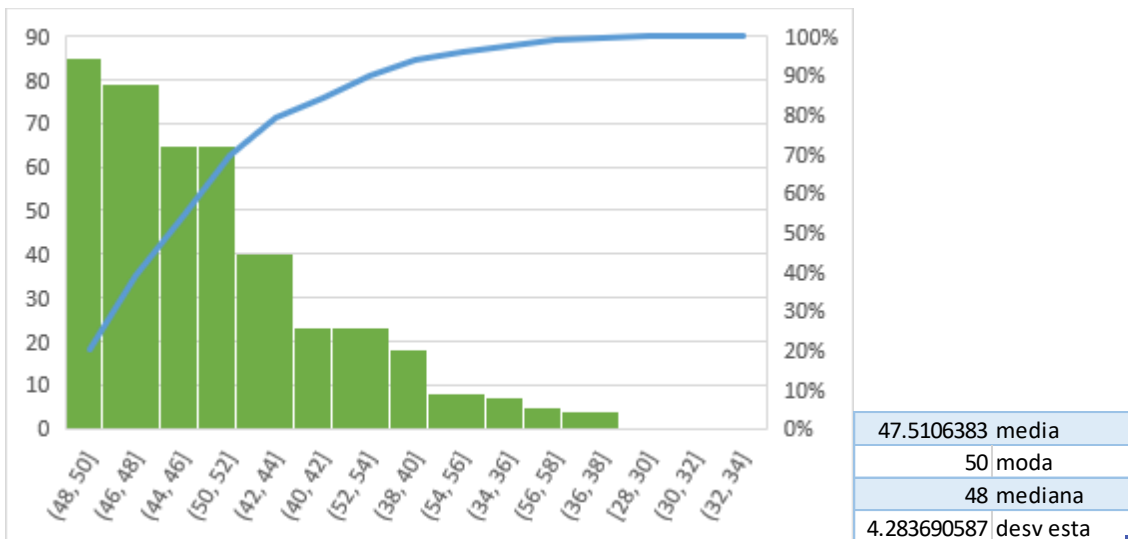


Figura 8. Diagrama de Pareto que muestra la relación del porcentaje y frecuencia del peso, así como la media de la talla 47.5 +/- 4.28.

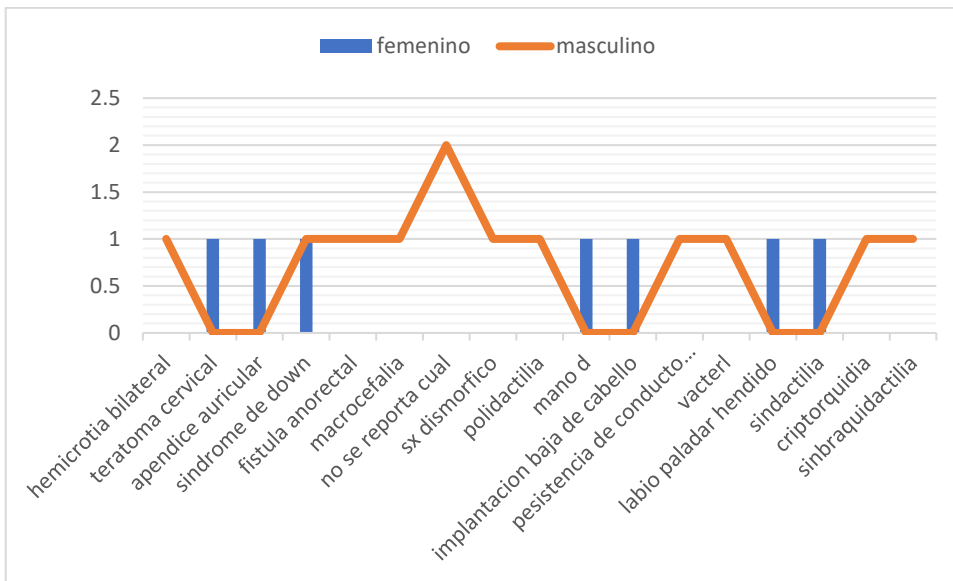


Figura 9. Diagrama que muestra las malformaciones congénitas encontradas en los recién nacidos del 1 de enero al 31 de diciembre de 2018. Predominando el sexo masculino.

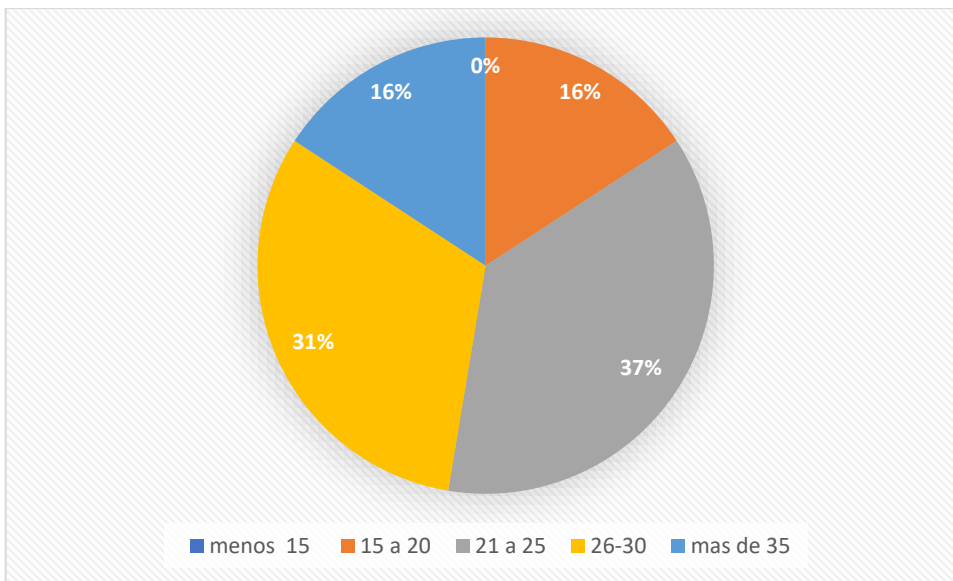


Figura 10. Gráfica que representa el grupo de edad con mayor número de malformaciones congénitas como se puede observar en la tabla 1.

alteraciones fetales	edad materna	menos				mas de	
		15	15 a 20	21 a 25	26-30	35	
apéndice auricular						1	
síndrome de Down			1				1
fistula anorrectal						1	
macrocefalia			1				
no se reporta cual				1			1
síndrome dismórfico					1		
polidactilia						1	
mano d						1	
implantación baja de cabello					1		
persistencia conducto arterioso			1				
VACTERL						1	
labio paladar hendido					1		
sindactilia					1		
criptorquidia						1	
sinbraquidactilia					1		
hemicrotia bilateral					1		
teratoma cervical							1
total		0	3	7	6	3	

Tabla 1. Reporte de edad materna y relación con malformaciones congénitas.

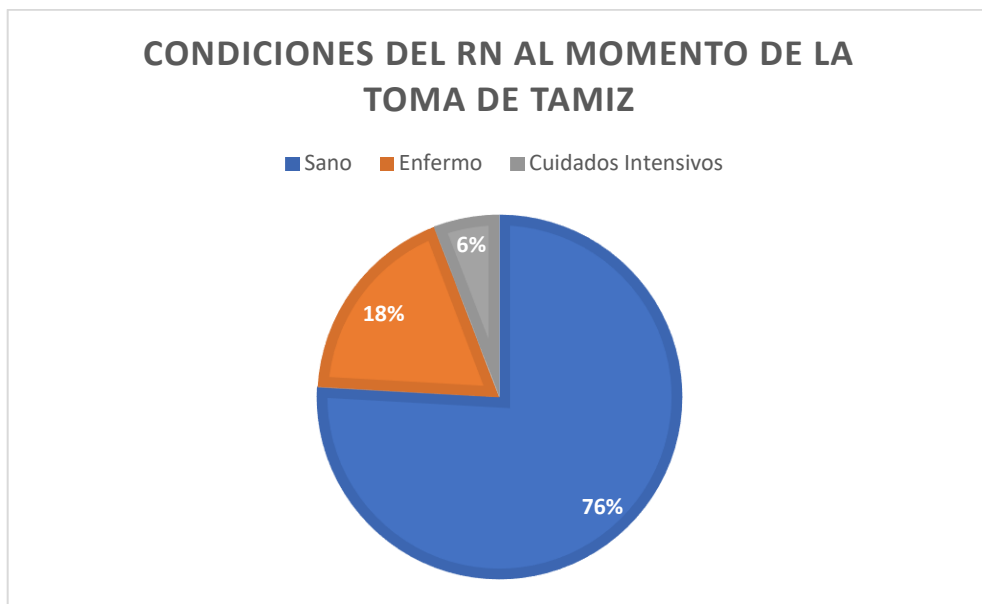


Figura 11. Grafica que representa las condiciones del recién nacido al momento de la toma de tamiz, siendo el 76% (340) sanos, 18% (82) enfermos y enviados a UCIN 6% (26).

## 10. DISCUSION

El objetivo principal de este estudio fue determinar la alteración metabólica más frecuente, resultado fibrosis quística e hiperplasia suprarrenal congénita, con mayor tasa de casos sospechosos y 1 confirmado para hiperplasia suprarrenal congénita.

Acorde a nuestros resultados encontramos el número de variables asociados a la frecuencia del tamiz metabólico sospechoso, las patologías que detecta constituyen un problema de salud pública, por ello es imprescindible realizar la detección oportuna y conocer la frecuencia de casos en nuestro hospital.

Los factores sociodemográficos y los factores de riesgo determinados fueron el sexo neonatal y el peso bajo, que causan impacto importante en el resultado para la alteración del tamiz neonatal, sin embargo otros factores como antecedentes familiares no se determinaron por la falta de datos en el expediente clínico sin embargo es importante identificarlos así como factores de riesgo

con relación a la dieta materna y factores ambientales como zonas con deficiencia de iodo, para poder esclarecer y confirmar el desarrollo de errores innatos del metabolismo.

La patología más frecuente es la hiperplasia suprarrenal congénita con 1 caso confirmado, seguido de la fibrosis quística con 55% casos sospechosos e hipotiroidismo con 8%.

Durante el estudio se puede analizar sesgo al momento de capturar a los niños tamizados, algunos por falla en la toma de muestra de tamiz, no obstante, el presente estudio nos impulsa a estudiar la población, a promover la realización del tamiz, así como realizar pruebas confirmatorias para iniciar 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.

También existe la posibilidad de falsos positivos por lo cual se requieren siempre las pruebas confirmatorias ya que en nuestro estudio solamente 1 tiene la característica de ser de bajo peso gestacional con relación a la media que se reportó en 2500 grs. Un estudio que se realizó en Brasil comenta la tasa elevada de falsos positivos sobre la hiperplasia suprarrenal congénita, siendo la causa más frecuente la administración de esteroides a la madre para maduración fetal y las semanas de gestación del neonato en la que se toma la muestra, marcando una incidencia de 1:14, 972, sugiere realizar cribado de tamiz neonatal del 3 al 7 día, también considerando una 2da y 3er muestra de cribado antes de realizar una prueba confirmatoria esto debido al alto índice de falsos positivos que lo alteran y a la baja incidencia de casos confirmados. Kopaeck, C, Martins de Castro, et al (2019) Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia in Southern Brazil, a population based study with 108,409 infants, Brasil; BMC Pediatrics pp 17,22.

En nuestro estudio no se reportaron casos confirmados de ninguna otra patología. Sin embargo, hubo casos sospechosos de hipotiroidismo, en relación a ello un estudio reciente en la ciudad de Barcelona muestra estadística de 3 casos que muestran relación de las semanas de gestación, peso y sexo, donde muestra un resultado muy específico, recomienda repetir el cribado o en su debido caso tomar estudio confirmatorio de TSH, no habiendo relación entre peso bajo y edad gestacional, habiendo predominio de casos con peso ideal. En estudios nacionales e internacionales se obtuvo el hipotiroidismo como única patología positiva con mayor frecuencia.

## 11. CONCLUSIONES

Los mejores indicadores para diferenciar pacientes con EIM son los factores de riesgo como la edad gestacional, el bajo peso al nacer, dieta, factores ambientales, así como antecedentes heredofamiliares y hallazgos de laboratorio, ya que nos orientan a realizar pruebas confirmatorias, así como detección oportuna y prevención de secuelas neurológicas, renales, gastroenterológicas y óseas.

Así mismo es importante interpretar los resultados de laboratorio en conjunto con las manifestaciones clínicas para solicitar estudios complementarios.

Muy pocos estudios existen sobre la frecuencia de los errores innatos del metabolismo en población mexicana, La mayoría de los datos que se conocen sobre estas enfermedades provienen de información generada por los sistemas de tamiz neonatal ampliado de los países desarrollados. Si bien estas patologías son raras individualmente, cuando se agrupan afectan 1:500 a 1:1500 de los recién nacidos.

Pocas instituciones de salud en México cuentan con programas de tamizaje neonatal bien definidos o screening que utilizan es limitado para unas cuantas metabopatías.

El objetivo principal del programa de tamizaje neonatal es el diagnóstico presintomático de infantes afectados con algún error innato del metabolismo para prevenir o aminorar las consecuencias a largo plazo de la enfermedad detectada. Este objetivo no se ha cumplido, pues, aunque no se reportan fallecimientos o complicaciones en el expediente clínico hay un seguimiento bajo de los pacientes detectados como sospechosos y no se ha estudiado otros factores de riesgo adicionales.

Los demás datos obtenidos son factibles de estudios prospectivos para determinar el impacto que la prueba de tamizaje tiene a largo plazo en la vida de estos pacientes. Las conclusiones de este estudio son limitadas, por otra parte, pocos lugares cuentan con un tamiz metabólico ampliado y hay pocos resultados en la literatura que nos permitan comparar nuestra experiencia con otros sistemas de salud.

Es importante remarcar la importancia que tiene el consejo genético a la familia de los pacientes afectados con EIM, ya que permite la detección potencial de familiares asintomáticos o portadores de alguna alteración, dando la oportunidad de realizar un diagnóstico temprano e inicio de tratamiento.

Es necesario que se realicen más estudios sobre el abordaje de estas enfermedades. Con este trabajo demostramos la importancia y la factibilidad de la detección oportuna, pudiendo dar la pauta a la realización de estudios nacionales que permitan una intervención de mayor impacto en nuestro país.

## 12. RECOMENDACIONES

Se sugiere estudios prospectivos para un mejor control de las variables en relación con el peso y la edad gestacional en el tamizaje neonatal en el recién nacido pretérmino y poder generar inferencias válidas en relación con los niveles de corte, pudiendo así disminuir el porcentaje de

falsos positivos, además de establecer guías aplicables a nuestra institución que estandaricen las intervenciones a realizar para poder comparar y extrapolar los resultados debido al impacto que tienen estas alteraciones tanto a nivel salud como económico.

El tamiz neonatal es un instrumento de salud pública de gran utilidad para la atención integral de los recién nacidos. En este trabajo se logra observar que aún falta mejorar las estrategias de operatividad, para poder cumplir con los objetivos establecidos en dicho programa, los cuales podrían considerarse desde capacitar ampliamente al personal operativo del programa, médicos y enfermeras, en cuanto a la importancia y técnicas de realización de tamiz así como establecer una logística para así disminuir los filtros administrativo para la toma, recepción y análisis de muestras lo que nos llevaría a ampliar la cobertura, disminuirlos tiempos de entrega de la prueba a laboratorios correspondientes para obtener los resultados, el tiempo de contacto con los pacientes que cuentan con una prueba sospechosa y la realización del examen confirmatorio, para así lograr iniciar el tratamiento en el menor tiempo posible, de ser ideal antes los primeros 7 días de vida y así ver los beneficios de programa en la salud de los niños y niñas.

También se sugiere implementar la prueba de tamiz neonatal y establecer los algoritmos a seguir en caso de paciente sospechoso, establecer los tiempos adecuados para realizar la prueba confirmatoria, y conocer los parámetros de laboratorio exactos para canalizar al recién nacido de manera oportuna y llevar seguimiento de estos pacientes, además de implementar hojas de reporte de detección de metabolopatías ya que no se cuenta con estadística en nuestro sistema de salud de todos los casos de las metabolopatías detectadas así mismo realizar interrogatorio prenatal para valorar factores de riesgo desde maternos y otros antecedentes familiares, que nos orienten a iniciar acciones preventivas y corregir hábitos dietéticos.



Implementar programas de consejo genético en pacientes de alto riesgo y realizar seguimiento adecuado del peso gestacional, valoración ultrasonográfica y detectar alteraciones del crecimiento.

### 13. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Velázquez A. El nuevo tamiz neonatal: una revolución en la pediatría preventiva. Bol Med Hosp Infant Mex 1998; 55:313-315.
2. Trigo Madrid M, Díaz Gallardo J, Mar Aldana R, Ruiz-Ochoa D, Moreno Graciano C, Martínez Cruz P, Herrera Pérez LA, De la Torre García O. Resultados del programa de Tamiz Neonatal Ampliado y epidemiología perinatal en los servicios de sanidad de la Secretaría de Marina Armada de México. Acta Pediatr Mex 2014; 35:448-458.
3. José Roberto Barba Evia, Tamiz neonatal: Una estrategia en la medicina preventiva, Rev. Mexicana Patología Clínica, Volumen 51, Julio-Septiembre 2004, Pages 130–144.
4. Vela-Amieva M, Belmont-Martínez L, Ibarra-González I, Fernández Lainez C. Variabilidad interinstitucional del tamiz neonatal en México. Bol Med Hosp Infant Mex; 2009; 66(5):431-9.
5. García Flores EP, Herrera Maldonado N, Hinojosa Trejo MA, Vergara Vázquez M, Halley Castillo ME. Avances y logros del programa de tamiz metabólico neonatal en México (2012-2018). Acta Pediatr Mex. 2018;SI(39):57S-65S.
6. Jiménez-Sánchez G, Cicerón Arellano I, Velásquez Arellano A. Guía para el diagnóstico de los errores innatos del metabolismo. México: Academia Mexicana de Pediatría, PAC, P1, parte D, libro 4; 1998.
7. Costa T, Scriver CR, Cilds B. The effect of Mendelian disease in human health. A measurement. Am J Med Genet 1985; 21: 231-5.

8. Vaca-Pacheco G, Medina C. Errores innatos del metabolismo. En: Guízar Vázquez JJ, editor. Genética clínica. Diagnóstico y manejo de las enfermedades hereditarias. 3ª ed. México: Manual Moderno; 2001: 401-42.
9. Manuel Gómez Gómez, Cecilia Danglot Banck, Leopoldo Vega Franco. Pautas para el diagnóstico temprano de los errores innatos del metabolismo. Revista Mexicana de Pediatría; Vol. 73, Núm. 3 May.-Jun. 2006 pp 139-147.
10. Tamiz Neonatal Detección, Diagnóstico, Tratamiento y Seguimiento de los Errores innatos del Metabolismo.Lineamiento Técnico. 2010.  
[www.generosaludreproductiva.salud.gob.mx](http://www.generosaludreproductiva.salud.gob.mx)