



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO

---

---

**FACULTAD DE MEDICINA**

**División De Estudios De Posgrado  
E Investigación**

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES PARA LOS  
TRABAJADORES DEL ESTADO**

**“DETECCIÓN DE ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO  
INTERMEDIO POR ESPECTROMETRÍA DE MASAS EN  
PACIENTES DE UNA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS  
NEONATALES DE HOSPITAL DE TERCER NIVEL”**

Trabajo de investigación que presenta:  
**DR. VICENTE ALFONSO HUERTA PÉREZ.**

Para obtener el diploma de la subespecialidad de  
**NEONATOLOGÍA**

Asesor de Tesis:  
**DRA. ALMA OLIVIA AGUILAR LUCIO**



No. de Registro de Protocolo

262.2012

**2012**



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.

DR. FÉLIX OCTAVIO MARTÍNEZ ALCALÁ  
COORDINADOR DE CCAPADESI

DR. GUILBALDO PATIÑO CARRANZA  
JEFE DE ENSEÑANZA

DRA. MARTHA EUNICE RODRÍGUEZ ARELLANO  
JEFE DE INVESTIGACIÓN

---

DRA. ALMA OLIVIA AGUILAR LUCIO  
PROFESOR TITULAR

---

DRA. ALMA OLIVIA AGUILAR LUCIO  
ASESOR DE TESIS

## DEDICATORIAS

*Gracias A Dios  
Por los fracasos y victorias,*

*A mi esposa Cynthia  
Extraordinaria compañera que me  
Brinda día tras día amor y felicidad*

*A mi hija Sara Sofía  
Fuente inagotable de alegría*

*A mi madre, hermanos, familiares y amigos  
Por acompañarme en los buenos y malos momentos.*

*A mis maestros  
Por sembrar en mi conocimiento,  
Respeto y responsabilidad*

*Y en especial a mis pacientitos,  
Extraordinarios seres,  
Que me han otorgado una razón de vida*

<b>ÍNDICE</b>	<b>Página</b>
<b>RESUMEN.....</b>	<b>6</b>
<b>SUMARY.....</b>	<b>7</b>
<b>INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>8</b>
<b>ANTECEDENTES.....</b>	<b>9</b>
<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>20</b>
<b>JUSTIFICACIÓN.....</b>	<b>21</b>
<b>METODOLOGÍA.....</b>	<b>22</b>
<b>RESULTADOS.....</b>	<b>24</b>
<b>DISCUSIÓN.....</b>	<b>28</b>
<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>29</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>30</b>

## RESUMEN

**Objetivo:** Identificación a través del tamizaje de recién nacidos de alto riesgo internados en una unidad de cuidados intensivos de errores innatos del metabolismo intermedio para establecer el tratamiento oportuno correspondiente.

**Diseño de estudio:** Previa autorización del comité de investigación se realizara estudio de serie de casos, observacional, clínico y transversal en el que se incluirán a todos los recién nacidos de término y prematuros que ingresen a la UCIN en el periodo que comprende del 1º de noviembre del 2011 al 30 mayo del 2012, excluyendo a todo paciente transfundido las 48 hrs previas a la toma de la muestra. Se realizara la toma de muestra capilar a las 72 hrs de vida del talón a cada paciente por medio de una lanceta para recién nacido y se enviara al laboratorio de errores innatos del metabolismo y tamiz neonatal del Instituto Nacional de Pediatría. Reportando resultados en aproximadamente 15 días, se harán pruebas estadísticas en el programa SPSS versión 17.0 para determinar la prevalencia de errores innatos de metabolismo en población estudiada.

**Resultados:** En el periodo de tiempo comprendió del 1 de noviembre del 2011 al 30º de mayo del 2012, ingresaron a la UCIN un total de 85 pacientes. De estos, 48 fueron del sexo masculino y 37 del sexo femenino; según edad gestacional: 51 pretérmino, 31 de término y 3 postérmino; por peso: 51 niños con peso adecuado para la edad gestacional, 33 con peso bajo para la edad gestacional y 1 con peso elevado para la edad gestacional. Entre las causas de ingreso, el hijo de madre diabética fue la principal con 23 pacientes, siguiendo en orden de frecuencia el síndrome de distres respiratorio con 18 pacientes, la taquipnea transitoria del recién nacido 11 pacientes, la asfixia perinatal 11 pacientes, prematuro sano con 9 pacientes, cardiopatías congénitas 5 pacientes, sepsis 3 pacientes, hiperbilirrubinemia 2 pacientes y otras causas 3 pacientes. En el total de pacientes no se detectaron casos positivos de errores innatos del metabolismo, por lo que no se pudo realizar estimación de riesgos.

**Conclusiones:** Los errores innatos del metabolismo son una entidad poco estudiada y valorada en la unidad de cuidados intensivos neonatales, la cual tiene una incidencia baja, pero pese a ello según lo referido en la literatura, no deja de ser una entidad que se presenta en los neonatos enfermos y que aumenta la morbimortalidad de estos pacientes. Este estudio pese a no obtener datos estadísticamente significativos, nos da la pauta para seguir tamizando sobre esta entidad poco estudiada hasta el momento.

## **SUMMARY**

**Objective:** Identification through screening of high risk infants hospitalized in intensive care unit of inborn errors of intermediary metabolism to establish appropriate treatment accordingly.

**Study Design:** With the permission of the committee of inquiry shall be studying case series, observational, clinical, and cross time which included all infants born to term and preterm entering the NICU true the period covered from November 1<sup>st</sup> of 2011 to May 30 of 2012. Having as inclusion criteria to all those infants admitted to neonatal intensive care unit, excluding all patients transfused within 48 hrs prior to sampling. He performed the sampling capillary at 72 hrs of life from the heel to each patient using a lancet for newborn and was sent to the laboratory of inborn errors of metabolism and neonatal screening of the National Institute of Pediatrics. Reporting results in about 15 days, we use statistical tests in SPSS version 17.0 to determine the prevalence of inborn errors of metabolism in our study population.

**Results:** In the period comprised from November 1<sup>st</sup> of 2011 to May 30<sup>th</sup> 2012, was admitted to the NICU a total of 85 patients, 48 were males and 37 females, gestational age: 51 preterm, 31 term and 3 post-term, by weight: 51 children were from adequate weight for gestational age, 33 with low weight for gestational age and 1 high weight for gestational age. Among the causes of admission, the child from diabetic mother was the main cause of admission to 23 patients, followed for respiratory distress syndrome (18 patients), transient tachypnea of the newborn (11 patients), perinatal asphyxia (11 patients), healthy premature newborns (9 patients), heart diseases (5 patients), sepsis (3 patients), hyperbilirubinemia (2 patients) and other causes (3 patients). Of all the patients were not detected positive cases of inborn errors of metabolism, so it can not be made a risk estimation.

**Conclusions:** Inborn errors of metabolism are a rare and low studied and valued in the neonatal intensive care unit, which has a low incidence, nevertheless continues to be an entity that occurs in sick neonates and increases morbidity and mortality of these patients. This study despite having no statistically significant data, gives us the pattern to continue making the test on this condition so far.



## INTRODUCCIÓN

El tamiz metabólico neonatal (TMN) para la detección de errores innatos del metabolismo (EIM) es una medida de salud pública dirigida a identificar los trastornos con graves consecuencias en el recién nacido. Dada la importancia del diagnóstico oportuno de los EIM, para reducir la morbimortalidad y prevenir la presencia de retraso mental, la mayoría de los países desarrollados lleva a cabo programas de TMN. El tamiz en el recién nacido se inició en 1960 en Estados Unidos, con la utilización de gotas de sangre seca en papel filtro para la detección de fenilcetonuria mediante la prueba de inhibición bacteriana de Guthrie; a partir de entonces ha sido posible reconocer algunos trastornos del metabolismo de aminoácidos como la enfermedad de orina con olor a jarabe de arce, la hipermetioninemia y la tirosinemia<sup>1</sup>.

El número y tipo de trastornos que se detectan al nacer varían entre cada país e incluso dentro de una misma nación de acuerdo con la reglamentación o normatividad existentes, recursos económicos y la frecuencia de las enfermedades en cada población. Cuando se pretende introducir un programa de tamizaje neonatal, se deben seguir los criterios de Wilson y Jungner que publicó la Organización Mundial de la Salud y en los cuales se establece que la enfermedad debe tener una incidencia elevada, posibilidad de un tratamiento médico efectivo, existencia de una prueba de tamizaje barata con alta sensibilidad y especificidad para un gran volumen de muestras y una relación costo-beneficio razonable para identificar y tratar de forma oportuna estos trastornos<sup>2</sup>.

En 1986 se inició en México la detección de hipotiroidismo congénito y fenilcetonuria en hospitales que atienden a RN; a partir de entonces en diferentes estados (sobre todo en el Distrito Federal) se iniciaron programas de TMN que incluían la búsqueda sola de hipotiroidismo; otros agregaban fenilcetonuria y algunas otras enfermedades. Con posterioridad, en octubre de 2002, se emitió la Norma Oficial Mexicana para la prevención y control de los defectos al nacimiento, en la cual se establece que todos los hospitales que atienden partos y recién nacidos deberán realizar la toma de muestra para TMN (NOM-034.SSA2-2002)<sup>3</sup>

## ANTECEDENTES

Los errores innatos del metabolismo (EIM) o enfermedades metabólicas hereditarias, es un grupo muy heterogéneo de enfermedades congénitas, caracterizada 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.

Los EIM se conocen desde hace aproximadamente 100 años, y Sir Archibald Garrod utilizó el término por primera vez en 1902. Los primeros trastornos descritos entonces fueron la alcaptonuria, la pentosuria benigna, el albinismo y la cistinuria, y posteriormente Folling describió en 1934 uno de los principales EIM, la fenilcetonuria<sup>4</sup>.

### EPIDEMIOLOGÍA

En México los errores innatos del metabolismo han sido poco estudiados y casi se desconoce su frecuencia. El Instituto Nacional de Pediatría y la Universidad Autónoma de Nuevo León, han realizado algunos estudios sobre tamiz que han arrojado datos sobre la prevalencia de los EIM, sin embargo en la actualidad, seguimos utilizando como referencia la información de las poblaciones de otras partes del mundo (cuadro 1)<sup>4</sup>. Estos defectos individualmente son de baja frecuencia y de diversidad clínica muy variable.

**Cuadro 1<sup>4</sup>**

Enfermedad	Frecuencia
Hipotiroidismo congénito	1:2 000
Fibrosis quística	1: 3 721 (USA) 1: 2 500 (caucásicos) 1:8 000 (hispanos) 1:32 000 (asiáticos)
Anemia de células falciformes	1: 3 721 a 1: 5 000
Deficiencia de alfa 1 antitripsina	1: 7 000 (caucásicos) 1: 2 857 (USA)

Diabetes mellitus tipo 1	1: 6 666
Deficiencia de acetil-CoA deshidrogenasa de cadena media	1:10 000 a 1: 15 000
Hiperplasia suprarrenal congénita	1: 10 000 a 1: 25 000
Deficiencia de carnitina transcarbamilasa (deficiencia del ciclo de la urea)	1: 14 000
Fenilcetonuria	1: 18 000
Deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa	1: 25 000
Hemoglobinopatía por Hb SC	>1: 25 000
Hemoglobinopatía S/beta talasémica	>1: 25 000
Deficiencia de acetil CoA deshidrogenasa de cadena corta	1: 40 000 a 1: 100 000
Galactosemia clásica	1: 53 251
Homocistinuria	1: 40 000 a 1: 83 000
Acidemia metilmalónica	1: 48 000
Citrulinemia	1: 57 000

Se han identificado más de 2,000 enzimas y de ellas sólo se reconocen alrededor de 700 errores innatos de metabolismo EIM<sup>6</sup> (Cuadro 2), y casi el 25% de ellos afecta a los niños desde el periodo neonatal<sup>7</sup>, por lo que se considera una etapa crítica en la detección de estos trastornos metabólicos.

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<sup>5</sup>.

**Cuadro 2<sup>2</sup>.**

<p><b>Carbohidratos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Galactosemia</li> <li>• Intolerancia a la fructosa</li> <li>• Deficiencia de fructosa 1,6 difosfatasa</li> <li>• Atesoramiento de glucógeno tipos I-IV</li> </ul>	<p><b>Aminoácidos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Orina con olor a jarabe de maple</li> <li>• Homocistinuria</li> <li>• Hiperglucemia no cetósica</li> <li>• Fenilcetonuria</li> <li>• Tirosinemia hereditaria</li> <li>• Hiperornitinemia-hiperamonemia- homocitriluria</li> <li>• Intolerancia a la proteína lisinúrica</li> <li>• Deficiencia de la metilentetrahidrofolato reductasa</li> <li>• Deficiencia de piridoxina con convulsiones</li> </ul>	<p><b>Acidemias orgánicas</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Acidemia metilmalórica</li> <li>• Acidemia metilmalónica con homocistinuria</li> <li>• Acidemia propiónica</li> <li>• Acidemia isovalérica</li> <li>• Deficiencia de la 3 metil-crotonil CoA carboxilasa</li> <li>• Deficiencia de holocarboxilasa sintetasa</li> <li>• Deficiencia de biotinidasa</li> <li>• Acidemia glutárica tipos I y II</li> <li>• Aciduria etilmalónica-adípica</li> <li>• Acidemia 3-hidroxi-3 metilglutárica</li> <li>• Deficiencia de 2 metilacetoacetyl-CoA tiolasa</li> <li>• Aciduria mevalónica</li> <li>• Aciduria piroglutámica</li> <li>• Aciduria 3 hidroxibutírica</li> <li>• Aciduria 3 metilglutacónica</li> <li>• Deficiencia de deshidrogenasa de 2 metilbutiril CoA</li> </ul>
<p><b>Ciclo de la urea</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Deficiencia de carbamil-fosfato sintetasa</li> <li>• Deficiencia de transcarbamilasa de ornitina</li> <li>• Citrulinemia</li> <li>• Aciduria arginosuccinica</li> <li>• Deficiencia de arginasa</li> <li>• Deficiencia de la N acetil-glutamato sintetasa</li> </ul>	<p><b>Oxidación de ácidos grasos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Deficiencia de deshidrogenasa de acil CoA de cadena corta</li> <li>• Deficiencia de deshidrogenasa de acil CoA de cadena media</li> <li>• Deficiencia de deshidrogenasa de acil CoA de cadena muy larga</li> <li>• Deficiencia de deshidrogenasa de 3 hidroxiacil CoA de cadena larga</li> <li>• Deficiencia de translocasa de carnitina-acil carnitina</li> <li>• Deficiencia de transportador de carnitina</li> <li>• Deficiencia de carnitina palmitoil</li> <li>• transferasa II</li> <li>• Deficiencia de isobutiril CoA</li> </ul>	<p><b>Acidemias lácticas</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• deficiencia de piruvato deshidrogenasa</li> <li>• Deficiencia de piruvato carboxilasa</li> <li>• Deficiencia de fosfoenol-piruvato carboxiquinasa</li> <li>• Encefalomiopatías mitocondriales</li> </ul>

	deshidrogenasa	
<b>Transporte</b>	<b>Lisosomales</b>	<b>Peroxisomales</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fibrosis quística</li> <li>• Atesoramiento de ácido siálico</li> <li>• Libre infantil</li> <li>• Hartnup</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gangliosidosis tipo I</li> <li>• Gaucher tipo II</li> <li>• Niemann-Pick tipo A, B, C</li> <li>• Manosidosis</li> <li>• Fucocidosis</li> <li>• Farber</li> <li>• Kolman</li> <li>• Krabbe</li> <li>• Mucopolisacaridosis tipo VI, VII, II, IV</li> <li>• Deficiencia múltiple de sulfatasa</li> <li>• Sialidosis tipo II</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zellweger</li> <li>• Adrenoleucodistrofia neonatal</li> <li>• Condrodisplasia punctata risomélica</li> </ul>
<b>Metabolismo de metales</b>	<b>Otros</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Menke</li> <li>• Deficiencia del cofactor de molibdeno</li> <li>• Deficiencia de oxidasa de sulfito</li> <li>• Hemocromatosis neonatal</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hiperplasia suprarrenal congénita</li> <li>• Glicoproteína deficiente de carbohidrato</li> <li>• Aciduria orótica hereditaria</li> <li>• Hipofosfatasa</li> <li>• Crigler-Najjar</li> <li>• Deficiencia de <math>\alpha</math>1 antitripsina</li> <li>• Canavan</li> <li>• Deficiencia de sulfatasa esteroide</li> <li>• Senger</li> <li>• Smith-Lemli-Opitz</li> <li>• Lowe</li> </ul>	

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<sup>5</sup>.

#### DIAGNOSTICO

De manera inicial, la metodología empleada para el tamizaje de estas enfermedades era económica pero muy lenta y ello llevó al desarrollo de técnicas más sensibles y rápidas, como el radioinmunoensayo, inmunoensayo enzimático, enfoque isoeléctrico, cromatografía de líquidos de alta resolución, fluojometría y ensayos enzimáticos directos. Sin embargo, estas

pruebas se enfocan en el reconocimiento de un solo trastorno metabólico, de tal manera que su empleo para los programas de tamiz neonatal ampliado no resulta eficiente en términos del costo. La espectrometría de masas en tándem (MS/MS) permite el análisis de múltiples compuestos para la identificación de diversas enfermedades en una pequeña cantidad de sangre del talón del recién nacido, razón por la cual su obtención carece de riesgos y quizá ofrezca una mayor eficiencia y menor costo de la prueba. Una de las múltiples ventajas de esta metodología es que se requieren separaciones cromatográficas previas, que consumen tiempo debido a que la separación y el reconocimiento de concentraciones en el análisis ocurren de modo simultáneo en el mismo instrumento; además, el límite de detección es hasta de 1 nmol/ml de sangre. Algunas modificaciones en la técnica hacen posible la detección de trastornos del metabolismo de ácidos grasos, ácidos orgánicos y aminoácidos con alta sensibilidad y especificidad. La técnica tiene tantas aplicaciones que permite el análisis de otros compuestos químicos, para lo cual sólo basta cambiar los parámetros de barrido de tal manera que es posible identificar más de 30 trastornos metabólicos<sup>8</sup>.

#### PRESENTACIÓN CLÍNICA

Los EIM pueden presentarse precozmente en el período neonatal, posteriormente al principio o al final de la infancia, o mucho más tarde durante la vida adulta. Debe mantenerse un alto índice de sospecha de EIM, porque la sintomatología de estas enfermedades con frecuencia no es específica, y puede dar lugar a la búsqueda de otras enfermedades.

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.

En este último grupo de niños, 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 los 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, cardíaca, gastrointestinal o neurológica. Ante circunstancias como la descrita, ante estas manifestaciones, poco habituales o inespecíficas: con exámenes de

laboratorio, radiografía de tórax normal, cultivo de sangre o líquido cefalorraquídeo, ultrasonido cerebral, etc. Sin datos para pensar en un problema común, se debe de considerar la posibilidad de descartar algún EIM.

En tal caso 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.

Varios de los EIM, en especial los conocidos como “acidemias orgánicas”, los defectos del ciclo de la urea y ciertos desórdenes del metabolismo de los aminoácidos, se manifiestan con deterioro neurológico. Debido a que se asocian con intolerancia a las proteínas, las manifestaciones clínicas se observan hasta después de que en los niños se inicia la alimentación. Suelen ser recién nacidos de término, de apariencia normal al nacimiento, en los que después de un tiempo variable presentan letargo con succión débil y rechazo al alimento; su evolución y manifestaciones hacen pensar que se trata de sepsis, aun en ausencia de algún dato de infección.

Más adelante aparecen trastornos neurovegetativos, como apneas, frecuencia cardiaca irregular con bradicardia, hipotermia y coma; luego aparecen cambios en el tono muscular con episodios de hipertonia generalizada. La apnea es de origen central aunque puede tener taquipnea como manifestación de la acidosis metabólica, común en las acidemias orgánicas. Los neonatos con defectos en el ciclo de la urea y con coma por hiperamonemia, inicialmente manifiestan hiperventilación central que los lleva a alcalosis respiratoria, de tal manera que el hallar un neonato letárgico con alcalosis respiratoria orienta al clínico hacia una encefalopatía por hiperamonemia<sup>9</sup>.

#### Manifestaciones clínicas comunes de los errores innatos del metabolismo

RESPIRATORIAS	NEUROLÓGICAS	GASTROINTESTINALES	ORGANOMEGALIA
Apnea	Hipo/hipertonía	Vómito	Hígado
Dificultad respiratoria	Irritabilidad	Mala alimentación	Bazo
Taquipnea	Letargo hasta coma	Diarrea	Corazón
	Succión débil	Ictericia	
	Convulsiones	Col estasis	

#### HIPERAMONEMIA

En un neonato con vómito sin explicación, hiperpneico, letárgico e hipotónico y otras evidencias de encefalopatía, se le debe medir la concentración plasmática de amonio. En los recién nacidos sanos la concentración de amonio es de 50-80  $\mu\text{mol/L}$ ; hay hiperamonemia con valores por arriba de 100  $\mu\text{mol/L}$ , con cifras cercanas de 200  $\mu\text{mol/L}$  ya aparecen alteraciones neurológicas y con más de 500  $\mu\text{mol/L}$  puede sobrevenir coma y muerte cerebral<sup>8</sup>. Es conveniente señalar que en la práctica, con los adelantos en el manejo de estos niños en las unidades de cuidado intensivo neonatal, no ven, como antes, los cuadros de hiperamonemia en niños prematuros con dificultad respiratoria, no raros de ver hace una o dos décadas: en su manejo de rutina se busca la presencia o ausencia de acidosis, de cetosis e hipoglucemia.

Los defectos de ciclo de la urea en los que habitualmente los neonatos presentan alcalosis respiratoria debido a la hiperpnea inducida por los niveles elevados de amonio, en contraste con la presentación inicial de otras acidemias orgánicas, ocurre una acidosis metabólica severa con una brecha aniónica amplia. También los neonatos con desórdenes en la oxidación de los ácidos grasos tienden a presentar una acidosis metabólica leve. El segundo rasgo que distingue a los defectos del ciclo de la urea, es la ausencia de cetosis; ésta se determina fácilmente por una prueba rápida de "Labstix" en orina negativa para cetonas; la última variable a considerar es la ausencia o presencia de hipoglucemia. En cuanto a la presentación de los desórdenes en la oxidación de los ácidos grasos, los neonatos presentan hipoglucemia sin cetosis.

Por último la hipoglucemia con cetosis y con acidosis, es característica de la deficiencia de carboxilasa del piruvato, además de que se observa en acidemias orgánicas<sup>8</sup>.

#### ACIDOSIS METABÓLICA

Es la segunda manifestación de los EIM durante los episodios agudos de enfermedad; ésta se confirma fácilmente mediante estudios de gasometría arterial o con la medición de electrolitos y bicarbonatos séricos. La acidosis metabólica se define cuando el pH es menor a 7.35, la PCO<sub>2</sub> es mayor de 30 y el ácido carbónico es menor de 15. Cuando la brecha aniónica aumentada con concentración de cloro normal, se considera que es secundaria a una producción excesiva



de ácidos. El grupo más numeroso de EIM con acidosis metabólica durante el periodo neonatal es debido a acidemias orgánicas, seguido por algunos otros desórdenes de los aminoácidos. También en otros trastornos, como en los defectos en el metabolismo del piruvato o en la cadena respiratoria, se pueden presentar acidosis metabólica y lactato elevado, aunque no siempre se observa una brecha aniónica aumentada

#### ICTERICIA Y DISFUNCIÓN HEPÁTICA

La ictericia y otras manifestaciones de disfunción hepática pueden ser la manifestación de un EIM. En la mayoría de los casos la elevación de la bilirrubina es a expensas de la fracción directa, con excepción de la ictericia debida a alteraciones en el metabolismo de los eritrocitos, como en la deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa o la deficiencia de piruvato kinasa, en las que pueden dar lugar a una enfermedad hemolítica del neonato. En la galactosemia la disfunción se presenta entre la primera y segunda semanas de vida, con vómito, diarrea y pobre ganancia de peso, en niños alimentados al seno o fórmula láctea, por la presencia de galactosa. Puede haber hipoglucemia y cataratas cuya formación acontece de manera rápida y tienen mayor susceptibilidad a la septicemia por *Escherichia coli*. Un examen rápido en orina y sangre, empleando Labstix®, permitirá conocer su pH, glucosa, proteínas y bilirrubinas, y mediante Clinitest® se puede saber la presencia en la orina de sustancias reductoras como la galactosa. Ante la sospecha de galactosemia se debe cambiar la alimentación láctea por una fórmula libre de lactosa: como la fórmula a base de proteína aislada de soya: que contiene sacarosa y polímeros de glucosa.

#### ENFERMEDADES POR ATESORAMIENTO

Los hallazgos sugestivos de enfermedades por atesoramiento de lípidos: la gangliosidosis tipo I, la enfermedad de Gaucher, la enfermedad de Niemann-Pick y la enfermedad de Wolman, que ordinariamente no se presentan en la etapa neonatal, pueden manifestarse en el recién nacido por hepatoesplenomegalia. La deficiencia de betaglucuronidasa, clasificada como mucopolisacaridosis tipo VII, puede encontrarse en el neonato, con características como las que después se presentan en los niños con los síndromes de Hurler y Hunter. Una forma temprana de sialidosis se puede encontrar incluso antes del nacimiento: ya que puede ser causa de *hydrops fetalis*. Es por eso que, cuando se sospeche alguna de estas enfermedades, se deben investigar la presencia de mucopolisacáridos u oligosacáridos en orina, aunque con cierta frecuencia los resultados son falsos positivos. El diagnóstico definitivo de la mayoría de estos trastornos se hace por los estudios bioquímicos en leucocitos o por cultivo de fibroblastos de piel.

## OLORES ANORMALES

Los olores anormales, tanto de la orina como del cuerpo de algunos niños, son a menudo apreciados por las enfermeras o por las madres, antes que los médicos. Es una pista, que no debe ser subestimada, para estudiar la posibilidad de un EIM. En la fenilcetonuria clásica, se ha descrito que la orina tiene un olor a rancio parecido a un "ratón mojado"; en la enfermedad de la orina de jarabe de maple, o arce, el olor parecido al de este jarabe, o a azúcar quemada, es característico. Por otra parte, a la acidemia metilmalónica se le identifica por el olor a ácido; en la tirosinemia tipo I, o en malabsorción de metionina, la identifica el olor a col, a calabaza cocida o a mantequilla rancia; en la 3 metilcrotonil glicinuria y en la deficiencia múltiple de carboxilasas, el olor se parece al de la orina de gato; en la trimetilaminuria el olor es a pescado; en la cistinuria es un olor sulfuroso y en la acidemia isovalérica, por deficiencia múltiple de deshidrogenasa de la acil coenzima A; o en la acidemia glutárica tipo II es peculiar el olor a pies sudados. También es bien conocido el olor a manzanas de los pacientes con cetosis.

## DISMORFIAS

Este es un grupo especial de EIM que por el grado de afectación *in útero* tienen un patrón consistente de defectos al nacimiento. Se incluyen en ellos los defectos múltiples en las enzimas peroxisomales, incluidas aquéllas relacionadas con la oxidación de ácidos grasos y la síntesis de plasmalógeno. Se trata del síndrome de Zellweger, la adrenoleucodistrofia neonatal y sus variantes que se identifican por hipotonía y dismorfia, con pliegue epicántico, manchas de Brushfield, fontanelas amplias, pliegue simiano y quistes renales. Los enfermos con acidemia glutárica tipo II tienen un fenotipo característico: con frente amplia, hipertelorismo, implantación baja de pabellones auriculares, defectos en la pared abdominal, nefromegalia, hipospadias y pies en mecedora. La dismorfia en niños con deficiencia de piruvato deshidrogenasa semeja al síndrome alcohólico fetal, con frente estrecha, protuberancias frontales, puente nasal amplio, nariz corta con alas antevertidas y *filtrum* largo. El síndrome de Smith-Lemli-Opitz es una altera alteración que recientemente se ha descrito como EIM relacionado con la síntesis del colesterol; se presenta con una amplia gama de malformaciones congénitas, como fascias dismórficas, labio leporino y paladar hendido, cardiopatía congénita, hipospadias, y polidactilia y sindactilia: del segundo y tercer dedos de los pies. Los niños con hiperglicinemia no cetósica tienen con frecuencia agenesia del cuerpo caloso y defectos en el *girus* relacionados a alteraciones en la migración neuronal. En los enfermos con deficiencia de la piruvato deshidrogenasa también presentan agenesia del cuerpo caloso. Es frecuente que en niños con EIM se observen alguna o varias de las malformaciones menores, lo que puede ser la pauta a seguir para descartar un EIM.

## HALLAZGOS ANORMALES EN OJOS

Las anomalías oculares son frecuentes en varios EIM, aunque pueden no encontrarse presentes en la valoración clínica inicial. Las cataratas se encuentran en casos de galactosemia y otros trastornos del metabolismo de la galactosa, aunque se pueden encontrar en los síndromes de Zellweger y Lowe. La luxación del cristalino puede ser una manifestación temprana en homocistinuria, la deficiencia del cofactor de molibdeno y en la deficiencia de sulfitooxidasa. Cambios degenerativos de la retina son típicos de trastornos peroxisomales, en el síndrome de Zellweger y en la adrenoleucodistrofia neonatal, aunque pueden encontrarse en otros EIM. También se pueden observar opacidad corneal y glaucoma congénito. En el *cuadro 6* se presentan las alteraciones oculares que se pueden observar en varios EIM. Es, pues, importante la valoración ocular hecha por un oftalmólogo, en todo niño en el que se sospeche un EIM

## TRATAMIENTO

Antes de que se haga un diagnóstico definitivo de un EIM específico deben implementarse unas medidas terapéuticas generales, entre estas intervenciones se encuentra suspender toda ingesta oral hasta que se realicen algunas investigaciones específicas y se establezcan algunas pautas, preferiblemente tras la interconsulta con el especialista en metabolopatías. En la mayoría de los casos puede iniciarse la administración intravenosa de soluciones y de ser necesario corregir la acidosis con bicarbonato. Las opciones terapéuticas específicas son particulares de cada enfermedad y se instituyen cuando se diagnostica un EIM concreto. Estas medidas se orientan hacia el problema específico del defecto subyacente particular<sup>5</sup>.

Planteamiento	Enfermedad	Tratamiento específico
Restricciones dietéticas	Fenilcetonuria	Restricción de la fenilalanina
	Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce	Restricción de los aminoácidos de cadena ramificada
	Galactosemia	Restricción de la galactosa
Suplemento del producto deficitario	Hipotiroidismo congénito	Levotiroxina
	Enfermedad del depósito de glucógeno	Harina de maíz
	Trastorno del ciclo de la urea	Arginina
Estimular una vía alternativa	Trastornos del ciclo de la urea	Fenilbutirato sódico
	Acidemias orgánicas	Carnitina
	Acidemias isovalérica	Glicina
	Enfermedad de Wilson	Penicilamina

Suministrar cofactor vitamínico	Deficiencia de carboxilasa múltiple	Biotina
	Homocistinuria	Piroxidina
	Acidemias metilmalónica	Vitamina B <sub>12</sub>
Reemplazo de enzima	Inmunodeficiencia combinada grave	PEG-ADA
Trasplante de órgano	Leucodistrofia metacromática	Médula ósea
	Deficiencia de transcarbamilasa ornitina	Hígado
	Tirosinemia	Hígado
	Enfermedad del depósito de glucógeno	Hígado
Trasplante genético	Inmunodeficiencia combinada grave	Transferencia genética mediada por retrovirus
Otros tratamientos o tecnologías emergentes	Inhibición de la vía: Tirosinemia	NTBC
	Deprivación del sustrato: PKU	Enzima recombinante

#### PRONOSTICO

La evolución clínica del niño depende de múltiples factores. Entre estos se encuentran la gravedad del defecto metabólico subyacente, la habilidad para hacer un diagnóstico precoz, la disponibilidad de diferentes opciones terapéuticas adecuadas y la correcta administración de las medidas terapéuticas. En función de todas estas variables, algunos EIM tienen un pronóstico relativamente mejor que otros. Muchos de estos niños tienen vidas más largas, pero muchos pueden tener un riesgo mayor de desarrollar deficiencias neurológicas progresivas, trastornos del aprendizaje y retraso mental. Un estudio realizado para evaluar la respuesta al tratamiento en los EIM mostro una mejora de los parámetros clínicos en aproximadamente la mitad de los pacientes con trastornos metabólicos<sup>5</sup>.

## **OBJETIVOS**

### **GENERAL**

- Identificación a través del tamizaje de recién nacidos de alto riesgo internados en una unidad de cuidados intensivos de errores innatos del metabolismo intermedio para establecer el tratamiento oportuno correspondiente

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Identificar la epidemiología de la población de alto riesgo en una unidad de cuidados intensivos neonatales
2. Determinar la epidemiología de la población portadora de algún error innato del metabolismo
3. Identificar error innato del metabolismo más frecuente en la población estudiada
4. Derivación oportuna para inicio de tratamiento y posterior seguimiento de la población afectada

**Justificación**

La literatura demuestra que hasta el 25% de los errores innatos del metabolismo se pueden detectar en el periodo neonatal, y que varios de sus síntomas se presentan de forma cotidiana en los recién nacidos enfermos, por lo que se debe valorar la importancia del diagnóstico oportuno de estas enfermedades mediante el tamizaje de los recién nacidos enfermos. En nuestro hospital el tamiz neonatal está diseñado para recién nacidos sanos por lo que se deja sin diagnóstico a los pacientes neonatales enfermos, cuyo cuadro clínico bien podría corresponder a alguna enfermedad del metabolismo.

## METODOLOGÍA

Previa autorización del comité de investigación se realizó este estudio de serie de casos, observacional, clínico y transversal en el que se incluyeron a todos los recién nacidos de término y prematuros que ingresaron a la UCIN en el periodo que comprende del 1º de noviembre del 2011 al 30 mayo del 2012. Teniendo como criterios de inclusión a todos aquellos recién nacidos con sintomatología atribuible a error innato del metabolismo, excluyendo a todo paciente transfundido las 48 hrs previas a la toma de la muestra. Se realizó la toma de muestra capilar del talón a cada paciente por medio de una lanceta para recién nacido y se colocara en papel filtro S&S 903, se dejara secar a temperatura ambiente y se enviara al laboratorio de errores innatos del metabolismo y tamiz neonatal del Instituto Nacional de Pediatría. Se obtendrán datos demográficos de todos los recién nacidos: nombre de la madre, lugar de origen, genero, dirección, fecha de nacimiento, edad gestacional, peso y talla al nacimiento, fecha y hora de la toma, antecedentes genéticos, transfusionales, inspección física general, anomalías de laboratorio, estado nutricional, ingesta de medicamento, signos y síntomas de aparato gastrointestinal, sistema hematopoyético y aparato urinario. De cada muestra de sangre se obtendrán 5 círculos de 3 mm de diámetro (3 µl de sangre), se colocaran dentro de los pozos de una placa de poliestireno de 96 celdillas y se añadieron 100 µl de una solución metabólica con 12 estándares internos de isótopos estables para acilcarnitinas y 12 para aminoácidos (Neogram aminoacids and acylcarnitines tandem mass spectrometry kit). Las placas se incubaran y agitaran a 30° C, 750 rpm por 30 minutos. Se tomaron 65 µl del extracto metabólico, se transfirieron a una placa de polipropileno y se secan bajo una corriente de nitrógeno (MicroDS96 Porvair). Los derivados butilésteres se prepararon por incubación con 50 µl de butanol/HCL 3N, por 30 minutos a 65 °C. Después de eliminar el reactivo derivatizante con nitrógeno, los extractos derivatizados se reconstituyen con 75 µl de solución de reconstitución, se cubren con papel aluminio y se analizan en el MS/MS. Los aminoácidos y acilcarnitinas se analizaran en un espectrómetro de masas de triple cuadrupolo API 2000 (Perkin Elmer Sciex), acoplado a una microbomba y un automuestreador Series 200 (Perkin Elmer). Se inyectan 3 µl de cada muestra dentro de la cámara de ionización a una velocidad de flujo de 50 µl por minuto. Se emplea el método de adquisición de datos, que incluye "barrido total" (full scan) y reacción de monitoreo múltiple (MRM). Los datos que se obtendrán se procesaran con el software Analyst y la base de datos Neogram. Después del análisis de MS/MS se efectúa la conversión del espectro de masas a resultados clínicamente significativos mediante el cálculo de la concentración de cada analito. La relación de la intensidad de un metabolito desconocido con su respectivo estándar interno produce una relación de iones. La relación se convierte a concentración con el software Neogram. Los resultados se expresan en micromoles por litro (µM/L). Se consideran como indicadores de enfermedad sólo los metabolitos ya informados en las publicaciones que orientan hacia un trastorno metabólico específico.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Los resultados se sometieron a análisis estadístico con el programa computacional SPSS para Windows XP en su versión número 17.0, analizando frecuencias y medidas de tendencia central; no pudiendo analizar tablas de contingencia, niveles de confianza, riesgo y valor de  $p$ , debido a no contar con casos positivos. Los cuadros se realizaron en programa computacional Microsoft Word para Windows XP y las gráficas en Microsoft Excel igualmente para Windows XP.



## RESULTADOS

En el periodo de tiempo comprendió del 1 de noviembre del 2011 al 30° de mayo del 2012, se ingresó a la UCIN un total de 85 pacientes. De estos 48 fueron del sexo masculino y 37 del sexo femenino (fig.1); según edad gestacional: 51 pretérmino, 31 de término y 3 postérmino (fig.2); la distribución por peso: 51 niños con peso adecuado para la edad gestacional, 33 con peso bajo para la edad gestacional y 1 con peso elevado para la edad gestacional (fig.3). Entre las causas de ingreso, el hijo de madre diabética fue la principal con 23 pacientes, siguiendo en orden de frecuencia el síndrome de distres respiratorio con 18 pacientes, la taquipnea transitoria del recién nacido 11 pacientes, la asfixia perinatal 11 pacientes, prematuro sano con 9 pacientes, cardiopatías congénitas 5 pacientes, sepsis 3 pacientes, hiperbilirrubinemia 2 pacientes y otras causas 3 pacientes.

Del total de pacientes que se tamizaron no se detectaron casos positivos de errores innatos del metabolismo, por lo que no se pudo realizar estimación de riesgos.

Figura 1

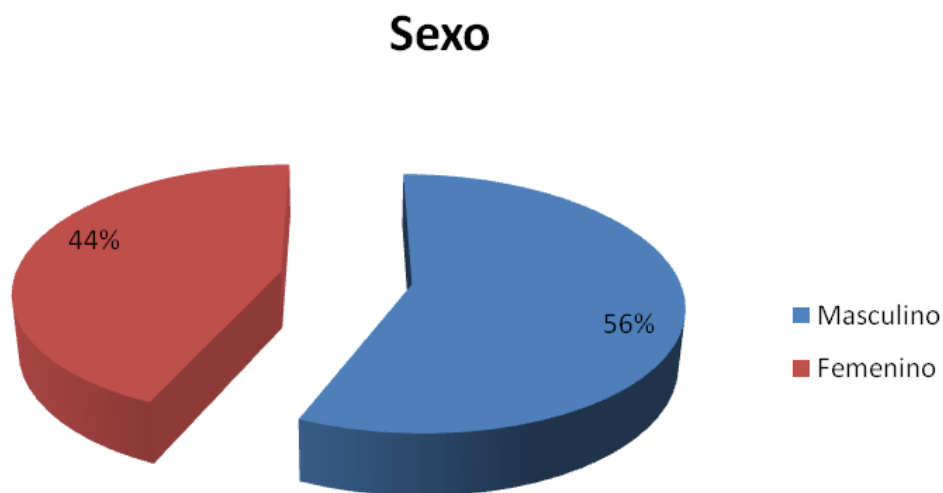


Figura 2

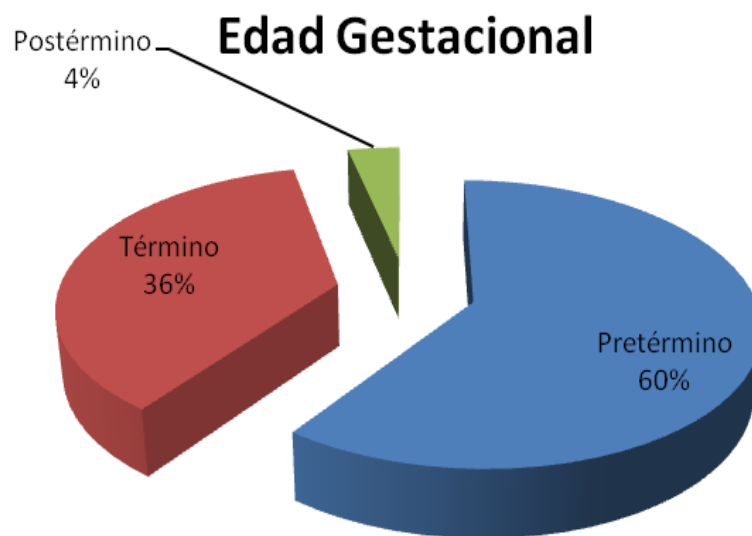


Figura 3

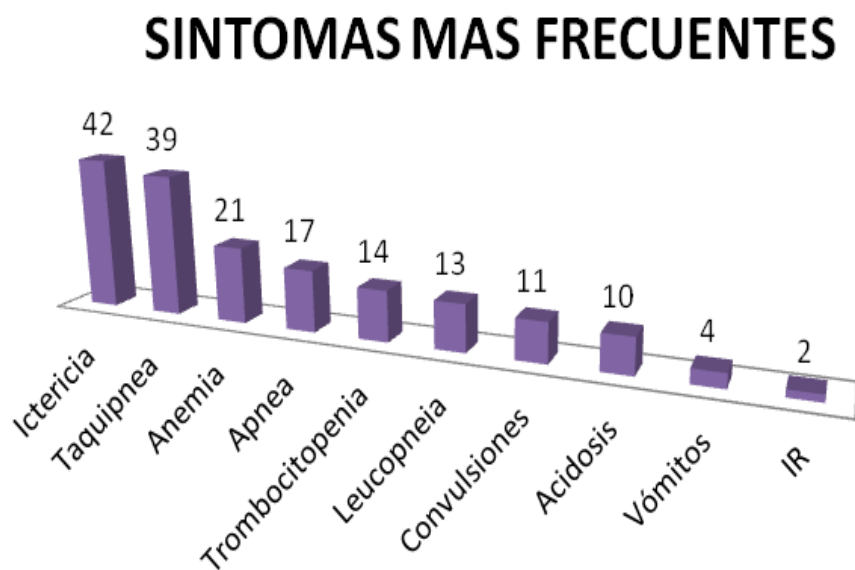


Figura 4



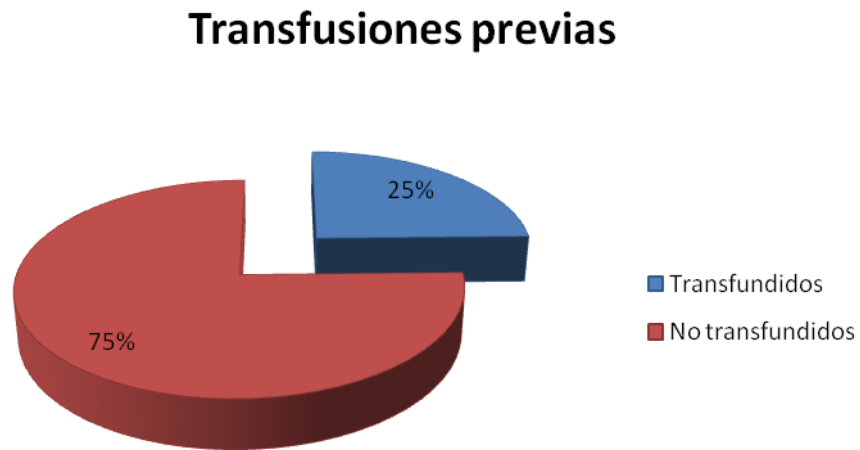
Debido a la diversidad de los síntomas relacionados con los errores innatos del metabolismo se realizó la medición de los principales síntomas hallados en la población de estudio, encontrando en primer lugar a la ictericia con 42 pacientes, continúan en orden descendente taquipnea en 39 pacientes, anemia 21 pacientes, apnea en 17 pacientes, trombocitopenia en 14 pacientes, leucopenia 13 pacientes, alteraciones del sistema nervioso central (convulsiones) en 11 pacientes, acidosis en 10 pacientes, vómitos en 4 ocasiones e insuficiencia renal 2 pacientes (figura 5)

Figura 5



Como se reporta en la literatura el antecedente de consanguinidad en los pacientes con los errores innatos del metabolismo es frecuente, por lo que se realiza una búsqueda intencionada de dicho antecedente, no hallándolo en la población. Otro antecedente de importancia es el de transfusiones previas, en las últimas 48 a 72 hrs, la cual se reporta en 21 de los pacientes (fig.6).

**Figura 6**



## DISCUSIÓN

Los errores innatos del metabolismo son enfermedades poco frecuentes, sin embargo, más del 25% de las enfermedades metabólicas están presentes en el período neonatal. Hasta el momento, hay pocos estudios publicados que refleja el impacto de EIM en los servicios de neonatología y la evaluación de los factores implicados en su diagnóstico precoz y la intervención terapéutica.

La incidencia de EIM en las unidades de cuidados intensivos neonatales se han reportado entre un 1.63 a un 2.2% <sup>12</sup>. La incidencia en nuestra unidad se reporta de cero, sin embargo se considera la falta de casos positivos al pequeño número de la muestra y al corto tiempo del estudio, ya que Couce *et al*<sup>12</sup> en el año 2011 tuvo una incidencia del 1.63%, en un grupo de 3496 pacientes en un lapso de 8 años.

Hay que enfatizar la importancia de la detección temprana de estos trastornos ya que un diagnóstico precoz en pacientes asintomáticos puede permitir un tratamiento oportuno y la consiguiente disminución de secuelas.

## **CONCLUSIONES**

Los errores innatos del metabolismo son una entidad poco estudiada y valorada en la unidad de cuidados intensivos neonatales, la cual tiene una incidencia baja, sin embargo no deja de ser una entidad que se presenta en los neonatos enfermos y que aumenta la morbimortalidad de estos pacientes. Este estudio pese a no poseer datos estadísticamente significativos, consideramos necesario realizar estudios sobre la frecuencia de estas enfermedades ya que mejorando el conocimiento de estos padecimientos podremos ofrecer a los afectados el mejor tratamiento disponible y prevenir en medida de lo posible, la discapacidad consecuente

## BIBLIOGRAFÍA

1. Gómez-Gómez M y cols. Pautas para el diagnóstico temprano de los errores innatos del metabolismo. *Rev Mex Pediatr* 2006; 73(3); 139-147
2. Wilson JMG, Jungner F. Principles and practice of screening for disease. *Public Health Papers*. Geneva: Switzerland: World Health Organization, 1968:34
3. Torres-Sepúlveda MR y cols. Tamiz metabólico neonatal por espectrometría de masas en tándem: dos años de experiencia en Nuevo León, México. *Salud Publica Mex* 2008; 50: 200-206
4. Vela-Amieva M y cols. Frecuencia de enfermedades metabólicas congénitas susceptibles de ser identificadas por el tamiz neonatal. *Acta Pediatr Mex* 2009; 156-62
5. Kamboj M. Clinical Approach to the Diagnoses of Inborn Errors of Metabolism. *Pediatr Clin N Am* 55 (2008) 1113–1127
6. Illsinger S. and Das AM. Impact of Selected Inborn Errors of Metabolism on Prenatal and Neonatal Development. *IUBMB Life* 2010, 62(6): 403–413
7. Couce ML, et al. Inborn errors of metabolism in a neonatology unit: Impact and long-term results. *Pediatrics International* (2011) 53, 13–17
8. Arnold-Almaraz y cols. Tratamiento de la hiperamonemia en pediatría. *Acta Pediatr Mex* 2005; 26 (6): 313-24
9. Fernández-Lainez C y cols. Espectrometría de masas en tándem: una nueva herramienta para el estudio de la metabolómica en pediatría. *Acta Pediatr Mex* 2009; 30(5):258-63
10. Cifuentes YC. Encefalopatía neonatal. Algo más que asfixia al nacer. *Rev Fac Med* 2007; 55: 126-134
11. Cedilla CB y col. Factores que afectan algunas de las pruebas del tamiz neonatal. *Medicina Universitaria* 2007; 9 (34): 3-6
12. Giugliani R. Inborn errors of metabolism in Latin America: challenges and opportunities. *J Inherit Metab Dis* (2010) 33 (Suppl 2):S315–S320
13. Dickson P.I. et al. Research challenges in central nervous system manifestations of inborn errors of metabolism. *Molecular Genetics and Metabolism* 102 (2011) 326–338
14. Kaye CI. Newborn Screening Fact Sheets. *PEDIATRICS* (2006) Volume 118, Number 3.
15. NORMA Oficial Mexicana NOM-034-SSA2-2002, Para la prevención y control de los defectos al nacimiento.