



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

---

**Instituto Nacional de Perinatología  
Isidro Espinosa de Los Reyes  
Subdirección de Neonatología**

**“INCIDENCIA DE ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO EN  
LOS RECIÉN NACIDOS DEL INSTITUTO NACIONAL DE  
PERINATOLOGÍA, DETECTADOS MEDIANTE EL TAMIZ  
NEONATAL SEMI-AMPLIADO”**

**TESIS**

**Que para obtener el Título de:**

**ESPECIALISTA EN NEONATOLOGÍA**

**PRESENTA**

**DRA. CAROLINA VALENCIA CONTRERAS**

**DR. JAVIER MANCILLA RAMÍREZ  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN  
NEONATOLOGÍA**

**DRA. MARTHA LUCÍA GRANADOS CEPEDA  
DIRECTOR Y ASESOR DE TESIS**



**MÉXICO, D. F.**

**2011**

AUTORIZACIÓN DE TESIS  
INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA  
SUBDIRECCIÓN DE NEONATOLOGÍA

**“INCIDENCIA DE ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO EN  
LOS RECIÉN NACIDOS DEL INSTITUTO NACIONAL DE  
PERINATOLOGÍA, DETECTADOS MEDIANTE EL TAMIZ  
NEONATAL SEMI-AMPLIADO”**

---

**DR CARLOS RAMÍREZ ISARRARAZ**  
SUBDIRECTOR ACADÉMICO Y DE GESTIÓN EDUCATIVA

---

**DR. JAVIER MANCILLA RAMÍREZ**  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN NEONATOLOGÍA

---

**DRA. MARTHA LUCÍA GRANADOS CEPEDA**  
DIRECTOR Y ASESOR DE TESIS

## DEDICATORIA

A los Niños que traen el sol, la luna y las estrellas a nuestras vidas.

## AGRADECIMIENTOS

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

A el Amor de mi vida, José Carlos, por ser la fuerza y el amor que me ha hecho llegar hasta aquí.

A mi Familia por darme los valores necesarios para llegar hasta aquí, por su interés y preocupación en que siempre todo saliera bien y por su gran amor.

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

A mis amigos, por llenar mi vida de felicidad y porque algunos empezamos este camino siendo compañeros y ahora lo terminamos siendo hermanos.

A mis maestros, porque su dedicación y enseñanza de cada uno me llevó algo muy valioso.

En especial a la Dra. Granados por creer en este proyecto, por su profesionalismo y apoyo para poderlo concluir.

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

## INDICE

<b>I. Resumen.....</b>	<b>5</b>
<b>II. Introducción.....</b>	<b>6</b>
<b>III. Antecedentes.....</b>	<b>7</b>
<b>IV. Planteamiento del Problema.....</b>	<b>14</b>
<b>V. Justificación.....</b>	<b>15</b>
<b>VI. Objetivos.....</b>	<b>16</b>
<b>VII. Material y Métodos.....</b>	<b>17</b>
<b>VIII. Resultados.....</b>	<b>25</b>
<b>IX. Bibliografía.....</b>	<b>26</b>
<b>X. Tablas.....</b>	<b>28</b>

## **I. RESUMEN**

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

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

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

**OBJETIVOS:** Conocer la incidencia de Errores Innatos del Metabolismo en la población de Recién Nacidos (RN) del Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes" (INPerIER), detectados mediante el Tamiz Neonatal Semi-Ampliado (TNSA), además de describir las características específicas de la población de RN confirmados enfermos.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Desde el 1° de junio de 2009 y hasta el 31 de mayo de 2010 se efectuó el Tamiz Neonatal Semi-Ampliado en todos los Recién Nacidos del Instituto mediante 6 gotas de sangre sobre papel filtro (Schleicher & Schuell No. 903) por punción del talón posterior a las 48 horas de vida y antes de los 7 días de edad, las muestras fueron procesadas en el Laboratorio de Estudios Especializados del INPerIER mediante el ensayo fluoroenzimático Delfia (PerkinElmer); las pruebas confirmatorias de los casos presuntos positivos se realizaron en tres diferentes centros, en el Instituto (Hipotiroidismo Congénito, Hiperplasia Suprarrenal Congénita y deficiencia de Glucosa-6-Fosfato Deshidrogenasa), Instituto Nacional de Pediatría (Fenilcetonuria y Galactosemia) y Asociación Mexicana de Fibrosis Quística A.C. (Fibrosis Quística).

**PALABRAS CLAVE:** Tamiz Neonatal Semi-ampliado, Errores Innatos del Metabolismo.

## **II. INTRODUCCIÓN**

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

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

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

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

#### **IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Más del 25% de los niños que requieren hospitalización presentan alguna complicación genética. En los recién nacidos, la incidencia de los Errores Innatos del Metabolismo (EIM) puede alcanzar hasta el 2%.<sup>1,15</sup>

Los EIM son en su mayoría enfermedades monogénicas de herencia autosómica recesiva, la alteración en un gen produce un defecto enzimático que conduce a las alteraciones bioquímicas características de cada enfermedad metabólica.<sup>8,27</sup>

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

Existen pocos reportes a nivel nacional de los EIM en relación con su frecuencia e incidencia,<sup>1</sup> por lo que con el presente trabajo se podrán conocer las enfermedades metabólicas más frecuentes en nuestro país y calcular el valor predictivo del Tamiz Semi-Ampliado en la población Mexicana.

Se incluye en el presente estudio a los Recién Nacidos durante un año completo, junio del 2009 a mayo del 2010, a los que se les realizó el Tamiz Neonatal Semi-Ampliado, además de las pruebas confirmatorias en los presuntos casos positivos.



### **III. ANTECEDENTES**

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

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

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

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

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

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

#### **A) ANTECEDENTES HISTÓRICOS**

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

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

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

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

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

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

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

**1988:** Se lleva a cabo en México la segunda fase piloto de Prevención del Retraso Mental por medio del TN, incluyéndose la detección de Hipotiroidismo Congénito (HC) y Fenilcetonuria, en la muestra estudiada se reportó una frecuencia de 1:2,000 RNV y 1:20,000 RNV respectivamente. El estudio se llevó a cabo entre varias dependencias del Sector Salud y la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM) en el Distrito Federal; como parte del mismo, investigadores de la Facultad de Contaduría y Administración de la UNAM, efectuaron un análisis costo/beneficio, el cual mostró que para el HC existe un beneficio neto de más de 10,000 dólares por cada niño enfermo descubierto y tratado en forma temprana.

**1993:** Se edita la revista oficial de la Sociedad Internacional de Tamiz Neonatal, SCREENING.<sup>11</sup>

El 23 de octubre el Programa de TN fue incluido como parte de la Norma Oficial Mexicana, NOM – 007 – SSA – 1993 Atención de la Mujer durante el Embarazo, Parto y Puerperio y del Recién Nacido para detectar oportunamente a los niños con HC y darles tratamiento adecuado.

**1997:** El 18 de septiembre se fundó en la Habana, Cuba, la Sociedad Latinoamericana de

Pesquisaje Perinatal y Enfermedades Metabólicas, en la cual quedó incluido México.

**2000:** Se inicia en forma aislada en México, en el Sector Salud el Tamiz Neonatal Ampliado,<sup>12-14</sup> y en el INPerIER el tamizaje para Hiperplasia Suprarrenal Congénita en toda la población de RN.

**2003:** Se realiza el Tamiz Neonatal Ampliado en los Recién Nacidos de riesgo del INPerIER en forma externa, en el Centro de Estudios Metabólicos y Genéticos S.A. de C.V.

**2008:** Inicia el Tamiz Semi-Ampliado en el INPerIER, siendo procesadas las muestra en el mismo Instituto en el Laboratorio de Estudios Especializados.

## **B) MARCO TEÓRICO**

Los errores innatos del metabolismo pueden ocasionar retraso mental grave e irreversible y la mayoría de las veces pasan desapercibidos, existiendo pocos reportes a nivel nacional de los mismos en relación con su frecuencia e incidencia.<sup>1</sup>

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

La incidencia acumulada de EIM es aproximadamente de 1/5000 Recién Nacidos vivos (según el grupo étnico estudiado) y cerca del 50% de ellos desarrollan la enfermedad durante el período neonatal. Su incidencia individual es baja, sin embargo, la creciente y continua descripción de nuevas enfermedades (más de 1000 en el momento actual) obliga que al ser consideradas en su conjunto no sean tan infrecuentes. Se ha estimado que 20% de los niños que aparentan sepsis sin factores de riesgo (prematuridad, corioamnionitis, etc.) tiene un EIM.<sup>16,17</sup>

### **C) CLASIFICACIÓN DE LOS ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO**

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

1. EIM por acumulación de moléculas complejas.  
Incluye a las enfermedades que afectan la síntesis o el catabolismo de moléculas complejas (aminoglicanos, glicoproteínas o esfingolípidos). Los síntomas son permanentes, progresivos, independientes de eventos intercurrentes y no se relacionan con la alimentación; algunas enfermedades lisosomales y peroximales pertenecen a este grupo.
2. EIM por toxicidad de moléculas pequeñas.  
Conducen a una intoxicación aguda o progresiva debida a la acumulación de compuestos tóxicos. A este grupo pertenecen los trastornos de los aminoácidos, acidemias orgánicas, defectos del ciclo de la urea y las intolerancias hereditarias a los azúcares; presentan semejanzas clínicas con intervalos asintomáticos que alternan con signos de intoxicación aguda (vómito, letargia, coma, insuficiencia hepática y tromboembolismos) o crónica (retraso psicomotor, dislocación del cristalino y cardiomiopatía). Presentan frecuentemente desequilibrios sistémicos (acidosis, cetosis, hiperamonemia, hipoglucemia). El tratamiento implica la remoción de la toxina mediante dietas especiales, exanguinotransfusión y diálisis peritoneal.
3. EIM por defectos en la producción o utilización de energía.  
El grupo está constituido por alteraciones que ocasionan una deficiencia en la producción o utilización de energía, siendo los órganos frecuentemente afectados el hígado, miocardio, músculo estriado y sistema nervioso central; perteneciendo a este grupo las glucogenosis, defectos de gluconeogénesis, acidemias lácticas congénitas, defectos en la oxidación de los ácidos grasos y de la cadena respiratoria mitocondrial. Los síntomas comunes son hipoglicemia, hiperlactacidemia, hipotonía grave generalizada, miopatía, cardiomiopatía y detección del crecimiento, pudiendo ocasionar muerte súbita.

Desde el punto de vista terapéutico pueden dividirse en 5 grupos: <sup>1,2,5,19</sup>

1. Desórdenes de tipo intoxicación: Aminoacidopatías, acidurias orgánicas, defectos del ciclo de la urea, intolerancia a los azúcares como la galactosemia e intolerancia a la fructosa, defectos de oxidación de los ácidos grasos. En este grupo se encuentran los EIM más frecuentes.
2. Desórdenes con tolerancia reducida al ayuno: Trastornos de la homeostasis de glucosa (glicogénesis, neoglucogénesis, hiperinsulinismo congénito) y desórdenes en los cuales los cuerpos cetónicos no pueden ser sintetizados para su uso una vez que

los depósitos de glucógeno han sido consumidos: defectos de oxidación de los ácidos grasos y acidemias lácticas.

3. Desórdenes por trastornos del metabolismo energético mitocondrial: Defectos del complejo piruvato deshidrogenasa y la cadena respiratoria.
4. Desórdenes de neurotransmisores: Convulsiones que responden a vitamina 6 y ácido folínico.
5. Desórdenes sin tratamiento de emergencia específico disponible.<sup>11</sup>

## D. TRATAMIENTO

Hay 5 pasos importantes en el manejo de un EIM:

- Sospecha
- Evaluación
- Estabilización
- Tratamiento específico
- Consejo genético

- **Sospecha:** Los síntomas y signos que deben hacer pensar en un EIM son comunes y no específicos:<sup>10,20</sup>
  - Enfermedad aguda que sigue un periodo de normalidad
  - Letargo y coma
  - Hipotonía, convulsiones
  - Apnea, dificultad respiratoria
  - Sepsis
  - Olor raro y característico
  - Ictericia
  - Características dismórficas
  - Organomegalia
  - Historia familiar positiva ó consanguinidad de los padres
- **Evaluación:** Hay 4 partes en la evaluación de un EIM:<sup>21</sup>
  - Historia familiar
  - Examen físico
  - Tamizaje inicial
  - Pruebas de diagnóstico definitivo
- **Estabilización y tratamiento específico:** Los principios básicos para el tratamiento

de los errores innatos agudos son: <sup>1,22</sup>

Prevención del catabolismo

Limitar la ingesta de las sustancias dañinas

Aumentar la excreción de metabolitos tóxicos

Aumentar la actividad de la enzima residual

Transplante, terapia génica

- **Consejo genético:** Debido a que los EIM son hereditarios, la familia debe tener un consejo genético formal incluso para el pronóstico del paciente, riesgo de repetición y posibilidad del diagnóstico prenatal. <sup>1,23,24</sup>

## E. DETECCIÓN

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

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

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

## F. EL TAMIZ NEONATAL

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

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

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

## **V. JUSTIFICACIÓN**

Los Errores Innatos del Metabolismo que no son detectados y tratados en forma temprana pueden producir graves secuelas neurológicas e incluso la muerte, por lo que el periodo neonatal es determinante para el diagnóstico precoz e inicio de tratamiento, pudiendo incidir de esta manera en forma substancial en las expectativas de calidad de vida del recién nacido.<sup>1,15</sup>

El Instituto Nacional de Perinatología es un Hospital de Tercer Nivel de atención y Centro de Referencia de Embarazos de Alto Riesgo con diversas patologías (endocrinas, autoinmunes, cardiovasculares, hematológicas, neumopatías, neuropatías, nefropatías, enfermedades de transmisión sexual, embarazos con productos múltiples y madres adolescentes, entre otras) observándose una frecuencia de Hipotiroidismo Congénito dos veces más alta que la nacional,<sup>28</sup> por lo que resulta de suma importancia el estudio de este grupo de población con la finalidad de determinar los Errores Innatos del Metabolismo más frecuentes en nuestro país y conocer la incidencia de los mismos, pudiendo calcular los valores predictivos de la prueba en la población Mexicana.

El presente trabajo nos dará el beneficio del diagnóstico oportuno, así como la identificación de la población con factores de riesgo con el fin de enfatizar el estudio en la misma y proporcionar el manejo adecuado y oportuno con el evidente costo/beneficio.<sup>1,15</sup>



## **VI. OBJETIVOS**

### **GENERAL**

- Conocer la incidencia de Errores Innatos del Metabolismo en la población de Recién Nacidos (RN) del Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes" (INPerIER), detectados mediante el Tamiz Neonatal Semi-Ampliado (TNSA).

### **ESPECÍFICO**

- Describir las características específicas de la población de Recién Nacidos confirmados enfermos.

### **SECUNDARIO**

- Calcular los valores predictivos del Tamiz Neonatal Semi-Ampliado en la población Mexicana de acuerdo a las incidencias obtenidas.

## **VII. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **1. Diseño del estudio**

- Tipo de investigación: Observacional
- Tipo de diseño: Cohorte
- Características del estudio:
  - Longitudinal
  - Descriptivo
  - Prospectivo

### **2. Lugar**

Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"

### **3. Duración**

1° de junio de 2009 al 31 de mayo de 2010

### **4. Universo**

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

### **5. Unidades de observación**

Todos los Recién Nacidos en el INPerIER a quienes se les realizó el Tamiz Neonatal Semi-Ampliado dentro del periodo de estudio y con pruebas confirmatorias positivas.

### **6. Tamaño de la muestra**

No se requiere

### **7. Métodos de muestreo**

Desde junio de 2009 y hasta mayo de 2010 se efectuó el Tamiz Neonatal Semi-Ampliado en todos los Recién Nacidos del INPerIER mediante 6 gotas de sangre sobre papel filtro (Schleicher & Schuell No. 903) por punción del talón posterior a las 48 horas de vida y antes de los 7 días de edad, las muestras fueron procesadas en el Laboratorio de Estudios Especializados del INPerIER mediante el ensayo fluoroenzimático Delfia (PerkinElmer); las pruebas confirmatorias de los casos presuntos positivos se realizaron en tres diferentes centros, en el INPerIER: Hipotiroidismo Congénito, Hiperplasia Suprarrenal Congénita y deficiencia de Glucosa-6-Fosfato Deshidrogenasa; Instituto Nacional de Pediatría (INP): Fenilcetonuria y Galactosemia y Asociación Mexicana de Fibrosis Quística, A.C. (HIM):

Fibrosis Quística.

Se efectuó la determinación de los siguientes Errores Innatos del Metabolismo:

- Hipotiroidismo Congénito
- Hiperplasia Suprarrenal Congénita
- Fenilcetonuria
- Galactosemia
- Deficiencia de Glucosa-6-Fosfato deshidrogenasa
- Fibrosis quística

El tamiz neonatal semiampliado en el INPER se realiza a través del método DELFIA el cual es un ensayo fluorométrico de resolución temporal en el cual un paso de realce asegura una alta sensibilidad y un rango de respuesta amplio. Los pasos básicos de éste ensayo son: unión a superficie, lavado y realce.

Las técnicas utilizadas para diagnosticar cada enfermedad se describen a continuación:

Para la determinación de 17alfa OH progesterona el ensayo se realiza en una fase sólida, el fluoroinmunoensayo con resolución temporal se basa en la competencia entre una muestra de 17 OHP marcada con europium y una muestra de 17 OHP para un número limitado de sitios de unión de anticuerpos policlonales específicos para 17 OHP (derivados de conejo). El danazol facilita la liberación de 17 OHP de las proteínas de unión, un segundo anticuerpo, dirigido en contra de la IgG del conejo, es recubierto a la fase sólida, dando una separación conveniente del anticuerpo unido al antígeno libre; Posteriormente se utiliza una solución que disocia los inoes de europium de los antígenos marcados dentro de la solución en donde forman quelantes altamente fluorescentes, dicha fluorescencia es medida de tal manera, que la fluorescencia de cada muestra es inversamente proporcional a la cantidad de 17 OHP en la ésta.

El ensayo para T4 y para TSH también se realiza en fase sólida y el principio es el mismo descrito para la 17 OHP solo que los anticuerpos son de ratón, se utiliza un buffer de salicilato y 8 anilino 1 ácido naftalenonesulfónico, finalmente la fluorescencia de cada muestra es proporcional a la concentración de T4 y TSH en la misma.

El kit neonatal de fenilalanina utiliza un método de ninhidrina fluorescente. El ensayo se basa en el realce de la fluorescencia de la reacción fenilalanina-ninhidrina producto del dipéptido L-leucina-L-alanina, un buffer de succinato es utilizado para optimizar la fluorescencia e incrementar la especificidad. Éste método mide cuantitativamente la fenilalanina en presencia

de otros amino ácidos. La fluorescencia es leída utilizando una longitud de onda de excitación de 390 nm y una longitud de onda de emisión de 486 nm.

Para la determinación de galactosemia se utiliza el ensayo GALT el cual es una adaptación del ensayo enzimático semi-cuantitativo, se realizan una serie de 4 reacciones enzimáticas en que interviene la galactosa 1 fosfato uridil transferasa, las reacciones terminan en NADPH fluorescente, en la cual después de ser precipitada con etanol se mide la fluorescencia con una longitud de onda de excitación de 355 nm y una longitud de onda de emisión de 460 nm.

La enzima glucosa 6 fosfato deshidrogenada (G6PD) se encuentra en concentraciones variables en casi todas las células de mamíferos, en donde cataliza la primera fase de la vía de la hexosa monofosfato. El ensayo involucra la oxidación de G6PD al substrato 6 fosfogluconato (6-PG) por la G6PD presente en la gota de sangre de la muestra y la reducción concomitante de NADP a NADPH. La gota de sangre se deja reaccionar con el substrato que consiste de 6-PG y NADP durante 30 minutos a temperatura ambiente y se añade sulfato de cobre para retardar la reacción. La fluorescencia es medida utilizando una longitud de onda de excitación de 355 nm y una longitud de onda de emisión de 460 nm.

El ensayo de tripsina inmunoreactiva para fibrosis quística se realiza en una fase sólida, el ensayo fluoroinmunométrico de dos sitios se basa en la técnica de "sandwich" en donde dos anticuerpos monoclonales (derivados del ratón) son dirigidos en contra de dos determinantes antigénicos de la molécula de tripsina inmunoreactiva. Estándares, controles y especímenes de estudio que contienen tripsina inmunoreactiva se ponen a reaccionar simultáneamente con anticuerpos monoclonales inmovilizados dirigidos en contra de un sitio antigénico específico en la molécula de tripsina inmunoreactiva y anticuerpos monoclonales marcados con europium en un buffer; dicho buffer eluye la tripsina inmunoreactiva de las gotas de sangre seca del papel filtro. El ensayo completo solo requiere de un paso de incubación. Una solución de realce disocia los iones de europium de los anticuerpos marcados dentro de la solución en donde forman quelantes altamente fluorescentes, la fluorescencia es medida de tal manera, que la cantidad en cada muestra es proporcional a la concentración de tripsina inmunoreactiva en la misma.

## **8. Criterios de inclusión**

Recién Nacidos en el INPer con Tamiz Neonatal Semi-Ampliado

## **9. Criterios de no inclusión**

Muerte neonatal temprana dentro de las primeras 48 horas de vida

## 10. Criterios de exclusión

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

Recién nacidos que fallecieron antes de la realización de las pruebas confirmatorias.

## 11. Variables de estudio

- Tamiz Neonatal Semi-Ampliado: Estudio para seleccionar, identificar y clasificar enfermedades en el Recién Nacido, antes de que éstas se manifiesten; pudiendo aplicar el tratamiento adecuado desde los primeros días de vida para prevenir secuelas psicomotoras o la muerte, incluye la detección de Hipotiroidismo Congénito, Hiperplasia Suprarrenal Congénita, Fenilcetonuria, Galactosemia, Deficiencia de Glucosa-6-Fosfato Deshidrogenasa y Fibrosis Quística.

Tipo de variable: Dicotómica

Escala: Cualitativa

Nivel de medición: N: Normal; A: Alterado

- Error Innato del Metabolismo: Son enfermedades monogénicas causadas por alteraciones en una proteína, ocasionando un desequilibrio homeostático en el ser humano.
  - Hipotiroidismo Congénito: El hipotiroidismo congénito es una alteración de la glándula tiroidea debida a una producción insuficiente de hormona tiroidea o a un defecto en su receptor.<sup>24,30,31</sup> Los pacientes que no se detectan y tratan oportunamente, desarrollan retraso mental; secuelas neurológicas con falta de coordinación, hipo o hipertensión, disminución de la capacidad de atención y problemas del habla; retardo en el crecimiento y sordera neurosensorial (20%), así como síntomas de hipometabolismo (estreñimiento, bradicardia y mixedema).<sup>24,30</sup>
  - Hiperplasia Suprarrenal Congénita: Alteración resultante de defectos específicos en las enzimas de la corteza suprarrenal necesarias para la biosíntesis de los corticoesteroides, la alteración incrementa la producción de andrógenos, lo que ocasiona la precocidad sexual característica de estos pacientes. La forma más común es la deficiencia de 21 – Hidroxilasa (90 % de los casos), manifestándose en el 75% del género masculino la variedad “perdedora de sal”, pudiendo ser el único hallazgo y con riesgo de muerte y deshidratación en los primeros días de vida con hiponatremia e hiperkalemia.<sup>24,32</sup>
  - Fenilcetonuria: Enfermedad que resulta de un error innato del metabolismo que afecta la actividad de la enzima hepática fenilalanina hidroxilasa, la cual convierte el aminoácido fenilalanina en tirosina, que es a su vez la precursora de la dopamina y

noradrenalina; se caracteriza por hiperfenilalaninemia y se manifiesta como daño neurológico, alterando el desarrollo cognitivo.<sup>24</sup>

- Galactosemia: Se caracteriza por deficiencia de la galactosa 1 fosfato uridil transferasa (GALT), defecto autonómico recesivo que afecta la conversión de galactosa a glucosa; clínicamente se caracteriza por ictericia, alteración en el crecimiento, hepatoesplenomegalia, función hepática alterada, defectos tubulares renales como aminoaciduria, susceptibilidad a infecciones y albuminuria en las primeras semanas de vida, si la enfermedad es grave, sin diagnóstico y sin tratamiento progresa a cirrosis, falla hepática crónica terminal y muerte.<sup>24</sup>

- Deficiencia de Glucosa-6-Fosfato Deshidrogenasa: La Glucosa 6 Fosfato Deshidrogenasa (G-6-PD) es una enzima que funciona en todo el organismo, pero su deficiencia se observa principalmente en los efectos sobre los eritrocitos, la G-6-PD promueve la producción de NADPH y glutatión para proteger al organismo de los daños oxidativos, siendo los glóbulos rojos especialmente sensibles a éstos. La deficiencia de G-6-PD puede ocasionar ictericia neonatal y reacciones graves a medicamentos, alimentos o infecciones, ocasionando crisis hemolíticas que causan daño neurológico e incluso la muerte.<sup>24</sup>

- Fibrosis Quística: Enfermedad autosómica recesiva, clínicamente se caracteriza por una anomalía exócrina generalizada con una anormal viscosidad de las secreciones y por lo tanto dificultad para su eliminación, acumulándose en los conductos excretores y ocasionando una obstrucción pulmonar crónica, infecciones y alteraciones digestivas.<sup>24</sup>

Tipo de variable: Cualitativa

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

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

Tipo de variable: Cualitativa

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

- Edad gestacional: Expresada como la valoración en semanas de la edad gestacional (SEG) por fecha de la última menstruación o por la exploración física de Capurro o Ballard.

Tipo de variable: Cuantitativa

Nivel de medición: Pretérmino: igual o menor a 36.6 SEG; Término: 37.0 a 41.6 SEG;

Postérmino: igual o mayor a 42.0 SEG.

- Peso: Es la valoración de los gramos al nacimiento en relación con la edad gestacional, traspolado con las Curvas de Crecimiento de Jurado García, lo cual determina la troficidad.

Tipo de variable: Cuantitativa.

Nivel de medición: Hipotrófico: menor de la percentila 10; Eutrófico: entre las percentilas 10 y 90; Hipertrófico: mayor de la percentila 90.

- Género: División del género humano entre dos grupos, se asigna al momento del nacimiento.

Tipo de variable: Cualitativa

Nivel de medición: F: Femenino; M: Masculino

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

Tipo de variable: Cualitativa

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

## **12. Recolección de datos**

Los resultados se obtuvieron de los datos registrados en el Laboratorio de Estudios Especializados del INPerLER y en la Coordinación del Programa de Tamiz Neonatal del Instituto de junio del 2009 a mayo de 2010.

## HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

NOMBRE: \_\_\_\_\_

REGISTRO: \_\_\_\_\_

FECHA DE NACIMIENTO: \_\_\_\_\_

EDAD GESTACIONAL: \_\_\_\_\_

PESO: \_\_\_\_\_gramos

CONSANGUINIDAD: SI ( ) NO ( )

ANTECEDENTE DE MUERTE NEONATAL TEMPRANA: SI ( ) NO ( )

DIAGNÓSTICO POR TAMIZ NEONATAL SEMI-AMPLIADO:

\_\_\_\_\_

DIAGNÓSTICO POR PRUEBAS CONFIRMATORIAS:

\_\_\_\_\_

INGRESO A TERAPIA INTENSIVA O INTERMEDIA: SI ( ) NO ( )

SÍNTOMAS EN LOS PRIMEROS DÍAS DE VIDA: Convulsiones ( ) Vómito ( )

Metabólicos ( ) Apnea ( ) Dismorfias ( ) Hepatomegalia ( ) Hiperbilirrubinemia ( )

EDAD DE LOS PRIMEROS SÍNTOMAS: \_\_\_\_\_

ALIMENTACIÓN: Fórmula ( ) Seno materno ( ) Ayuno ( )

LABORATORIOS:

Gasometría \_\_\_\_\_

Electrolitos séricos \_\_\_\_\_ Glicemia \_\_\_\_\_ Pruebas de

función hepática \_\_\_\_\_ Amonio \_\_\_\_\_

TRATAMIENTO \_\_\_\_\_

FALLECIMIENTO: SI ( ) NO ( )

### 13. Análisis estadístico

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

### 14. Recursos

*Humanos*

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



- Químicos del Laboratorio de Estudios Especializados del INPerIER
- Médicos Especialistas del INPerIER, INP y HIM

#### *Materiales*

- Papel filtro Schleicher & Schuell (S & S 903)
- Lancetas estériles (Biodist)
- Laboratorio de Estudios Especializados del INPerIER
- Reactivos para la realización del ensayo fluoroenzimático Delfia (PerkinElmer)
- Homogeneizador de microplacas
- Lavador automático de microplacas
- Fluorómetro automatizado

#### *Financieros*

- Financiamiento interno, recursos propios del INPerIER

### **15. Aspectos éticos**

Investigación con riesgo mínimo, no requiere carta de consentimiento de los padres; el Tamiz Neonatal es una prueba obligatoria a nivel internacional, incluido en la Norma Oficial Mexicana.<sup>29</sup>

## **VIII. RESULTADOS**

La cobertura global alcanzada durante el año de estudio fue del 97.1% (4,442 RNV). (Tabla 1).

Se detectaron 96 casos de pacientes presuntos positivos mediante el Tamiz Neonatal Semi-Ampliado (2.1%) (Tabla 2).

Sesenta (0.63) de los 96 recién nacidos tuvieron el Tamiz Neonatal Semi-Ampliado alterado para Hipotiroidismo Congénito, de los cuales en 19 (0.2) se confirmó el diagnóstico. Ocho fueron del género femenino (0.42) y 11 del masculino (0.58). En todos se inició tratamiento con levotiroxina, además de ser incluidos en los Programas de Seguimiento Endocrinológico y Pediátrico del Instituto.

De los 96 pacientes se reportaron 12 (0.13) con Tamiz presunto positivo para Hiperplasia Suprarrenal Congénita, descartándose el diagnóstico en todos.

De los 96 reportes de Tamiz Neonatal Semi-Ampliado alterado 4 (0.04) correspondieron a probables casos de fenilcetonuria, en 3 (0.75) se reportó la prueba confirmatoria negativa y en 1 (0.25) no se pudo realizar la misma por haber fallecido en cirugía por Cardiopatía Congénita.

De los 96 recién nacidos ninguno (0.0) fue reportado presunto positivo de Galactosemia.

De los 96 neonatos, 10 (0.10) tuvieron el Tamiz presunto positivo para deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa, siendo todos del género masculino y en los mismos se confirmó el diagnóstico.

De los 96/10 recién nacidos (0.10) fueron diagnosticados como presuntos positivos de Fibrosis Quística, descartándose el diagnóstico en 8 (0.8) y en 2 se indicó repetir la prueba en 3 meses por no poder obtener suficiente muestra de sudor actualmente.

## **X. TABLAS**

**TABLA 1**  
**PORCENTAJE DE EXÁMENES DEL TAMIZ NEONATAL SEMI-AMPLIADO**  
**EFFECTUADOS EN EL INSTITUTO DE JUNIO DE 2009 A MAYO DE 2010**

<b>MES</b>	<b>NACIDOS VIVOS</b>	<b>No. EXÁMENES</b>	<b>COBERTURA %</b>
JUNIO	397	384	96.7
JULIO	416	399	95.9
AGOSTO	434	422	97.2
SEPTIEMBRE	403	389	96.5
OCTUBRE	371	358	96.4
NOVIEMBRE	381	364	95.5
DICIEMBRE	362	351	96.9
ENERO	335	332	99.1
FEBRERO	335	325	97.0
MARZO	353	350	99.1
ABRIL	339	332	97.9
MAYO	316	309	97.7
<b>GLOBAL</b>	<b>4,442</b>	<b>4,315</b>	<b>97.1</b>

**TABLA 2**

**RECIÉN NACIDOS PRESUNTOS POSITIVOS MEDIANTE EL TAMIZ NEONATAL SEMI-AMPLIADO**

<b>Enfermedad</b>	<b>Tamiz Alterado</b>	<b>Casos Confirmados</b>	<b>Género</b>
HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO	60	19	8 Femeninos 11 Masculinos
HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA	12	0	No significativo
FENILCETONURIA	4	0	No significativo
GALACTOSEMIA	0	0	-
DEFICIENCIA DE GLUCOSA 6 FOSFATO DESHIDROGENASA	10	10	10 Masculinos
FIBROSIS QUÍSTICA	10	0 *	No significativo

\* En 2 pacientes se indicó una segunda prueba confirmatoria en un periodo posterior de 3 meses por no haber obtenido suficiente muestra de sudor en la primera.

## **IX. BIBLIOGRAFÍA**

1. Vela-Amieva M, Jiménez-Sánchez G, Cicerón-Arellano I, Velázquez-Arellano A. Guía para el diagnóstico de los errores innatos del metabolismo: el tamiz neonatal. PAC 1998; (P1 - Pt D): 11-12.
2. Velázquez A. Experiencias en la prevención y tratamiento de los errores innatos del metabolismo, En: Martuccelli, Palacios de la Lama R, Soberón G, eds. Caminos en la biología fundamental. México: UNAM, 1982: 263-84.
3. McKusick VA. Mendelian inheritance in man. 12<sup>th</sup> ed. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1998.
4. Garrod AE. Inborn errors of metabolism (Croonian Lectures). Lancet 1908; 2: 1-7, 73-8, 142-48, 214-20.
5. Baric I, Fumic K, Georg F. Inborn errors of metabolism at the turn of the millennium. Cru Med J 2001; 42 (4): 379-83.
6. Guthrie R, Susie A. A simple phenylalanine method for detecting phenilketonuria in large populations of newborn infants. Pediatrics 1963; 32: 338-43.
7. Houston IB, Veale AMO. Screening for inborn errors of metabolism. Lab Manag 1971; 9: 30.
8. Dussault JH, Laberge C. Thyroxine determination in dried blood by radioimmunoassay. A screening method for neonatal hypothyroidism? Union Med Can 1973; 102: 2062-4.
9. Naruse H. Developmental of neonatal screening in Japan. Tokio: Tokio Institute of Medical Science, Kyorin University; 1995 Feb.
10. New MI, White PC, Pang S, Dupont B, Speicer PW. The adrenal hyperplasias. In: Scriver CR, et al eds: The metabolic basis on inherited diseases, 6<sup>th</sup> ed. New York: McGraw Hill 1989: 1881-917.
11. Takasugi N, Naruse H, editores. New trends in neonatal screening. Proceedings of the first Asian Pacific Regional Meeting of International Society for Neonatal Screening; 1993 Jun 21-23; Sapporo. Sapporo: Hokkaido University Press, 1994.
12. Campistol J, Malaga Dieguez I. Errores congénitos del metabolismo con manifestaciones neurológicas de presentación neonatal. Rev Neurol 2005; 40(6): 321-26.
13. Sue CM, Hirano M, DiMauros, De vivo DC. Neonatal presentations of mitochondrial metabolic disorders. Semin Perinatol 1999; 23: 113-24.
14. Ward JC. Inborn errors of metabolism of acute onset in infancy. Pediatr Rev 1990; 11: 205-216.
15. Raghuvveer TS. Inborn errors of metabolism in infancy and early childhood: An update. Am Fam Physician 2006;73:1981-90.
16. Chiarioti AO, Miyashiro NA. Screening for inborn errors of metabolism among newborns with metabolic disturbance and or neurological manifestations without determined cause. Med J 2001; 119(5): 160-64.

17. Applegarth DA, Toone JR, Lowry RB. Incidence of inborn errors of metabolism in British Columbia, 1969-1996. *Pediatrics* 2000; 105: e10.
18. Gregory ME. Diagnosing Inborn Errors of Metabolism in the Newborn: Clinical Features. *Neo Rev* 2001; 2: e 183-91.
19. Grompe M. Liver repopulation for the treatment of metabolic diseases. *J Inherit Metab Dis* 2001; 24: 231-44.
20. Rebage V, López J, Baldellou A. Enfermedades metabólicas de presentación neonatal. En: Insanjurjo P, Baldellou A, editores. *Enfermedades metabólicas hereditarias*. Madrid: Ergon, 2001: 53-66.
21. Campistol J. Enfermedades metabólicas de presentación neonatal. *Arch Pediatr* 1995; 46: 115-7.
22. Ogier H. Management and emergency treatments of neonates with suspicious of inborn errors of metabolism. *Sem Neo* 2002; 7: 17-26.
23. Kahler SG. Metabolic disorders associated with neonatal hypoglycemia. *Neo Rev* 2004; 5: e377- e381.
24. Committee on Genetics. Newborn Screening Fact Sheets. *Pediatrics* 1996; 98: 473-501.
25. Burton BK. Inborn errors of metabolism in infancy: A guide to diagnosis. *Pediatrics* 1998; 102: 1-9.
26. Holzman NA. Expanding newborn screening: how good is the evidence? *JAMA* 2003; 290: 2606-8.
27. Saudubray JM, Charpentier C. Clinical phenotypes: diagnosis/algorithms. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editores. *The metabolic and molecular bases on inherited disease*. 7<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill Inc, 1995: 327-400.
28. Granados-Cepeda ML, Lorenzana-Mancilla S, Mireles LRB, Lara-Sánchez J. Memorias del Séptimo Curso-Taller de Tamiz Neonatal; 2005 Ago 17-19; México. Instituto Nacional de Perinatología, 2005.
29. Norma Oficial Mexicana. Atención de la Mujer durante el Embarazo, Parto y Puerperio y del Recién Nacido. Criterios y Procedimientos para la prestación del servicio. México: Diario Oficial de la Federación. Gobierno Constitucional de los Estados Unidos Mexicanos; 1995 ene. NOM-007-SSA2-1993.
30. Kalhan SC, Saker F. Metabolic and endocrine disorders. En: Fanaroff AA, Martin RJ, editores. *Neonatal-perinatal medicine: diseases of the fetus and infant*. 6<sup>th</sup> ed. St. Louis: Mosby, 1997: vol 2: 1439-1563.
31. LaFranchi S. Transtornos de la glándula tiroidea. En: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editores. *Nelson tratado de pediatría*. 16<sup>ta</sup> ed. México, D.F: McGraw-Hill Interamericana, 2001: vol II: 1850-9.
32. Chau-Chang JVA, Granados-Cepeda ML. Frecuencia de hiperplasia suprarrenal congénita en el Instituto Nacional de Perinatología. Tesis, Instituto Nacional de Perinatología, México, D.F., 2000.