



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA**



**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"**

**UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD (U.M.A.E.)
H.G. DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA (GGG).**

TÍTULO

**"FRECUENCIA DE ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO EN EL
HOSPITAL GENERALCMN LA RAZA, EN LOS ÚLTIMOS 6 AÑOS
PERIODO 2006 - 2011"**

**TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALIDAD EN:**

GENÉTICA MÉDICA

PRESENTA:

DRA. LAURA SANTANA DÍAZ

ASESOR DE TESIS:

DRA. EUGENIA DOLORES RUIZ CRUZ

MÉXICO, D. F. 2012



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Investigador Principal:

Dra. Eugenia Dolores Ruiz Cruz
Especialista en Genética Médica
Adscrito al servicio: Genética Médica
Hospital General Dr. Gaudencio González Garza.
Centro Médico Nacional La Raza
Email: lolisr@prodigy.net.mx
eugenia.ruizc@imss.gob.mx

Investigadores Asociados:

Dra. Laura Santana Díaz
Médico Genetista
Residente de Tercer Año de Genética Médica
Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital General Dr. Gaudencio González Garza.
Centro Médico Nacional La Raza
Email: sadilaur@yahoo.com.mx

Dr. Edgar Fabricio Ricárdez Marcial
Especialista en Genética Médica
Adscrito al servicio: Genética Médica
Hospital General Dr. Gaudencio González Garza.
Centro Médico Nacional La Raza
Email: edgar.ricardez@gmail.com

Dr. Miguel Arturo Márquez Gutiérrez
Especialista en Genética Médica
Adscrito al servicio: Genética Médica
Hospital General Dr. Gaudencio González Garza.
Centro Médico Nacional La Raza
Email: miguel.marquez@imss.gob.mx

AGRADECIMIENTOS

Si por un momento Dios se olvidará de que soy una marioneta de trapo y me regalara un trozo de vida, posiblemente no diría todo lo que pienso, pero en definitiva pensaría todo lo que digo, daría valor a las cosas por lo que significan, dormiría menos y soñaría más, si tuviera corazón escribiría mi odio sobre hielo y esperaría a que saliera el sol, si tuviera un trozo de vida no dejaría de pasar un solo día sin decirle a la gente que quiero que la quiero, viviría enamorada del amor. A los hombres les probaría cuan equivocados están al pensar que dejan de enamorarse cuando envejecen, sin saber que se envejece cuando dejas de enamorarte. A los viejos les enseñaría que la muerte no llega con la vejez sino con el olvido.

Si supiera que esta fuera la última vez que te veré salir por la puerta, te daría un abrazo, un beso y te llamaría de nuevo para darte más. Si supiera que esta fuera la última vez que voy a oír tu voz, grabaría cada una de tus palabras para poder oírlas una y otra vez, si supiera que estos son los últimos momentos que te veo, diría que te quiero.

Gabriel García Márquez

A mis maestros la **Dra. Lolita Ruiz y al Dr. Edgar Ricárdez**, quienes además de participar en la elaboración de este trabajo, me brindaron sus enseñanzas durante la especialidad, tuvieron el tiempo y la dedicación para mostrarme las maravillas de la genética, sembrando en mi el ímpetu de ampliar mis conocimientos, siempre anteponiendo la integridad de los pacientes. Gracias por su tolerancia, paciencia, aprecio, cariño y amistad.

A **mi Madre** por ser mi ejemplo de fortaleza, integridad, originalidad, humildad y entrega, gracias Mana por siempre tener tiempo para escucharme y reconfortarme, por darme fuerza y ánimo de levantarme y continuar, por ser mi mejor amiga y la mujer a la que más amo en esta realidad.

A **mi padre** quien enseñó que nadie es perfecto, que la sonrisa es valiosa si es franca, que cuando se tienen sueños se debe luchar por ellos, que la ideología se defiende de pie y con la razón, que la familia es lo primero y lo único con lo que siempre se cuenta, que el amor es entrega, aventura, locura y comprensión, que el dinero no hace más valioso a nadie, que crecer profesionalmente se debe hacer con pasión, y a buscar la felicidad sin importar los caminos que se tengan que seguir.

A **mis hermanos y sobrinos** por su apoyo, confianza y ánimo en las buenas y en las malas, por sus hermosas sonrisas, sus tiernas voces, sus besos y sus pequeñitos abrazos que me reconfortaron en estos tres años.

A **mi pequeña familia Migue y Tita** por su cariño y apoyo, por la comprensión del tiempo que nos les dedique por forjar mi futuro profesional, por estar siempre ahí que necesite un abrazo y una sonrisa, gracias por compartir conmigo los desvelos, derrotas y triunfos, por recorrer conmigo el extraño camino del amor.

INDICE

Abreviaturas	6
Resumen	7
Marco Teórico	9
Justificación	19
Planteamiento del Problema	20
Objetivos	20
Diseño del estudio	20
Material y Métodos	21
Diseño muestral.....	21
Universo de trabajo	21
Variables	22
Criterios de Inclusión/Exclusión y Eliminación	23
Organización de la Investigación	24
Consideraciones éticas y Factibilidad del estudio	24
Análisis estadístico	25
Cronograma. Grafica de Gant	25
Resultados.....	26
Discusión.....	46
Conclusiones.....	49
Referencias Bibliográficas.....	50

ANEXO 1. Formato de identificación	53
ANEXO 2. Solicitud de Tamiz metabólico Cualitativo	54
ANEXO 3. Solicitud de Tamiz metabólico ampliado.....	55
ANEXO 4. Ampliado Formato para estudios de enfermedades Lisosomales.....	56
ANEXO 5. Formato del consentimiento informado	57

ABREVIATURAS:

EMI	Error Innato del Metabolismo
ADN	Acido desoxirribonucleico
TN	Tamiz Neonatal
RNV	Recién Nacidos Vivos
AR	Autosómica Recessiva
AD	Autosómica Dominante
RLX	Recesiva ligada al X
MPS	Mucopolisacaridosis
TM	Tamiz metabólico
HSC	Hiperplasia suprarrenal congénita
MACD	Deficiencia de acil-coA deshidrogenasa de cadena media
FQ	Fibrosis quística
TNA	Tamiz neonatal ampliado
TC	Tamiz cualitativo
HC	Hipotiroidismo congénito
PKU	Fenilcetonuria
PHE	Fenilalanina
DBT	Deficiencia de biotinidasa
BT	Biotinidasa
TRE	Tratamiento de reemplazo enzimático
HCF	Hipercolesterolemia familiar

RESUMEN

Nombre del Proyecto: Frecuencia de Errores Innatos del Metabolismo en el Hospital General CMN La Raza, en los últimos 6 años periodo 2006 - 2011”.

Antecedentes. Los Errores Innatos del Metabolismo (EIM) han sido consideradas entidades raras sin embargo en los últimos años las tasas de incidencia y prevalencia han ido incrementando secundario al creciente conocimiento médico sobre estas enfermedades. Presentan una incidencia de 1 por cada 784 a 813 recién nacidos. Los EIM son enfermedades crónicas de difícil diagnóstico que implican altos costos para las instituciones de salud ya que para su diagnóstico requieren de estudios a menudo costosos, tratamientos específicos, manejo de complicaciones ó secuelas así como un alto desgaste familiar, por lo que son un problema de salud pública. A pesar de que la UMAE del Centro Médico Nacional “La Raza” es considerada un centro de referencia para los EIM y de que en los últimos años la solicitud de consulta por un EIM en el servicio de Genética ha incrementado, el IMSS no cuenta con ningún estudio que establezca las tasas de prevalencia e incidencia de los EIM que no son incluidos en el tamiz neonatal por lo que determinar la frecuencia de estas entidades nos permitirá proponer mejores estrategias diagnósticas, optimizar el uso de los recursos hospitalarios, instaurar tratamientos más oportunos y disminuir así las tasas de morbimortalidad.

Objetivo. Conocer el número de casos con Errores Innatos del Metabolismo según la vía metabólica afectada, el abordaje diagnóstico, curso clínico y tratamiento en el hospital General GGG del CMN la Raza del año 2006 al 2011.

Material y Métodos. Estudio descriptivo, transversal y retrospectivo, en el que se incluyeron a todos los pacientes que acudieron en el periodo del año 2006 al 2011 con diagnóstico de probable de EIM excluyéndose fibrosis quística, hiperplasia suprarrenal congénita, hipotiroidismo congénito e hipercolesterolemia familiar. Se analizaron los expedientes clínicos, estudios de laboratorio y gabinete realizados dentro del abordaje diagnóstico, tratamientos, complicaciones y evolución actual, para luego ingresarlos a una base de datos estadísticos.

Resultados. La frecuencia de solicitud de consulta por un probable EIM fue de 1 de cada 14.8, 2 de cada 1000 consultas fue un EIM, 53 pacientes cuenta con un diagnóstico de certeza, clasificándose en 12 grupos y 29 entidades diferentes, el grupo más representativo fue el de las enfermedades por almacenamiento lisosomal seguidas de las aminoacidopatías y las acidemias orgánicas. Los estudios más requeridos fueron la cuantificación enzimática y el tamiz ampliado de alto riesgo. Actualmente el 47.16% cuenta con tratamiento específico dentro de los cuales figuran la terapia de reemplazo enzimático, fórmulas lácteas o alimentarias, quelantes, vitaminas e hipouricemiantes. Las principales secuelas detectadas son el déficit ponderal y el retraso mental. La mortalidad se presentó en el 9.4% de los pacientes los cuales cursaron con cuadros agudos, graves y ocurrieron en etapas muy tempranas de la vida.

Discusión. La frecuencia de EIM en el CMN “La Raza” es similar a la de otros institutos de salud en México, si representan un porcentaje de consulta importante en nuestro servicio de Genética. El abordaje clínico diagnóstico de los EIM ha sido adecuado ya que nuestro hospital ha contado con las herramientas diagnósticas básicas, los medios para subrogar y el apoyo de otros hospitales o instituciones para la realización de los estudios confirmatorios. La evolución de estos pacientes ha dependido no solo del momento del diagnóstico sino también de los tratamientos empleados, de la terapia física y de rehabilitación y del manejo multidisciplinario proporcionado. Actualmente el IMSS es el instituto de seguridad social que cuenta con la gama más amplia de tratamientos específicos para los EIM en México lo que hace del CMN “La Raza” su centro principal de referencia.

Conclusiones. Los EIM son un problema de salud por ser padecimientos crónicos que implican altos gastos en las instituciones de salud pública. Como institución el IMSS tiene aun un gran trabajo en la adquisición de nuevas herramientas diagnósticas, promover la ampliación del panel de tratamientos específicos y apoyar la capacitación del personal de la clínica de EIM, lo que incrementará la frecuencia diagnóstica, disminuirá las tasas de morbimortalidad en nuestros pacientes, y mejorará la calidad de vida de estas familias.

MARCO TEÓRICO

ANTECEDENTES DE LOS ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO

Los Errores Innatos del Metabolismo (EIM) constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades consideradas poco frecuentes con gran heterogeneidad clínica que son consecuencia de alteraciones bioquímicas en la estructura, función o cantidad de una proteína dando como resultado la alteración del funcionamiento fisiológico de la célula. Dependiendo de la función alterada puede producirse; un acúmulo del sustrato no metabolizado, la aparición de sustancias tóxicas al metabolizarse un sustrato por vías alternas o deficiencias derivadas por la menor formación o falta del producto final¹. Colectivamente se estima una prevalencia de 1 por cada 784 a 813 recién nacidos vivos y una incidencia acumulativa de 1 en cada 2500 a 5000². En la actualidad se han descrito alrededor de 700 EIM diferentes³, considerándose que hasta el 30% pueden ser detectados por Tamiz Neonatal (TN) y en la actualidad se cuenta con tratamientos efectivos para el 36%⁴.

Historia.

El concepto de Errores Innatos del Metabolismo (EIM) lo estableció el médico Sir Archibald Garrod en el año de 1902 con sus estudios sobre la alcaptonuria, donde observó que los pacientes con esta enfermedad secretaban grandes cantidades de ácido homogentísico y que la herencia de la enfermedad se podía explicar según las leyes de Mendel. Tras años de estudio Garrod concluye que determinadas enfermedades se producen debido a un fallo o ausencia de una enzima que cataliza un paso específico en una ruta metabólica. Medio siglo después se comprobó la hipótesis de Garrod al demostrarse el defecto enzimático de homogentísico dioxigenasa, una de las seis enzimas implicadas en el catabolismo de la fenilalanina y tirosina⁵.

En 1961 Robert Guthrie desarrolló la prueba de tamiz⁶ mediante la recolección de gotas de sangre en papel filtro para la detección de fenilcetonuria, la prueba se basa en un ensayo de inhibición bacteriana utilizando un antimetabolito análogo de la fenilalanina, posteriormente el mismo principio fue empleado para identificar otras anomalías del metabolismo de histidina y aminoácidos como: metionina, leucina y tirosina. En el año de 1963, Guthrie y Susi reportaron los resultados de un método rápido para el diagnóstico de errores congénitos del metabolismo en la etapa perinatal que se podría utilizar como prueba de escrutinio, estos hallazgos incrementan el

interés en las pruebas de tamizaje neonatal. En 1973 se estableció el primer Programa de Tamiz para Hipotiroidismo Congénito, Canadá es el primer país en implementarlo.

En México el tamiz neonatal para enfermedades metabólicas se realizó por primera vez en 1973 dirigido a la detección neonatal de fenilcetonuria, galactosemia, enfermedad de orina de jarabe de maple, homocistinuria y tirosinemia⁷. Este programa fue cancelado en 1977. A partir de 1988, la Secretaría de Salud emitió la norma técnica para prevenir el retraso mental causado por hipotiroidismo congénito a través de la realización de tamiz neonatal, quedando incorporada con carácter de obligatoriedad en la Norma Oficial Mexicana en 1995⁵. El Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) inició en el año de 1998 la detección de Hipotiroidismo congénito (HC) mediante la realización del tamiz neonatal, ampliándose en el 2005 con pruebas para detectar también hiperplasia suprarrenal congénita (HSC), fenilcetonuria (PKU) y deficiencia de biotinidasa (DB). Del 2011 a la actualidad el tamiz neonatal consiste en la cuantificación de hormona estimulante de tiroides (TSH), 17 alfa hidroxiprogesterona (17-OHP4), biotinidasa (B) y niveles de fenilalanina (Phe) en sangre periférica realizándose entre el tercer y quinto día de vida^{8,9}.

Incidencia y Prevalencia.

Los EIM han sido consideradas entidades raras, sin embargo colectivamente constituyen un grupo amplio de enfermedades. En la actualidad se han descrito alrededor de 700 diferentes³. Tienen una frecuencia estimada de 1 por cada 784 a 813 recién nacidos vivos y una incidencia acumulada de 1 en cada 2500 a 5000². La incidencia anual de los EIM es muy variable ya que depende del área geográfica, etnicidad y padecimiento de interés. Por ejemplo, para la fenilcetonuria es de 1 en 15,000⁶ en judíos Ashkenazi, la enfermedad de Tay-Sachstiene una incidencia estimada de 33 por cada 100,000 RNV, para enfermedad de Gaucher es de 11 por cada 100,000 RNV, en menonitas de Pensilvania la enfermedad de orina en jarabe de maple se presentan 568 afectados por cada 100,000 RNV. La fenilcetonuria es más frecuente en la población turca y judíos yemenitas, así como la hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) en los esquimales Yupik la incidencia es alta 200 por cada 100,000¹⁰ RNV.

La hipercolesterolemia familiar es el EIM más frecuente con una incidencia de alrededor de 1 en 500 individuos^{11,12} sin embargo es una enfermedad que se diagnostica y maneja en hospitales de segundo nivel. El hipotiroidismo congénito tiene una incidencia nacional de 1 en cada 1800 RNV y existe una norma oficial para su tamizaje, por lo que los pacientes diagnosticados son referidos y tratados en hospitales de segundo nivel. La hiperplasia suprarrenal congénita al igual que la

fibrosis quística son de los EIM considerados como más frecuentes respecto a las enfermedades por depósito lisosomal, aminoacidopatías y las acidemias orgánicas¹³ tanto en México como en otros países.

En nuestro país no existen estadísticas nacionales sobre la incidencia y prevalencia de los diferentes EIM. Los estudios publicados hasta ahora han sido realizados en hospitales como el Instituto Nacional de Pediatría¹⁴ en el que se encontraron 248 pacientes con un EIM en 20 años, y en el cual se implementaron pruebas cualitativas de orina, análisis de aminoácidos, ácidos orgánicos, azúcares reductores, cuantificación de MPS, ácido orótico, lactato, piruvato, acetoacetato, β -hidroxibutirato y cuantificación de acilcarnitinas. Otro estudio fue realizado por la Universidad Autónoma de Nuevo León¹⁵ donde se realizó el tamiz neonatal a 42,264 recién nacidos en hospitales públicos de la secretaría de salud estatal, el cual incluyó perfil para acilcarnitinas, aminoácidos y niveles de galactosa, se detectaron 7 casos en total lo que puede considerarse como una baja incidencia; sin embargo, esto pudiera deberse al número limitado de los estudios implementados. En el 2009 el hospital del niño poblano realizó otro estudio que abarca 15 años donde identificaron 102 casos, reportando una alta frecuencia sin embargo es de notar que se incluyó la glucosuria por si sola como un EIM sin confirmar alguna otra patología¹⁶.

Mecanismos Fisiopatológicos de los EIM.

Los EIM son causados por mutaciones en el DNA que originan proteínas estructuralmente anormales, lo que altera su función y tiene como consecuencia un daño en la salud del individuo alterando el transporte membranar, vías metabólicas de los carbohidratos, aminoácidos, y lípidos, así como la función de organelos celulares como los lisosomas y peroxisomas, lo que produce cuadros clínicos dependiendo de la función fisiológica afectada¹⁷.

Los mecanismos que las producen son:

1. El bloqueo metabólico da un exceso del sustrato y simultáneamente existe deficiencia del producto a partir del punto de la alteración enzimática.
2. Alteración de un receptor- transportador de membrana, las manifestaciones clínicas dependerán del transporte alterado.
3. Defecto en la síntesis de enzimas situadas en una organela (lisosoma, peroxisoma), la consecuencia fundamental será el acumulo intracelular de sustancias.
4. Defecto de cofactores enzimáticos, causarán la disfunción enzimática primaria¹⁸.

Clasificación de los EIM.

La clasificación aceptada actualmente se establece de acuerdo al grupo bioquímico afectado¹⁹ considerando los siguientes grupos; aminoacidopatías, acidemias orgánicas, falla en la oxidación de ácidos grasos o biosíntesis del colesterol, enfermedades por depósito lisosomal o peroxisomal, trastornos mitocondriales, defectos de neurotransmisores, alteraciones del metabolismo de metales, purinas y pirimidinas, trastornos de la glicosilación, defecto en el metabolismo de carbohidratos, en el ciclo de la urea, entre otros. En la tabla 1 se enlistan algunas de las entidades más representativas de acuerdo al grupo bioquímico afectado.

Tabla 1. Clasificación por grupos de los Errores Innatos del Metabolismo (EIM)
Trastornos del metabolismo de los carbohidratos Enfermedades por depósito de glucógeno Galactosemia
Trastornos del metabolismo de los aminoácidos (aminoacidopatías) Fenilcetonuria Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce Homocistinuria Tirosinemia
Trastornos del metabolismo de los ácidos orgánicos (acidemias orgánicas) Acidemia metilmalónica Acidemia propiónica
Trastornos de la oxidación de los ácidos grasos Acetil coenzima A (CoA) deshidrogenasa de cadena corta Acetil CoA deshidrogenasa de cadena media Acetil CoA deshidrogenasa de cadena larga Acetil CoA deshidrogenasa de cadena muy larga
Trastornos del metabolismo mitocondrial Miopatía mitocondrial, encefalopatía, acidosis láctica y episodios parecidos a accidente cerebrovascular (MELAS) Aciduria glutárica Deficiencia de piruvato deshidrogenasa
Trastornos del ciclo de la urea Deficiencia de carbamilfosfosintetasa Deficiencia de ornitina transcarbamilasa Deficiencia de arginosuccinato
Trastornos Peroxisomales Adrenoleucodistrofia Síndrome de Zellweger Condrodisplasia puctata Enfermedad Refsum

Trastornos de la vía de los esteroides Hiperplasia suprarrenal congénita Síndrome de Smith-Lemli-Opitz
Trastornos del depósito de lípidos Enfermedad de Tay-Sachs Enfermedad de Gaucher Leucodistrofiametacromática
Trastornos del metabolismo de las purinas Síndrome de Lesch-Nyhan
Trastornos del transportemembranal Cistinosis Hipercolesterolemia
Trastornos lisosomales Mucopolisacaridosis (MPS) I, II, III, IV, VI, VII. Glucoproteinosis Esfingolípidos Defectos combinados Mucolípidosis
Trastornos del metabolismo de los metales Enfermedad de Wilson Hemocromatosis Enfermedad de Menkes
Otras Hipotiroidismo congénito Hemoglobinopatías MELAS

Patrones de Herencia.

En los EIM los patrones de herencia son heterogéneos. El modelo Autosómico Recesivo (AR) es el más frecuente. En estos casos los padres son portadores sanos (heterocigotos para la mutación) y su descendencia tiene una probabilidad del 25% de estar afectados (homocigotos para la mutación). En las enfermedades con herencia Autosómica Dominante (AD) hay mujeres y varones afectados por igual y son heterocigotos para el gen mutado. El riesgo de recurrencia para la descendencia es del 50%. En menor frecuencia el modelo de herencia es ligado al cromosoma X (LX), donde una copia del gen mutado es suficiente para causar la enfermedad con mayor gravedad en varones y las mujeres son portadoras. Finalmente la herencia mitocondrial, también afecta a hombres y mujeres, sin embargo solo existe transmisión materna^{5,6}.

EL ESPECTRO CLÍNICO DE LOS EIM.

Los EIM se caracterizan por su expresividad variable, heterogeneidad genética y su dificultad diagnóstica, por lo que condicionan¹⁹⁻²¹:

- Enfermedades poco conocidas.
- Las manifestaciones se pueden presentar en cualquier período de la vida, incluyendo etapas muy tempranas como las formas intrauterinas.
- Cuadros con afección a un solo órgano o sistema, o afección múltiple.
- Existen formas silentes, agudas, crónicas o intermitentes.
- La misma entidad presenta diversos niveles de gravedad.
- Se confunden frecuentemente con cuadros infecciosos u otras entidad más comunes.
- Producen una muerte temprana sin diagnóstico o presencia de secuelas sin causa etiológica identificable.

Los expertos han tratado de formar grupos clínicos pero ha sido complicado establecerlos por sus características. A continuación mencionamos una de las clasificaciones clínicas más utilizadas²².

- a) EIM de “tipo intoxicación” en estos predomina el acumulo de una sustancia "tóxica" para el organismo y se manifiesta comúnmente tras un periodo neonatal libre de síntomas con un cuadro progresivo de rechazo al alimento, vómito, somnolencia, convulsiones y coma. El ejemplo característico son los trastornos del metabolismo de los aminoácidos, ciclo de la urea, acidurias orgánicas, intolerancias a carbohidratos, intoxicaciones por metales, porfirias y trastornos en el metabolismo de los neurotransmisores.
- b) EIM tipo “déficit energético” en los que predomina una deficiencia energética por trastorno mitocondrial o citoplasmático, se manifiestan con falla multisistémica y progresiva en forma de hipotonía, cardiomiopatía, trastorno del sistema nervioso, hepatopatía, neuropatía, dando cuadros tan graves como los de presentación prenatal. Ejemplos de estos son los defectos: de glucólisis, glucogenólisis, neoglucogénesis, hiperinsulinismo, defectos de la síntesis de creatina, acidemias lácticas, defectos OXPHOS, trastornos de la beta oxidación y de la síntesis de cuerpos cetónicos.

c) EIM tipo hepatomegalia- hipoglucemia, el síndrome puede estar asociado a ictericia con afectación hepática frecuentemente o la ausencia de alteraciones bioquímicas dando lugar a una enfermedad aguda ó crónica progresiva, son ejemplo las enfermedades por depósito lisosomal y peroxisomal.

ABORDAJE CLÍNICO DE LOS EIM.

Ante la sospecha de un EIM, es necesario identificar los datos que guíen hacia una etiología específica²³.

La Historia Clínica en los EIM.

Es importante realizar la búsqueda intencionada de antecedentes familiares como consanguinidad, endogamia, muertes neonatales o abortos, enfermedades crónicas de diagnóstico no establecido, otros miembros de la familia con un proceso similar al del caso índice o finados por una enfermedad inexplicada. La expresión clínica de un mismo EIM puede variar incluso dentro de una misma familia dificultando establecer un nexo entre los afectados, por lo que se debe realizar un árbol genealógico para identificar individuos enfermos o con datos clínicos que nos sugieran un EIM²⁴. También se debe valorar la fecha de inicio, periodicidad, síntomas principales y acompañantes, si existe algún factor alimenticio o del ambiente desencadenante del cuadro o de su exacerbación, indagación de factores mitigantes y un análisis de la evolución exacta²⁵.

Exploración Física en los EIM.

Todo paciente en el que se sospeche de un EIM requiere una exhaustiva y cuidadosa exploración física^{26,27} ya que la identificación precoz de determinados signos puede ser determinante, la afectación de múltiples órganos o sistemas en un mismo individuo orientaría hacia un posible EIM de organelas como mitocondria, peroxisomas o bien un trastorno de la glicosilación. La visceromegalia generalizada a menudo indica una enfermedad de depósito lisosomal. Incluso las dismorfias suelen ser características de algunas entidades como lo es la facies tosca en las mucopolisacaridosis, o la ictiosis y la polidactilia en el síndrome de Conradi-Hünemann, la macrocefalia en la acidemia glutárica tipo 1, la ambigüedad de genitales en el síndrome de Smith-Lemli-Opitz.

Estudios de laboratorio y gabinete.

La valoración inicial requiere de estudios básicos como; biometría hemática completa, pruebas de función hepática y renal, lactato, aldolasa, electrolitos, perfil lipídico, amonio, gases arteriales, examen general de orina, tamiz metabólico y estudios de imagen²⁸. Las pruebas complementarias deben decidirse en función a la presentación clínica, los resultados de laboratorio y evolución como son la cuantificación de enzimas, perfil de carnitinas, ácidos orgánicos en orina, perfil peroxisomal y si es necesario, solicitar estudios invasivos como la biopsia a órgano específico^{29,30}. Finalmente y como parte del trabajo de genética, los estudios moleculares han sido vitales para otorgar un asesoramiento genético preciso, así como para la detección de portadores.

EL TAMIZ METABÓLICO COMO PARTE DEL ABORDAJE DIAGNÓSTICO

Tamiz Neonatal (TN).

El tamiz neonatal es un procedimiento para descubrir a aquellos recién nacidos aparentemente sanos con probabilidad de padecer un EIM. La detección oportuna permite iniciar un tratamiento temprano para una enfermedad que con el tiempo puede ocasionar daños graves e irreversibles. Para considerar la posibilidad de realizar un estudio de tamizaje de una enfermedad genética, ésta debe cumplir varios criterios: ocasionar una morbimortalidad significativa, tener un mecanismo de patogénesis conocido y con medidas de prevención ó tratamiento disponibles, además de contar con una prueba rápida, fácil de realizar, confiable y de costo aceptable^{31, 32,33}. En México la norma oficial mexicana solo incluye la detección de Hipotiroidismo Congénito, sin embargo el TN varía dependiendo de la institución de salud. Actualmente el IMSS realiza el estudio de detección para cuatro EIM; hipotiroidismo congénito, hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21 hidroxilasa, fenilcetonuria y deficiencia de biotinidasa²⁸. En otras instituciones como PEMEX el tamiz neonatal cubre alrededor de 60 entidades³⁴, el ISSSTE solo contempla fenilcetonuria e hipotiroidismo congénito pero en la actualidad existen países donde se pueden identificar hasta 100 padecimientos metabólicos^{35,36}.

El Tamiz Neonatal ampliado.

El avance de la tecnología actual ha permitido disponer de técnicas para el diagnóstico oportuno de los EIM y realizar múltiples determinaciones bioquímicas en gotas de sangre recolectadas en papel filtro, para detectar aproximadamente doscientas patologías³⁷.

Dentro de las técnicas destaca la espectrometría de masas en tándem, procedimiento que determina con gran precisión el peso y la estructura molecular, considerándose una prueba de alta especificidad y sensibilidad. Otros métodos y técnicas que han ampliado la gama de trastornos detectados por el tamiz neonatal usando la misma tarjeta de Guthrie son la detección de actividad enzimática por fluorometría, ensayos inmunoenzimáticos, migración isoeléctrica y el estudio directo del ADN para búsqueda de mutaciones específicas.

TRATAMIENTOS ACTUALES PARA LOS EIM.

Los EIM son entidades crónicas que afectan a varios órganos y a menudo son progresivas, por lo tanto, es fundamental para asegurar la supervivencia y la mejor calidad de vida de los individuos afectados instalar un tratamiento precoz³⁸. El tratamiento de los pacientes debe ser individualizado al máximo, el personal médico debe conocer las posibilidades terapéuticas que tiene cada uno de sus pacientes, identificar y prevenir las situaciones de riesgo específicas para cada entidad, se requiere conocer la historia natural de la enfermedad, comprender sus bases moleculares y fisiopatológicas³⁹. Todos estos requisitos necesitan formar parte de la capacitación del personal de salud e incluirse en la formación de los médicos.

La corrección de los defectos genéticos (terapia genética o molecular) aún no ha sido establecida en muchas de las patologías, por lo tanto los tratamientos engloban distintos aspectos como son el tratamiento dietético, que busca la supresión del compuesto tóxico y favorece la recuperación del anabolismo en las enfermedades por intoxicación. También se han empleado cofactores que permiten compensar la deficiencia enzimática y de esta manera se neutraliza el bloqueo enzimático. En algunos casos es posible administrar la enzima responsable de la enfermedad. La correcta administración de las medidas terapéuticas requiere de un grupo multidisciplinario capacitado para su manejo y seguimiento^{40,41}.

Manejo Sintomático en los EIM.

Los tratamientos sintomáticos incluyen control farmacológico de crisis convulsivas y acidosis metabólica, terapia de rehabilitación, hidratación adecuada, administración de cofactores, etc. El objetivo terapéutico es conseguir el desarrollo óptimo durante la vida⁴².

Terapia de reemplazo enzimático (TRE).

El objetivo de la TRE radica en administrar la enzima que el organismo no es capaz de producir, para ello una vez que se sintetiza la proteína, se marca mediante una señal bioquímica (por ejemplo manosa6-fosfato) para alcanzar la diana celular a la que va dirigido, se administra por vía endovenosa con una dosis por kilogramo de peso y una frecuencia que depende de la enzima deficiente, de la necesidad del paciente y de la enfermedad.

Se utiliza como tratamiento en pacientes con el cuadro clínico manifiesto con objeto de retrasar su progresión. El efecto deseado de esta terapia es mejorar la función de órganos específicos, sus inconvenientes son básicamente que no atraviesan la barrera hematoencefálica, llega en bajas cantidades a los tejidos poco vascularizados y que su administración puede desarrollar anticuerpos neutralizantes que disminuyan o inhiban su efecto con el tiempo^{43,44,45,46}.

En el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) incluyendo al H.G. del CMN “La Raza” existen varias estrategias terapéuticas: la terapia de reemplazo enzimático (TRE) para pacientes con MPS tipo I, MPS tipo II, MPS VI, enfermedad de Gaucher, Pompe y Fabry, fórmulas lácteas especiales para fenilcetonuria, enfermedad de jarabe de maple, galactosemia y acidemia propiónica⁴⁷. A pesar de ser un número reducido de enfermedades, éstas representan las más frecuentes de los EIM en nuestra población.

JUSTIFICACIÓN

Los Errores Innatos del Metabolismo (EIM) han sido considerados poco frecuentes, sin embargo, en los últimos años las tasas de incidencia y prevalencia han ido incrementando secundario al creciente conocimiento médico sobre estas enfermedades, presentan una incidencia de 1 por cada 784 a 813 recién nacidos. El mayor interés en los EIM ha fructificado en el conocimiento de su frecuencia relativa, etiopatogenia y fisiopatología. En otros países existen programas de detección temprana bien estructurados con equipos multidisciplinarios e insumos para diagnóstico de certeza, manejo y seguimiento a largo plazo que ha impactado en la calidad de vida de los pacientes y sus familias.

En México no se cuenta con cifras sobre la incidencia y prevalencia de los EIM que no están incluidos en el tamiz neonatal, a pesar de ser padecimientos controlables que con tratamientos oportunos podría evitarse o retrasarse complicaciones graves como el retraso mental, falla orgánica ó la muerte temprana. Al ser entidades crónicas implican altos costos de atención para las instituciones de salud, ya que para su diagnóstico se requiere de estudios a menudo costosos, tratamientos específicos, manejo de complicaciones ó secuelas, sin dejar de lado otros aspectos psicosociales que se ven afectados.

Dado que los EIM son enfermedades de difícil diagnóstico, es necesario justificar si su frecuencia es suficiente para desarrollar programas de tamizaje poblacional y promover la adquisición de la infraestructura necesaria para su detección y atención oportuna.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En la UMAE del Centro Médico Nacional “La Raza”, se han incrementado notablemente las consultas por un probable EIM en los últimos años, sin embargo hasta el momento desconocemos la frecuencia de pacientes confirmados como un EIM, su evolución, y morbimortalidad, así como los tratamientos empleados. El servicio de Genética lleva registros de los casos sospechosos y participa en el equipo multidisciplinario de estudio y manejo de pacientes, por lo que necesita saber el número de casos y sustentar la necesidad de presupuesto para mejores equipos e insumos para el diagnóstico de certeza, mejorar la calidad del asesoramiento genético con riesgos de recurrencia confiables, instaurar tratamientos más oportunos y disminuir así las tasas de morbimortalidad.

Por tanto, la pregunta es:

¿Cuál es la frecuencia de Errores Innatos del Metabolismo en pacientes de la UMAE, H.G. Gaudencio González Garza del CMN La Raza del periodo del 01 de enero del 2006 al 31 de diciembre del 2011?

OBJETIVO GENERAL

Conocer la frecuencia de Errores Innatos del Metabolismo en los pacientes que acudieron a la consulta de genética del Hospital General “Gaudencio González Garza” del CMN La Raza, en los últimos 6 años periodo 2006 - 2011”.

OBJETIVO ESPECÍFICOS

1. Caracterizar el cuadro clínico y conocer la evolución de los casos diagnosticados como un EIM.
2. Identificar las herramientas más frecuentemente utilizadas para el diagnóstico.
3. Conocer las complicaciones clínicas más frecuentes por grupo de los EIM.
4. Identificar los tratamientos establecidos en estos pacientes.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Retrospectivo, descriptivo y transversal.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se revisarán los registros de consulta diaria obteniéndose los nombres de los pacientes que cuenten con un diagnóstico de probable EIM ó alguna de las entidades específica de EIM, que fueron valorados por el Departamento de Genética de la UMAE del Hospital General Gaudencio González Garza del CMN “La Raza” en el periodo del 01 de enero del 2006 al 31 de diciembre del 2011, posteriormente se hará una revisión del expediente clínico escrito ó electrónico del que se analizarán notas médicas de genética y otras especialidades, resultados de tamiz metabólico cualitativo, ampliado ó pruebas específicas, así como de los sistemas electrónicos de laboratorio (SICEH) y rayos X (Sinapse) lo que permitirá seleccionar a los pacientes que cuentan con un diagnóstico definitivo de alguna de las entidades de EIM, descartándose los que se encuentran con un diagnóstico inconcluso (aun están en estudio o porque no se cuenta con las herramientas diagnósticas necesarias para su confirmación), posteriormente se realizará el análisis y reporte de los datos obtenidos y se ingresarán a una base de datos estadísticos (Excel SPSS18.0) con lo que estableceremos la frecuencia diagnóstica.

DISEÑO MUESTRAL

Todos los pacientes identificados como probable EIM del periodo de Enero del 2006 a Diciembre del 2011 a la consulta de genética del Hospital General Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional “La Raza” Instituto Mexicano del Seguro Social que cubran los criterios de inclusión.

UNIVERSO

UNIVERSO DE TRABAJO: Pacientes de ambos géneros de cualquier edad en quienes se estableció el diagnóstico de probable EIM.

UNIVERSO CRONOLÓGICO: Periodo del 01 de Enero del 2006 a 31 de Diciembre del 2011.

UNIVERSO GEOGRÁFICO: Departamento de Genética Humana, del Hospital General Gaudencio González Garza del CMN La Raza.

VARIABLES

Variable Independiente.

-Error innato del metabolismo.

Variable Dependiente.

-Prueba Bioquímica o molecular para el diagnóstico de EIM

DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES			
VARIABLE	DEFINICIÓN		VALORACIÓN
Independiente	ERROR INNATO DEL METABOLISMO	Enfermedades causadas por un defecto génico que produce un cuadro clínico secundario a la afección de una vía metabólica, la cual deberá confirmarse por medio de pruebas bioquímicas o moleculares.	Dicotómica Presente o ausente
Dependiente Pruebas bioquímicas	TAMIZ AMPLIADO DE ALTO RIESGO	Prueba realizada por medio de HPLC o espectrometría de masas, en gotas de sangre fresca recolectada en papel filtro ó tarjeta de Guthrie.	Dicotómica Positivo negativo. 0
	PRUEBAS ENZIMÁTICAS	Pruebas que se realizan en sangre periférica o en biopsias de tejidos específicos, en las cuales se utiliza espectrofotometría para la cuantificación de actividad enzimática	Dicotómica, ausente Presente. 0
	PERFILES ESPECIFICOS	Perfiles específicos dependiendo del organelo afectado como: perfil peroxisomal, realizados por medio de espectrometría de masas en sangre periférica.	Dicotómica, ausente Presente. 0
	ÁCIDO ORGÁNICOS	Prueba realizada por medio de HPLC o espectrometría de masas en muestra de orina para detectar diversos ácidos orgánicos patológicos.	Dicotómica, ausente Presente. 0
Estudios moleculares	ESTUDIOS EN ADN	Técnicas moleculares para identificar mutaciones en el DNA de genes específico para los diversos EIM.	Dicotómica, ausente Presente. 0

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Individuos de ambos géneros.
2. Pacientes de cualquier edad.
3. Que cuenten con un diagnóstico definitivo o probable de alguna de las entidades que constituyen el grupo de los EIM.
4. Pacientes que cuenten con expediente clínico escrito ó electrónico con notas completas e informativas, resultados de estudios de laboratorio y gabinete, así como reporte de tamiz metabólico cualitativo y cuantitativo ó de estudios específicos necesarios para confirmar el diagnóstico.
5. Individuos que hayan sido valorados y diagnosticados en hospitalización, consulta externa o como causa de interconsulta por el servicio de genética de CMN “La Raza”, durante el periodo que comprende del 01 de Enero del 2006 al 31 de Diciembre del 2011.

CRITERIOS DE EXCLUSION

1. Pacientes en quienes se halla descartado el diagnóstico de EIM.
2. Pacientes que cuenten con los siguientes diagnósticos:
 - Hipotiroidismo congénito que ya tiene tasas de incidencia y prevalencia a nivel nacional por contarse con una normal oficial para la detección de esta entidad.
 - Hiperplasia suprarrenal congénita por se parte de las enfermedades incluidas en el tamiz neonatal del IMSS.
 - Fibrosis quística e hipercolesterolemia familiar ya que al ser de los EIM más frecuentes han sido causa de diferentes estudios por lo que se conocen sus frecuencias.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

1. Pacientes con un resultado bioquímico dudoso ó diagnostico inconcluso.

ORGANIZACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

La Dra. Laura Santana Díaz, Médico residente de Tercer año en Genética Médica realizará la investigación clínica asesorada y bajo la supervisión de la Dra. Eugenia Dolores Ruiz (Adscrita al CMN La Raza) en la UMAE, Hospital General Gaudencio González Garza del CMN “La Raza”.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El estudio consiste en realizar un análisis retrospectivo y observacional de los pacientes con diagnóstico de error Innato del Metabolismo, no se contrapone con lo establecido por la Comisión de Ética de Helsinki y de acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud, en su capítulo 1 de los Aspectos Éticos de la Investigación en seres Humanos se están respetando los artículos 13, 14, 15 y 16, así como el artículo 17 en su inciso II clasificando la presente investigación con riesgo de daño mínimo para los sujetos de estudio. Además que se proporcionaran cartas de consentimiento informado a los pacientes que autoricen ser fotografiados.

FACTIBILIDAD PARA EL ESTUDIO

El Departamento de Genética de la UMAE del Hospital General “Gaudencio González Garza” del CMN “La Raza” cuenta con:

1. Pacientes con diagnóstico de una entidad específica del grupo de los EIM.
2. Los expedientes clínicos y electrónicos de los pacientes.
3. Los reportes de Tamiz metabólico cualitativo, estudio de mucopolisacaridosis, y enfermedades lisosomales, que son realizados en nuestro hospital.
4. Se tiene acceso al reporte de otros estudios bioquímicos, radiológicos y de gabinete, realizados en nuestro hospital.
5. Reportes de estudios específicos como cuantificación enzimática, ceruloplasmina, 7-dehidrocolesterol, perfil peroxisomal y mitocondrial que han sido subrogados a otras instituciones ó laboratorios por parte de nuestro servicio.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

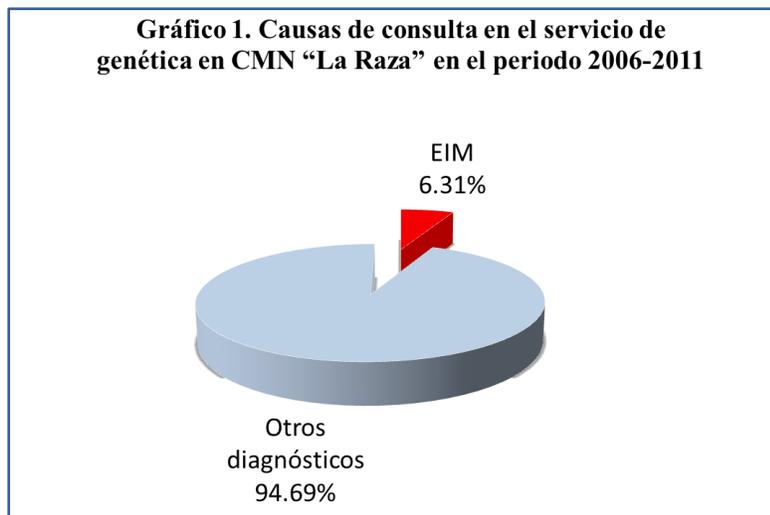
Los resultados se analizaron por medio de estadística descriptiva, utilizándose el programa Excel SPSS18.0 de IBM.

CRONOGRAMA. GRÁFICA DE GANT

	Diciembre 2011	Enero 2012	Febrero a Junio 2012	Julio 2012	Agosto a Septiembre 2012
ELECCIÓN DE TEMA					
REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA					
INICIO DE ELABORACIÓN DE PROTOCOLO					
REVISION DE EXPEDIENTES					
CLASIFICACIÓN DE SUJETOS DE ESTUDIO					
ANALISIS PARA LA CLASIFICACION DE SUJETOS					
ANALISIS DE RESULTADOS					
ESCRITURA DE LA TESIS					

RESULTADOS

El Hospital General Dr. Gaudencio González Garza recibe un promedio anual de 250,000 consultas. Mensualmente se atiende alrededor de 21,000 pacientes y 16,000 son consultas de especialidad. Del 01 de enero del 2006 al 31 de diciembre del 2011 el servicio de Genética recibió un total de 21,194 consultas incluyendo las de primera vez, subsecuente e interconsultas de las cuales 1424 (6.71%) fueron solicitadas por un probable EIM. En los seis años estudiados se observa que se ha triplicado el número de solicitudes (3-9% del total de consultas otorgadas) De las 1424 solicitudes, solo 110 casos ameritaron estudio de abordaje diagnóstico por el grupo interdisciplinario de EIM y el 94.29% restante pertenecieron a otros grupos de patologías como; cromosomopatías, enfermedades monogénicas, síndromes de genes contiguos, diagnóstico prenatal, infertilidad, etc (gráfico 1).



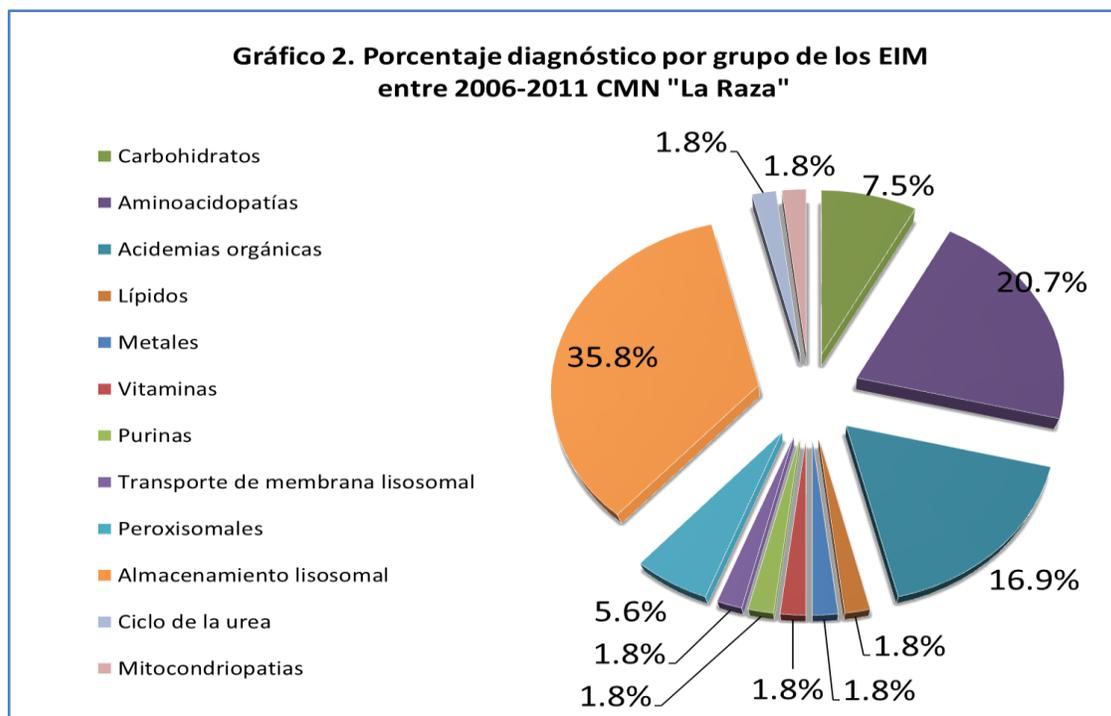
CASOS CONFIRMADOS.

Al considerar el diagnóstico de certeza, la frecuencia de EIM en el total de las consultas atendidas, fue de 2 por cada 1000. De los 110 casos estudiados se confirmó el diagnóstico de EIM en 53 pacientes (tabla 1) y los 57 restantes hasta el 31 de diciembre del 2011 se encontraban en estudio ó sin una conclusión diagnóstica. Los padecimientos diagnosticados (3.72% del total de solicitudes de valoración por sospecha de EIM) se clasificaron en 12 grupos distintos y se identificaron 29 entidades diferentes.

**Tabla 1. EIM diagnosticados entre 2006-2011
en el CMN “La Raza”**

Tipo de EIM por grupo	Tipo de EIM específico	No. Casos	
Carbohidratos	Galactosemia	1	
	Glucogenosis hepática	2	
	Pompe	1	
Aminoacidopatías	Fenilcetonuria	2	
	Acidemia glutárica tipo 1	1	
	Albinismo oculocutáneo	3	
	Enfermedad de orina de jarabe de maple	2	
	Homocistinuria	3	
	Acidemias orgánicas	Acidemia metilmalónica	3
		Acidemia propiónica	1
Deficiencia de Biotinidasa		2	
Deficiencia múltiple de carboxilasas		1	
Acidemia isovalérica		2	
Ciclo de la urea	Deficiencia de ornitín-transcarbamilasa	1	
Defectos de los lípidos	Smith-Lemli-Opitz	1	
Defectos por acúmulo de metales	Enfermedad de Wilson	1	
Defectos en vitaminas	Deficiencia en la absorción de vitamina B12	1	
Defecto en las purinas	Lesch-Nyhan	1	
Desordenes en transportadores de membrana lisosomal	Cistinosis	1	
Peroxisomales	Adrenoleucodistrofia ligada al X	1	
	Deficiencia de proteína D-Bifuncional	1	
Almacenamiento lisosomal	Conradi-Hünemann	1	
	Niemann-Pick tipo C	1	
	Fabry	2	
	Gaucher	4	
	MPS I Hurler	7	
	MPS II Hunter	4	
	MPS VI Maroteaux-Lamy	1	
	Mitocondriopatía	Kearns-Sayre	1
Total		53	

Las entidades más representativas encontradas en nuestro estudio son las enfermedades por almacenamiento lisosomal (35.8%) seguidas de las aminoacidopatías (20.7%) y las acidemias orgánicas (16.9%) (ver gráfico 2).



Para el abordaje diagnóstico de los 1424 casos recibidos con sospecha de EIM se realizaron 1577 estudios de tamiz cualitativo y 222 estudios de tamiz ampliado de alto riesgo. Para seleccionar los casos positivos de entre los 110 pacientes ingresados a estudio se requirió la realización de estudios preliminares que fueron: biimetría hemática, pruebas de coagulación, química sanguínea, gasometría arterial y venosa, perfil de lípidos, pruebas de función hepática, examen general de orina, medición de lactato y amonio, además de estudios de gabinete como rayos X, ultrasonido, tomografía axial computarizada (TAC) ó resonancia magnética (RMI). Posteriormente se necesitó de estudios más específicos por lo que entre los 110 pacientes ingresados al estudio se realizaron 60 tamices ampliados, 35 estudios de actividad enzimática, 4 anatomopatológicos, 1 determinación de ceruloplasmina, 1 cuantificación de vitamina B12, 3 pruebas de tirosinasa en folículo piloso, 2 determinaciones de 7- dehidrocolesterol y 3 perfiles peroxisomales, cuyos resultados confirmaron los 53 casos finales. El estudio molecular se solicitó solamente en 10 de los pacientes: cuatro casos de síndrome de Hunter, dos de Fabry y un caso de cada una de las entidades siguientes: Gaucher, Pompe, Galactosemia y Kearns-Sayre.

Con respecto a las secuelas encontradas el retraso mental y psicomotor fue el dato clínico más constante, el segundo lugar lo ocupó la falta de ganancia ponderal, seguido de las deformidades óseas, las contracturas musculares y articulares debido a que las enfermedades lisosomales fueron las entidades más comunes que cursan con estas alteraciones. Las crisis convulsivas se presentaron sobre todo en las aminoacidopatías y las acidemias orgánicas otros datos pivote de estos grupos han sido la hepatomegalia y la hipotonía. En los dos casos de enfermedad de Fabry los pacientes presentaron insuficiencia renal crónica, y en la enfermedad de Pompe el dolor y la pérdida de fuerza muscular fueron claves en el diagnóstico.

DESCRIPCIÓN CLÍNICA.

A continuación se hace una descripción de las principales características clínicas, histopatológicas, imagenológicas y de laboratorio de los pacientes diagnosticados, así como el tratamiento implementado y su evolución:

Defecto en el metabolismo de carbohidratos:

Galactosemia: Preescolar masculino de 3 años de edad, durante la etapa neonatal presentó ictericia y pruebas de función hepática alteradas, en el tamiz neonatal la actividad enzimática de galactosa uridiltransferasa se encontró ausente, se realizó estudio molecular reportándose una mutación Q188R/N314D que corresponde a un heterocigoto compuesto con galactosemia clásica. El tratamiento implementado fue fórmula láctea de soya y continua con una dieta libre de galactosa, su evolución actual ha sido favorable sin presentar complicaciones oftalmológicas ni neurológicas. El estudio de control se realiza con medición de galactosa en sangre ya que no contamos con galactitol.

Glucogenosis hepática: Caso 1. Prescolar masculino inicia a los 2 años con hepatomegalia, déficit de crecimiento, hipoglucemia recurrente, dislipidemia y transaminasemia por lo que se realiza a los 3 años biopsia hepática la cual reportó daño hepatocelular acentuado con formación de puentes de fibrosis compatible con glucogenosis, se ha manejado con dieta rica en calorías y fécula de maíz, con ganancia ponderal y ausencia de hipoglucemias (figura 1). Caso 2. Escolar masculino a quien se le detecta hepatomegalia a los 3 años cursando con hipoglucemias

recurrentes, se realizó biopsia hepática con reporte compatible con glucogenosis, se desconoce evolución por pérdida de seguridad social.

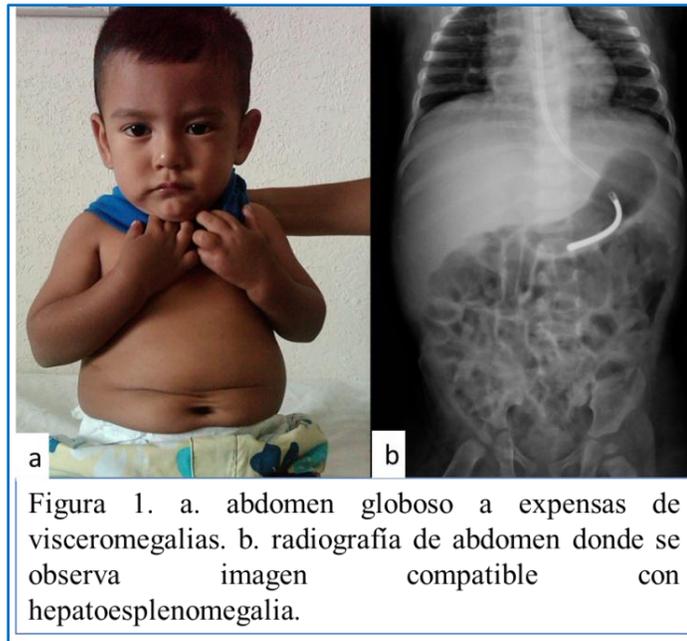


Figura 1. a. abdomen globoso a expensas de visceromegalias. b. radiografía de abdomen donde se observa imagen compatible con hepatoesplenomegalia.

Enfermedad de Pompe: Adulto masculino que inicia en el periodo escolar con disminución de la fuerza muscular progresiva requiriendo a los 15 años el uso de silla de ruedas, agregándose hipotrofia generalizada, infecciones de vías respiratorias y gastrointestinales frecuentes, transaminasas y deshidrogenasa láctica elevadas, CPK normal. A los 18 años se realiza cuantificación de α -glucosidasa con actividad nula, se proporciona tratamiento a base de alglucosidasa- α con mejoría de la fuerza muscular, recuperación de la deambulaci3n y sin infecciones recurrentes.

Defecto en el metabolismo de aminoácidos:

Fenilcetonuria: Ambos casos se identifican al nacimiento por tamiz neonatal, iniciándose de inmediato el tratamiento que incluye fórmula láctea Phenex. El Caso 1 actualmente presenta 3 años y continua con desarrollo psicomotor normal, en el Caso 2 la evolución ha sido t3rpida presentando a los 3 meses de edad hiperkalemia, espasticidad, crisis convulsivas, diarrea y bronquiolitis repetitivas, actualmente con déficit en el crecimiento, microcefalia y atrofia cortical severa, con niveles fluctuantes (2.5-10mg/dl).

Enfermedad de orina de Jarabe de Maple: Caso 1. Preescolarmasculino que a los 8 meses inicia con letargia, hiporexia, retraso psicomotor, infección de vías respiratorias recurrentes, orina con olor suigeneris, atrofia bifrontal, hipoacusia derecha y déficit visual. Se realiza tamiz de alto riesgo encontrándose elevación de leucina, isoleucina y valina, se proporciona tratamiento con Ketonex (ver tabla X) evolucionando favorablemente. Caso 2. Recién nacido masculino con hipotonía, hiporreactivo, dificultad para deglución, crisis convulsiones generalizadas, acidosis metabólica, evolucionando rápidamente a una encefalopatía, se realiza tamiz con incremento de leucina, isoleucina y valina, a pesar del iniciar tratamiento con Ketonex tiene una evolución mala y fallece a los finalmente fallece a los 5 meses.

Albinismo: se presentan 2 casos femeninos de 5 y 3 años y un caso masculino de 4 años, los tres se detectaron en el periodo neonatal por hipopigmentación de piel y cabello, prueba de tirosinasa en folículo piloso positiva. Con manejo paliativo a base de filtro solar y gafas contra rayos UV, evolucionando en los tres casos con estrabismo, nistagmus y fotosensibilidad.

Acidemia glutárica tipo 1: lactantemasculino quien presenta macrocefalia, fontanela anterior amplia, retraso psicomotor, hipotonía central, distonía, hiperamoninemia, elevación de las transaminasas, perfil de aminoácidos y ácidos orgánicos con aumento del ácido glutárico y 3-hidroxiglutarico, ácido cítrico y metilcíticotomografía de cráneo con imágenes de pérdida en la diferenciación entre la sustancia gris y blanca, hiperintensidad de sustancia blanca sobre todo en lóbulos temporales, surcos y cisuras amplias, ultrasonido abdominal con imagen de hepatomegalia. Se ha manejado con dieta libre en lisina y baja en triptófano y alto consumo de L-carnitina. Actualmente con retraso psicomotor (figura 2).

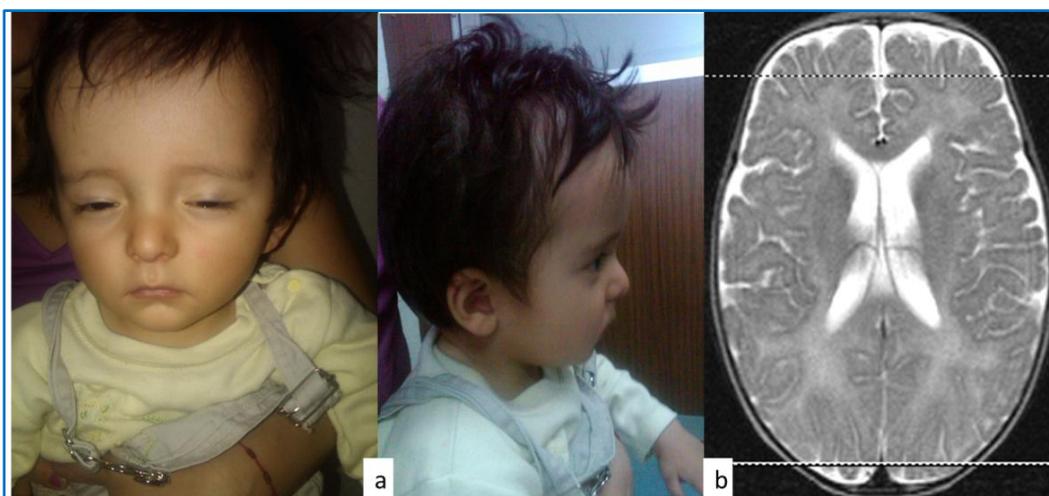


Figura 2. a. Se observa macrocefalia con desproporción cráneo-cara. b. TAC de cráneo en la que observamos pérdida en la diferenciación entre la sustancia gris y blanca, hiperintensidad de sustancia blanca sobre todo en lóbulos temporales, surcos y cisuras amplias.

Homocistinuria: Caso 1. Femenino preescolar quien a los 2 años presenta retraso psicomotor, y déficit visual se detecta luxación de cristalino por lo que se realiza tamiz metabólico encontrándose aumento importante de homocisteína en sangre y orina, se desconoce su evolución por pérdida de derechohabencia. Caso 2 y 3 se trata de neonatos hombre y mujer hermanos que inician con crisis convulsivas, ictericia, deterioro neurológico, hipotonía, cuadriparesia espástica, tomografía de cráneo con atrofia interhemisférica y desmielinización extensa simétrica global. Se realiza tamiz metabólico en el que se encuentra aumento de homocisteína en sangre y orina. Ambos fallecen en el segundo mes de vida con sepsis y encefalopatía.

Defecto en el metabolismo de ácidos orgánicos:

Acidemia metilmalónica: caso 1. Preescolar femenino con vómitos cíclicos, hepatomegalia, crisis convulsivas, acidosis metabólica e hiperamoninemia, se realiza cuantificación de aminoácidos y ácidos orgánicos con elevación de glicina y ácido metilmalónico, se inicia tratamiento específico a los 3 años de edad, actualmente sin vómito y remisión de la hepatomegalia. Caso 2. Escolar masculino que inicia en la etapa neonatal con vómitos cíclicos, hipotonía y déficit de crecimiento, deshidratación acidosis metabólica, ácido metilmalónico elevado, hiperglicinemia, e hiperamoninemia. Se inicia manejo con fórmula especial con mejoría importante del tono muscular y ausencia de vómito. El Caso 3 es hermano del caso 2 que se diagnosticó en la primera semana de vida iniciando manejo inmediato con fórmula especial sin complicaciones con desarrollo psicomotor y ganancia ponderal normal.

Acidemia propiónica: Lactante mayor masculino con acidosis metabólica, pancitopenia, retraso psicomotor, hipotonía, cuadros de deshidratación y diarreas recurrentes, tomografía de cráneo con atrofia cortical y subcortical generalizada e hipoacusia severa bilateral y déficit visual. se realiza cuantificación de aminoácidos, ácidos orgánicos y perfil de carnitinas, reportando elevación de los ácidos metilmalónico, 3-hidroxi propiónico y metilcítrico en orina y propionilcarnitina en sangre. Se inicia tratamiento con Propimex (ver tabla X) evolucionando favorablemente.

Deficiencia de biotinidasa: caso 1. Preescolar femenino quien inicia en el periodo neonatal con eczema en cuero cabelludo y crisis convulsivas. Caso 2. Lactante masculino con trombofilia, reflujo gastroesofágico, infartos cerebeloso, crisis convulsivas, retraso psicomotor, espasticidad y microcefalia. En ambos casos se realiza tamiz demostrando la elevación de C5-

hidroxiacilcarnitina y la actividad de biotinidasa disminuida. El caso 1 con una respuesta adecuada al tratamiento y un desarrollo psicomotor normal, el caso 2 con secuelas neurológicas.

Deficiencia de holocarboxilasas: Prescolar masculino que inicia con regresión de las habilidades, pérdida en el control de esfínteres, irritabilidad, movimientos estereotipados, acidosis metabólica, se realiza medición de aminoácidos y ácidos orgánicos con aumento de β -hidroxi-isovalérico, láctico, 3-hidroxi-isobutírico, 3-hidroxisovalérico, fumárico, glutárico, málico, adípico, pirúvico, 2-hidroxi-glutárico, isocítrico, 2-oxoglutárico y biotina normal. Con manejo ha sido conservador con complejo B, biotina y anticonvulsivantes. Con mejoría del cuadro pero continua con retraso psicomotor.

Acidemia Isovalérica: Caso 1. Paciente prescolar masculino quien inicia a los 6 meses de edad con ataxia troncal, diarreas repetitivas, retraso psicomotor, vomito, deshidratación, orina con olor suigeneris, debilidad y dismetrías, se valora a los 3 años en estado de coma detectándose acidosis metabólica, pancitopenia, perfil de ácidos orgánicos con aumento del ácido isovalérico. Se establece tratamiento con aportes de glicina, carnitina y dieta baja en proteínas. Actualmente con mejoría de habilidades psicomotoras y ausencia de cuadros gastrointestinales. Caso 2. Femenino prescolar quien inicia al año de edad con vómitos cíclicos y cuadros de deshidratación se realiza tamiz de alto riesgo detectándose aumento del ácido isovalérico, por lo que se inicia manejo con dieta baja en proteínas, aporte de glicina y carnitina, al momento con recuperación importante, no ha presentado nuevos cuadros de deshidratación.

Defecto en el metabolismo del ciclo de urea:

Deficiencia de Ornitin-transcarbamilasa: Prescolar femenino que inicia al año de edad con irritabilidad y episodios de agresividad, a los 3 años se agregan ataxia y vómitos cíclicos con deshidratación e insomnio, requiriendo hospitalización durante la cual se identifica hiperamoninemia, TP prolongado, transaminasemia, con evolución desfavorable presentando sangrado gastrointestinal, edema cerebral y coma. Se realizan ácidos orgánicos encontrando incremento en el ácido orótico, citrulina, ornitina, y arginina. Se inicia tratamiento conservador con restricción proteica. Posteriormente presenta cuadro infección deshidratación y encefalopatía, fallece a los 5 años 4 meses de edad.

EIM por defecto en el metabolismo de lípidos:

Síndrome de Smith-Lemli-Opitz: Escolar masculino que al nacimiento presenta defecto de rayo radial, hipospadias, criptorquidia, sindactilia entre el segundo y tercer dedo de pies y polidactilia de mano izquierda, con un cariotipo normal, a los 3 años se encuentra hipercolesterolemia y se realiza determinación de 7-dehidrocolesterol por lo que se establece el diagnóstico, actualmente se maneja con control dietético restringido en lípidos, se reporta retraso mental.

EIM por defecto en el metabolismo de metales:

Enfermedad de Wilson: Adolescente masculino que inicia con ictericia, crisis convulsivas, cefalea recurrente, ataxia, disartria, dislalia, movimientos coreicos, transaminasemia, trombocitopenia, en el ultrasonido abdominal se observa daño hepatocelular, hipertensión portal y esplenomegalia, en la tomografía de cráneo se observan imágenes hipodensas en núcleos basales, a la exploración oftalmológica presencia de anillo de Kayser-Fleischer. En biopsia hepática se cuantifica cobre que se encuentra elevado y se determina el nivel de ceruloplasmina los cuales fueron bajos confirmándose el diagnóstico, se instaura el tratamiento con penicilamina. Actualmente con mejoría importante, desapareciendo movimientos coreicos, crisis convulsivas y buen tono muscular.

EIM por defecto en el metabolismo de Vitaminas:

Deficiencia de vitamina B12: Adolescente femenino con antecedente de anemias recurrentes desde los 18 meses de edad sin respuesta a la administración de ácido fólico y sulfato ferroso, se realizó biopsia intestinal descartando síndrome de mala absorción, la médula ósea reportó neutrófilos polisegmentados, con hemólisis intramedular, se midieron anticuerpos de factor intrínseco resultando negativos y cuantificación en suero de vitamina B12 reportada baja, actualmente con sustitución de vitamina B12 vía intramuscular y oral a dosis altas, con mejoría evidente, ausencia de debilidad, irritabilidad, y somnolencia.

EIM por defecto en el transporte de membrana lisosomal:

Cistinosis: Preescolar femenino quien inicia con déficit ponderal evidente a los 18 meses, agregándose a los 2 años cuadros de vómitos, deshidratación, desnutrición importante y

bronconeumonía de repetición, a los 3 años amerita hospitalización encontrándose acidosis metabólica, hipokalemia, hipocalcemia, proteinemia y aminoaciduria generalizada, e hiperlactacidemia, las radiografías de huesos largos muestran ensanchamiento de epífisis y osteopenia generalizada, cuantificación de cistina en leucocitos elevada. Se inicia tratamiento especial con cisteamina vía oral (Cystagon) mejorando la densidad ósea y ganancia ponderal.

EIM defecto en las purinas:

Síndrome de Lesch-Nyhan: Escolar masculino (figura 3) con antecedentes a los 2 años de edad presenta crisis convulsivas tónico clónicas, disartria, irritabilidad, a los 3 años inicia con autoagresión, espasticidad y distonía, anemia megacarioblástica, elevación importante del ácido úrico, nefrolitiasis y atrofia cortical. Se inicia tratamiento con alopurinol y benzodiacepinas a los 5 años reportándose mejoría del tono muscular, ganancia ponderal y disminución en la irritabilidad y autoagresión.



EIM Peroxisomales:

Adrenoleucodistrofia ligada al X (adrenomieloneuropatía del adulto): Adulto masculino (figura 4) que a los 19 años inicia con dificultad para la marcha, astenia, adinamia, melanodermia. Posteriormente con contracciones musculares, paraparesia, síndrome de Addison con ACTH >1250 pg/m, polineuropatía sensorial de tipo desmielinizante, potenciales auditivos y visuales con disfunción moderada de tallo alto y bajo en forma bilateral. Se realizó perfil

peroxisomal observándose elevación de C24:0, C26:0, relación C24:0/C22:0 y relación C26:0/C22:0. Cuenta con tratamientos a base de glucocorticoides. Con mejoría de neuropatía y control del cortisol. Tiene el antecedente de un hermano finado a los 7 años con Adrenoleucodistrofia forma cerebral infantil.



Deficiencia de proteína D-bifuncional: Lactante masculino (figura 5) con hipotonía, movimientos clónicos multifocales, nistagmus, letargia, hepatomegalia, periodos de apnea y cianosis ydismorfias faciales.



En la resonancia magnética de cráneo se observa ausencia de cuerpo calloso y quiste aracnoideo en fosa posterior con desmielinización extensa, rayos X con calcificaciones puntiformes en ambas rótulas, se realiza perfil peroxisomal con elevación de ácidos grasos de cadena muy larga, en fibroblastos se detecta deficiencia parcial de la oxidación del ácido fitánico y morfología anormal de los peroxisomas. Evolucionó con deterioro multisistémico progresivo falleciendo al año y tres meses de edad.

Síndrome de Conradi-Hünemann (condrodysplasia punctata): femenino de 5 años de edad (figura 6) quien al nacimiento se detecta ictiosis, polidactiliaposaaxial de pie derecho, catarata bilateral, alopecia, cejas escasas, con estudios radiográficos que mostraban puntilleomúltiple en columna vertebral, metáfisis y epífisis de huesos largos, además de acortamiento acromesorizomélico de las cuatro extremidades y hemivértebras, perfil lipídico con hipertrigliceridemia. Se realiza perfil peroxisomal con plasmalógeno elevado. Recibe tratamiento con dieta hipocalórica y baja en grasas, además de rehabilitación física, actualmente presenta talla por debajo de la percentila normal, obesidad exógena, estrabismo divergente de ojo derecho, y retraso psicomotor sobre todo del lenguaje, en el último año los triglicéridos y colesterol han aumentado de manera importante a pesar de las medidas dietéticas implementadas.

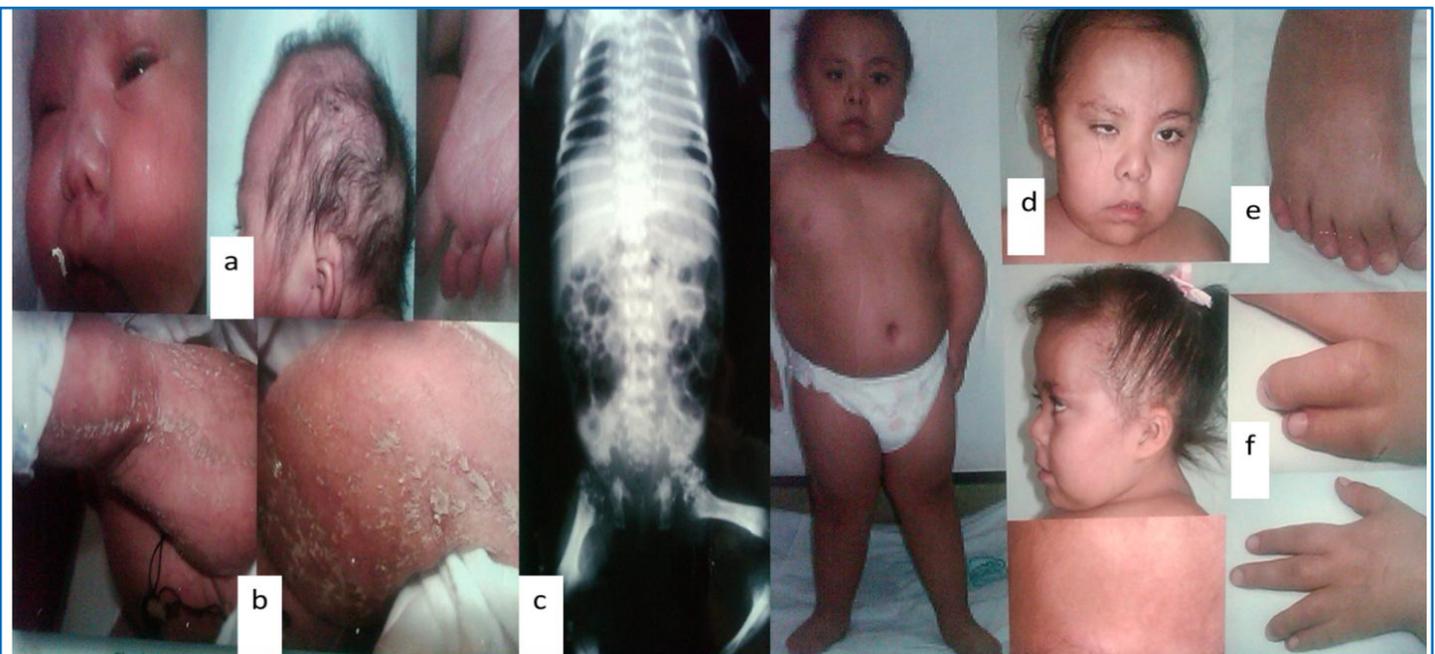


Figura 6. a. Regiones de alopecia, b. Ictiosis, c. Radiografía que muestra puntilleo en epífisis (condrodysplasia punctata), acortamiento rizo-mélico. d. Ceja escasa, e. Polidactilia, f. Sindactilia parcial entre cuarto y quinto dedo.

Defectos del almacenamiento lisosomal:

Niemann Pick tipo C: Adolescente masculino que inicia a los 16 años con parálisis supranuclear vertical de la mirada, esplenomegalia, cataplexia gelástica, posteriormente se añaden caídas frecuentes y conducta agresiva, se realizó biopsia de médula ósea encontrándose numerosos macrófagos espumosos con inclusiones de color azul marino, células autofluorescentes (prueba de filipina positivo). Se desconoce evolución debido a la pérdida de derechohabencia.

Síndrome de Hurler (MPS I): Caso 1. Paciente femenino adolescente con síndrome de *Scheie* refiere a los 8 meses de edad se valoró por retraso psicomotor y xifosis, a los 7 años ameritó colocación de barras e injerto de hueso, a los 12 años se realiza determinación de Hialuronidasa la cual se muestra muy baja, por lo que inicia tratamiento de reemplazo enzimático con Laronidasa, actualmente con hipertrofia ventricular izquierda y hepatoesplenomegalia, mejoría de movilidad articular. Caso 2. Prescolar femenino con opacidad corneal bilateral, retraso psicomotor, disostosis múltiple, hepatoesplenomegalia, se hace cuantificación de actividad enzimática de alfa hialuronidasa a los 5 años de edad encontrándose baja, actualmente en espera de tratamiento de reemplazo enzimático. Caso 3. Lactante mayor masculino hermano del caso 2 con fascies tosca leve se le realiza actividad enzimática por antecedente resultando baja, se encuentra en protocolo para estipular tipo de tratamiento. Caso 4. Prescolar masculino se diagnosticó a los 2 años de edad por fascies tosca, opacidad corneal bilateral, retraso psicomotor, y actividad baja de L-hialuronidasa, inicia tratamiento a los 3 años, sin embargo se ha suspendido en 2 ocasiones por pérdida de derechohabencia, ha cursado con múltiples infecciones de vías respiratorias y apnea de sueño, actualmente en proceso de retomar el tratamiento. Caso 5. Escolar femenino con antecedente de iniciar con opacidad corneal, otitis recurrentes, y hepatomegalia por lo que se le realiza determinación enzimática reportada como nula, se ha llevado TRE desde hace 4 años actualmente han disminuido la hepatomegalia, y la frecuencia de infecciones aunque continua con afección osteomuscular importante. Caso 6. Escolar masculino quien inicia a los 2 años de edad retraso psicomotor e hipertrofia ventricular izquierda, a los 3 años desarrolla opacidad corneal bilateral, por lo que se realiza determinación de actividad enzimática resultando nula, inicia TRE a los 4 años ha presentado múltiples infecciones de vías respiratorias requiriendo la amigdalectomía profiláctica, actualmente con disostosis múltiple, cardiomiopatía dilatada y retraso mental. Caso 7. Adolescente masculino quien en la infancia temprana presentó hipoacusia por infección de vías respiratorias recurrentes que ameritó amigdalectomía, también

se le realizó hernioplastía inguinal bilateral, se realiza determinación enzimática hasta los 6 años de edad resultando baja, inicia TRE a los 7 años con mejoría de la movilidad articular sin embargo continua con hepatomegalia, amaurosis e hipoacusia bilateral, cardiomiopatía dilatada, y apnea del sueño.

Síndrome de Hunter (MPS II): Caso 1. Adolescente masculino que inicia desde los 2 años de edad con Infecciones del tracto respiratorio recurrentes, a los 4 años se le realizo hernioplastía umbilical, inicia estudio a los 10 años por hepatoesplenomegalia, disostosis múltiple, tomografía de cráneo con atrofia corticosubcortical y ventriculomegalia, determinándose actividad enzimática baja, también se cuenta con estudio molecular que determina hemicígote con delección de 14 pb en el exón 6 del gen *IDS* (iduronato-2-sulfatasa) en espera para inicio de TRE. Caso 2. Escolar masculino (figura 7) quien se detecta a los 2 años fascies toscas, disostosis múltiple, infección de vías respiratorias altas, retraso psicomotor, y determinación de iduronato-2sulfatasa baja. Se inicia TRE a los 3 años con mejoría en la movilidad articular y disminución de infecciones.

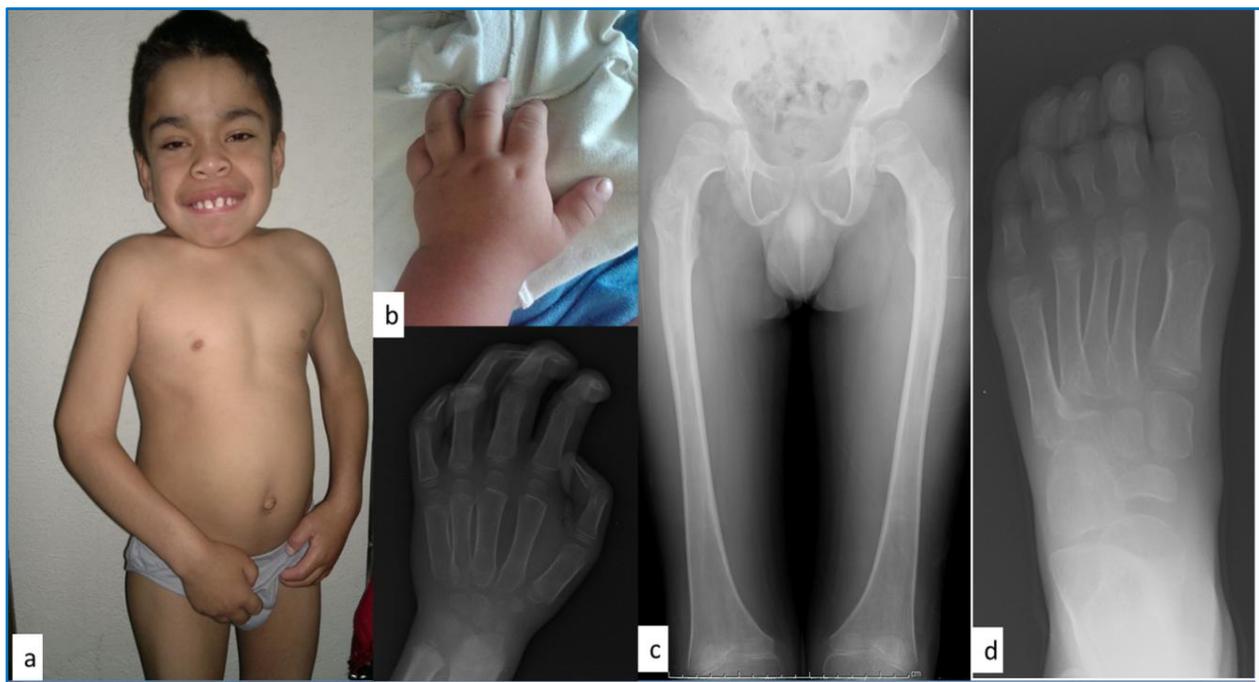


Figura 7. a. Se observa fascies tosca, hirsutismo, cuello corto, limitación de la extensión de codo, abdomen globoso, hernia umbilical, b. Mano en garra. c. Ensanchamiento metafisario proximal y distal de fémur, aplanamiento acetabular, trocanter mayor bilateral hipoplasicos, d. Osteopenia yuxta articular.

Caso 3. Escolar masculino quien inicia a los 2 años de edad con retraso psicomotor, retraso erupción dental, hipoacusia profunda, hernia umbilical que amerito hernioplastia en 2 ocasiones, disostosis múltiple, apnea del sueño, macrocefalia y pobre ganancia ponderal, la actividad enzimática para iduronato 2-sulfatasa fue de cero por lo que se inicia TRE con idursulfasa, actualmente con oxígeno suplementario y amigdalectomía profiláctica disminuyendo los episodios de infecciones recurrentes y mejoría de la movilidad articular. Caso 4. Prescolar masculino con antecedente de hernioplastía umbilical a los 2 años, se diagnostica a los 2 años 10 meses por fascies tosca, braquidactilia, escoliosis, disostosis múltiple y hepatoesplenomegalia por medio de determinación de la actividad de iduronato 2-sulfatasa baja. en trámite para recibir TRE. Los casos 2,3 y 4 se encuentran en espera de resultado de estudio molecular.

Síndrome de Maroteaux-Lamy: Prescolar femenina (figura 8) quien inicia a los 3 años de edad con opacidad corneal, retraso en el crecimiento, hepatoesplenomegalia, deformidades óseas principalmente de tórax, se le realiza prueba de glucosaminoglicanos en orina con acúmulo de dermatán sulfato, posteriormente se determina la actividad de arilsulfatasa B la cual fue nula. Fue ingresada a tratamiento hace 4 años con galsulfasa obteniendo muy buena respuesta, ya que han disminuido importantemente la contractura articular, mejorado la movilidad y la ganancia ponderal.



Enfermedad de Fabry: caso 1. Adulto masculino inicia a los 4 años de edad con acroparestesias y angioqueratomas generalizados, a los 15 años presenta anhidrosis y 25 años insuficiencia renal crónica (IRC) realizándosele transplante renal a los 26 años. Se diagnostica por la deficiencia de la actividad de α -galactosidasa A y estudio molecular el cual se reporta mutación 49delCGCTT en el gen *GLA* (α -galactosidasa A). Caso 2. Adulto masculino (figura 9) que a los 19 años de edad presenta artralgias y acroparestesias, a los 31 años desarrolla IRC que amerita transplante renal posteriormente se realiza la determinación de alfa-galactosidasa resultando nula, con estudio molecular pendiente. Ambos inician el reemplazo enzimático con agalsidasa- β hace 4 años con buena evolución, sin compromiso cardiovascular ni oftalmológico.



Figura 9. a. Angioqueratomas en tórax, b. Angioqueratomas en cara posterior de antebrazo, c. Angioqueratomas en región interna de labio inferior.

Enfermedad de Gaucher: caso 1. Femenino de 39 años inicia a los 8 años de edad con lesión quística en trocánter mayor derecho, a los 17 años presenta esplenomegalia y trombocitopenia, a los 24 años cursa con infarto óseo, osteopenia generalizada y pancitopenia, cuadro que se repite a los 37 años, se realiza biopsia de MO reportando fibrosis, áreas de necrosis, hemorragia y abundantes células de Gaucher con citoplasma rugoso con presencia de 1-2 núcleos rechazados a la periferia, la actividad elevada de quitotriosidasa. Inicia tratamiento en el 2006 con Imiglucerasa reportándose una buena evolución. Caso 2. Femenino de 35 años inicia en la adolescencia con dolor progresivo de extremidades inferiores, a los 32 años presenta esplenomegalia, biopsia de médula ósea con fibrosis reticular grado III, infiltración por histiocitos en citoplasma, eosinófilos rugosos y células de Gaucher, se inicia tratamiento con

Imiglucerasa, actualmente se encuentra estable y no ha presentado mas cuadros de trombocitopenia. Caso 3. Femenino de 28 años quien a los 6 años cursó en varias ocasiones con necrosis avascular de cabeza de fémur además de presentar signos óseos como imagen en “matraz de Ehler Meyer” con actividad de quitotriosidasa elevada, estudio molecular que reporta mutación N370S/L444P en el gen *GBA* (β -glucosidasa acida), inicia tratamiento hace 5 años y se ha tenido que modificar la dosis en varias ocasiones. Caso 4. Masculino de 30 años quien inicia en la adolescencia con necrosis avascular en cabeza de fémur en 2 ocasiones, elevación de quitotriosidasa, tratado con imiglucerasa con adecuada respuesta ya que no ha vuelto a presentar necrosis avascular ni alteraciones en estudios de laboratorio.

Defectos en el metabolismo de Mitocondria:

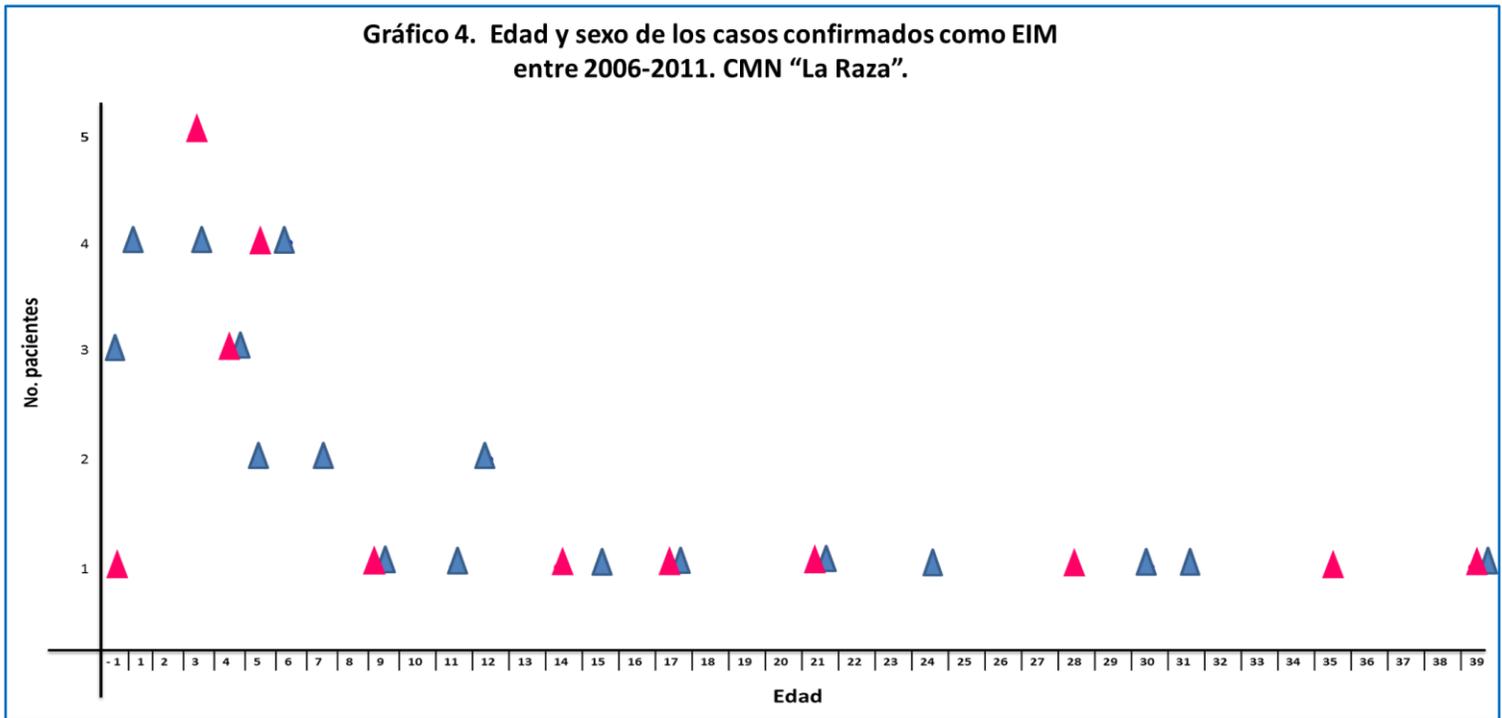
Síndrome de Kearns-Sayre: Adulto de 21 años inicia a los 5 años con ptosis palpebral bilateral que a pesar de tratamiento quirúrgico no corrige, a los 17 años con hipogonadismo, hipotiroidismo, debilidad muscular, a su valoración se encuentra oftalmoplejía externa, retinitis pigmentosa, hipoacusia neurosensorial, bloqueo incompleto de rama izquierda en electrocardiograma y electromiografía con patrón miopático, biopsia muscular con actividad de los complejos de fosforilación oxidativa por debajo de valores normales (complejo NADH-DH, succinato deshidrogenasa, NADH citocromo, citocromo c oxidasa y citrato sintasa), el estudio molecular se reporta con deleción del DNA mitocondrial de 4.9 Kb en la posición 8469 a 13369.



Paciente con Kearns-Sayre .a. Oftalmoplejía externa, ptosis palpebral bilateral, b. ausencia de desarrollo sexual secundario.

EDAD Y SEXO DE LOS CASOS CONFIRMADOS.

De los 53 pacientes con un EIM se encontró que 20 fueron mujeres y 33 hombres. Las edades variaron con respecto a la patología encontrando pacientes de días de vida hasta 39 años, sin embargo por grupos observamos que hasta el 62.2% de los casos muestran edades entre 1 a 6 años (gráfico 4).



EVOLUCIÓN, COMPLICACIONES Y TRATAMIENTO.

La edad al diagnóstico en la mayoría de los pacientes rebasó el primer año de vida, lo cual muestra un retraso en la oportunidad diagnóstica y por tanto en el inicio de tratamiento. En nuestros casos el retraso mental y psicomotor fue la complicación más frecuente. En segundo lugar se observó la falta de ganancia ponderal, seguido de las deformidades óseas, las contracturas musculares y articulares. Las crisis convulsivas se presentaron sobre todo en las aminoacidopatías y las acidemias orgánicas al igual que la hepatomegalia y la hipotonía. En los dos casos de enfermedad de Fabry los pacientes presentaron insuficiencia renal crónica. En la enfermedad de Pompe el dolor y la pérdida de fuerza muscular.

Todos los pacientes tuvieron manejo y seguimiento por las diferentes especialidades del equipo multidisciplinario de EIM. El manejo se enfocó en tratar el estado metabólico, la terapia física y

de rehabilitación. De los 53 pacientes con un diagnóstico definitivo 25 recibieron tratamiento específico con fórmulas lácteas o alimentarias, terapia de reemplazo enzimático, quelantes, vitaminas e hipouricemiantes incluidos en el cuadro básico (Tabla 2).

Tabla 2. Tratamientos específicos proporcionados por el IMSS a pacientes con EIM en CMN “La Raza” entre 2006-2011.			
Tratamiento	EIM	No. Pacientes	Nombre específico de tratamiento
Fórmulas alimentarias y/o lácteas	Enfermedad de orina de jarabe de maple	1	Fórmula libre en alfa cetoácidos de cadena ramificada (Ketonex)
	Fenilcetonuria	2	Fórmula libre en fenilalanina (Phenex)
	Galactosemia	1	Fórmula de soya libre en lactosa
	Acidemia propiónica	1	Fórmula libre en metionina y valina, baja en isoleucina y treonina (Propimex)
Terapia de Reemplazo Enzimático	MPS I. Hurler	5	Laronidasa (Aldurazyme)
	MPS II. Hunter	2	Idursulfasa (Elaprase)
	MPS IV. Maroteaux-Lamy	1	Galsulfasa (Biomarin)
	Fabry	2	Agalsidasa beta (Fabrazyme)
	Gaucher	4	Imiglucerasa (Cerezyme)
	Pompe	1	Alglucosidasa alfa (Myozyme)
Tratamientos especiales	Lesch-Nyhan	1	Alopurinol
	Deficiencia en absorción Vit.B12	1	Vitamina B12 Vía oral e intramuscular
	Enfermedad de Wilson	1	Penicilamina
	Deficiencia de Biotinidasa	2	Biotina

De los 25 pacientes con tratamiento específico, todos mostraron mejoría en las manifestaciones clínicas observadas en la primera consulta (Tabla 3).

Durante estos 6 años la tasa de mortalidad fue de 9.34%. De estos cinco fallecimientos cabe destacar que los pacientes presentaron un compromiso metabólico agudo desde el nacimiento, evolucionando tórpidamente con encefalopatía y sepsis. Los casos son: deficiencia de ornitina-transcarbamilasa (1), Homocistinuria (2), enfermedad de jarabe de maple (1) y deficiencia de proteína D-bifuncional (1).

Tabla 3. Sintomatología en pacientes que han recibido un tratamiento específico proporcionado por el IMSS	
Enfermedad de orina de jarabe de maple	Disminución de crisis convulsivas Desaparición de olor a miel de maple Mejoría del desarrollo psicomotor
Fenilcetonuria	Disminución de crisis convulsivas Desaparición del olor a humedad
Galactosemia	Mejoría del desarrollo psicomotor Ausencia de visceromegalias Desaparición de ictericia
Acidemia propiónica	Ausencia de vómitos cíclicos Disminución en la frecuencia de crisis convulsivas
Deficiencia de Biotinidasa	Mejoría del tono muscular Disminución en la frecuencia de crisis convulsivas
MPS I. Hurler y MPS II. Hunter, Maroteaux-Lamy	Detención de las deformidades óseas Disminución de contracturas musculares Mejoría de la dificultad respiratoria Disminución de las visceromegalias
Fabry	Desaparición de los angioqueratomas Disminución del color crónico Ausencia de hipohidrosis
Gaucher	Normalización de citopenias Disminución de visceromegalias Disminución en eventos de necrosis avascular
Pompe	Mejoría de fuerza muscular
Enfermedad de Wilson	Disminución de hepatomegalia Ausencia de crisis convulsivas } disminución de ataxia y de movimientos coreicos
Déficit de absorción de Vit.B12	Ausencia de debilidad
Sx. Lesch-Nyhan	Disminución de crisis convulsivas Disminución de periodos de autoagresión

DISCUSIÓN

Los servicios de salud han mostrado un creciente interés en los EIM, es evidente como lo indican nuestros resultados el aumento en la demanda de consultas por un probable EIM en nuestro servicio de genética del Centro Medico Nacional “La Raza” el cual se observó incluso antes de que recibiera el grado de centro de referencia para enfermedades lisosomales a principios del año 2012 y es necesario llamar la atención respecto a la necesidades surgidas producto de este fenómeno.

En México la incidencia y prevalencia de los EIM han sido poco estudiadas. Comparando nuestra frecuencia anual con los reportes de otras instituciones nacionales como; el Instituto Nacional de Pediatría²⁰, Universidad Autónoma de Nuevo León²¹ y el hospital del niño poblano²², encontramos que en los resultados crudos no hay diferencia, pero hay que tomar en cuenta que existe un sesgo de selección ya que nosotros excluimos fibrosis quística, hiperplasia suprarrenal congénita, hipotiroidismo congénito e hipercolesterolemia familiar, que al ser entidades muy frecuentes^{11,12} pueden modificar la cifra total de casos por año. La necesidad de contar con estudios multicéntricos de los EIM es cada vez mayor, porque éstos sentarán las bases para un mejor diseño de la atención y planeación de recursos.

Respecto a los exámenes de abordaje diagnóstico, los estudios preliminares de laboratorio^{2,19,42,48} permitieron enfocar las siguientes pruebas hacia un diagnóstico de certeza específico que optimizó los recursos con los que cuenta la institución y ayudó a la planeación para conseguir aquellos no disponibles en otros laboratorios e instituciones como el CMN siglo XXI y el INP. El análisis de las pruebas de laboratorio especializadas que se necesitaron para lograr el diagnóstico de certeza hace evidente la gran necesidad de contar con personal altamente especializado para realizar las técnicas de laboratorio, la importancia de confirmar su calidad y de asegurar la existencia de un presupuesto permanente destinado y exclusivo para estudios subrogados, mientras se gestionan acuerdos interinstitucionales para estudios diagnósticos.

Los EIM son entidades poco frecuentes y de expresividad variable que es difícil establecer un cuadro con signos y síntomas específicos para cada grupo o entidad. Los signos y síntomas son tan heterogéneos y pueden ser parte de otros padecimientos no genéticos, lo que representa un

alto grado de dificultad para sospechar las diferentes enfermedades. El cuadro clínico observado en los diferentes padecimientos no varió respecto a lo informado en la literatura ya que al igual que en las referencias mundiales el retraso mental y psicomotor fue el dato clínico más constante el cual es reportado como la complicación más frecuente de los EIM⁴⁹, datos como; deformidades óseas, contracturas musculares y articulares fueron muy frecuentes debido a que contamos con una importante cantidad de pacientes con enfermedades lisosomales⁵⁰ las crisis convulsivas se presentaron sobre todo en las aminoacidopatías y las acidemias orgánicas⁵¹ que refuerza la importancia de establecer un manejo metabólico temprano ya que el compromiso neurológico es el principal dato pronóstico acerca del retraso mental.

Las complicaciones esperadas en cada padecimiento en algunos casos podrían atribuirse en gran medida a la edad de envío a estudio, al retraso en el inicio de tratamientos específicos ó bien a su falta de accesibilidad. El retraso en el diagnóstico y tratamiento también es un problema que otros países enfrentan. Aún así se necesitan mejores oportunidades de acceso al diagnóstico. En base a estas observaciones se necesita sensibilizar a los médicos de primer contacto para adquirir competencias encaminadas a una sospecha diagnóstica temprana y la referencia oportuna de los casos.

Actualmente el IMSS realiza el tamiz neonatal (TN) para cuatro EIM; hipotiroidismo congénito, hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21 hidroxilasa, fenilcetonuria y deficiencia de biotinidasa²⁸. En otras instituciones como PEMEX el tamiz neonatal cubre alrededor de 60 entidades³⁴ y en la actualidad existen países donde se pueden identificar hasta 100^{35,36}. Siguiendo los principios de equidad y justicia, se justifica intensificar el trabajo para que todas las pruebas estén disponibles para todos los niños, independientemente del lugar de su nacimiento.

De los 53 pacientes que cuentan con diagnóstico de certeza 25 han sido beneficiados con un tratamiento específico proporcionado por el IMSS, lo que hace de nuestro hospital el instituto de seguridad social con la gama más amplia de tratamientos para EIM en México^{47, 52, 53}.

Durante estos 6 años se encontró una tasa de mortalidad de 9.34%, de estos 5 fallecimientos cabe destacar que los pacientes presentaron un compromiso metabólico agudo desde el nacimiento, evolucionando tórpidamente con diferentes complicaciones según lo esperado para su patología

de fondo, por lo que es importante aclarar que el manejo se enfocó en la corrección del déficit metabólico y sus complicaciones independientemente de si se contaba ó no con el tratamiento específico⁵⁴.

En los últimos años, el sistema de salud se ha enfrentado con el reto de diagnosticar, tratar y manejar los EIM de una manera específica y oportuna debido a su gran complejidad y costo de los estudios de laboratorio y gabinete implementados, de los tratamientos específicos y al manejo individualizado requerido, pero también gracias a los enormes avances científicos y tecnológicos, el escenario ha cambiado de forma positiva por dos situaciones específicas: los nuevos tratamientos médicos (reemplazo enzimático y fórmulas alimentarias) y los nuevos métodos de tamizaje que permiten su diagnóstico antes que aparezcan los síntomas en etapas muy tempranas de la vida⁵⁵. Es urgente rediseñar los procesos de atención tomando en cuenta la epidemiología que estas enfermedades muestran en el país, reorganizando recursos humanos, de equipo e insumos y proponiendo nuevos mecanismos para una atención integral temprana para evitar las secuelas.

CONCLUSIONES

La frecuencia de EIM obtenida en nuestro estudio es congruente con lo publicado mundialmente, con el constante crecimiento en el conocimiento, sensibilización y difusión de estas enfermedades en los últimos años a aumentada la demanda de consulta por un probable EIM, por lo se necesitan ampliar los recursos económicos y de personal médico especialista para cubrir dicha demanda.

Los Errores Innatos del Metabolismo (EIM) son un problema de salud pública, social y económica, debido a que se trata de padecimientos crónicos que implican altos gastos en las instituciones de salud al requerir pruebas específicas de diagnóstico, costosos tratamientos, hospitalizaciones recurrentes, atención de complicaciones y secuelas, además de implicar un alto desgaste psicosocial familiar.

Nuestro servicio de Genética cuenta con las herramientas básicas diagnósticas y los medios para subrogar a otros laboratorios, así como el apoyo de otras instituciones para realizar los estudios confirmatorios en diferentes entidades que forman el grupo de los EIM. Además el IMSS es actualmente la institución de salud pública que proporciona a sus derechohabientes la gama más amplia de tratamientos específicos para los EIM, lo que hace del centro Médico Nacional “La Raza” el hospital de referencia para estas entidades.

Es importante que se estandarice la aplicación de una norma nacional sobre el tamizaje neonatal que permita que todos los recién nacidos sean evaluados en busca de un EIM por la misma metodología con lo que se aumentaría el índice de diagnóstico oportuno.

Como institución el IMSS tiene aun un gran trabajo en la adquisición de nuevas herramientas diagnósticas, promover la ampliación del panel de tratamientos específicos y apoyar la capacitación del personal de la clínica de EIM, lo que incrementará la frecuencia diagnóstica, disminuirá las tasas de morbilidad y mortalidad en nuestros pacientes, mejorará la calidad de vida de estas familias, y disminuirá los costos institucionales que representa un paciente con un EIM.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. González L, Couce L, Amor B, Aldámiz E. Cuando las enfermedades raras se convierten en algo urgente: los errores innatos del metabolismo en atención primaria. *Aten Primaria (España)* 2009;41:221–226.
2. Manmohan K. Abordaje clínico del diagnóstico de los errores innatos del metabolismo. *PediatrClin N Am (España)* 2008;3:1113–1127.
3. Pampols T. Chapter 23. Inherited Metabolic Rare Disease. *Rare Diseases Epidemiology, Advances in Experimental Medicine and Biology*. 1aed. Barcelona: Springer. 2010. p397-431.
4. Levy P. Inborn Errors of Metabolism. Part 1: Overview. *Pediatric Rev (NY)* 2009;30:131-138.
5. Wilcox W. Inborn Errors of Metabolism of acute onset in infancy. *Comitee on Genetics. AmerAcadPediatr (USA)* 2009;98:467-472.
6. Sanderson S, Green A, Preece M, Burton H. The incidence of inherited metabolic disorders in the West Midlands. *Arch Dis Child (UK)* 2006;91:896-899.
7. Velazquez A, Vela-Amieva M, Ciceron-Arellano I, IbarraGonzalez I, Perez-Andrade ME, Olivares-Sandoval Z, et al. Diagnosis of Inborn Errors of metabolism. *Arch Medic Research (Mexico)* 2000; 31:145-150.
8. Ruiz P, Santana V. Enfoque práctico para el diagnóstico de los errores congénitos del metabolismo. *ActPediatrEsp (España)* 1998;56:39-52.
9. Saudubray J, Nassogne M, De Lonlay P, Touati G. Clinical approach to inherited metabolic disorders in neonates: An overview. *SeminNeonatal (UK)* 2002;7:3-15.
10. Saudubray JM, Charpentier C. Clinical phenotypes: diagnosis/algorithms. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, Editors. *The metabolic and molecular basis of inherited disease*. 8th ed. New York: McGraw-Hill 2004: 327-400.
11. García R, et al. Genetic variations at ABCG5/G8 genes modulate plasma lipids concentrations in patients with familial hypercholesterolemia. *ElseiverAtheroscl(UK)* 2010;210:486–492.
12. Marks D, Thorogood M, Andrew H, Neil W, Humphries S. A review on the diagnosis, natural history, and treatment of familial hypercholesterolaemia. *ElseiverAtheroscl (UK)* 2003;168:1-14.
13. Fletcher J. Screening for lisosomal storage disorders- A clinical perspective. *J Inherit Metab Dis (USA)* 2006;29:405-408.
14. Vela A, et al. Interpretación del tamiz metabólico. Generalidades (I de IV partes). *Acta PediatrMéx (Méx)* 2001;22:432-440.
15. Torres S, et al. Tamiz metabólico neonatal por espectrometría de masas en tándem: dos años de experiencia en Nuevo León, México. *Salud Publica Mex (Méx)* 2008;50:200-206.
16. Hurtado H. et al. Importancia de la detección temprana de errores innatos del metabolismo. Experiencia de tamizaje metabólico en un periodo de 15 años en el hospital del niño poblano, México. *Oral (Méx)* 2009;9:482-487.
17. Clarke J.T.R. Chapter 1. General principles. *A Clinical Guide to Inherited Metabolic Diseases*. 2aed. USA: Cambridge. 2002. p3-7.

18. Lanpher B, Brunetti-Pierri N, Lee B. Inborn errors of metabolism: the flux from Mendelian to complex diseases, reviews. *Nat Rev Genet (USA)* 2006;7:449-460.
19. Saudubray JM, Van den Berghe G, Walter JM. Chapter. Inborn metabolic diseases. Diagnosis and treatment. 4aed. Wurzburg: Springer. 2006. p3-48.
20. Martín MJ, Legrada M, Dalmau J. Errores del metabolismo: aproximación diagnóstica en atención primaria. *Bol Pediatr (España)* 2007;47:11-5.
21. Sadubray J, Sedel F, Walter J. Clinical approach to treatable inborn metabolic diseases: An introduction. *J Inherit Metab Dis (UK)* 2006, 29:261-274.
22. Ellis D, Dunn W, Griffin J, William J and Goodacre R. Metabolic fingerprinting as a diagnostic tool. Review. *Pharmacogenomics J (UK)* 2007;8:1243-1266.
23. Aldenhoven M, Sakkers R, Boelens J, Koning T, Wulffraat N. Musculo skeletal manifestations of lysosomal storage disorders. *Ann Rheum Dis (USA)* 2009;68:1659-1665.
24. Sharrard M, Pollitt R. Metabolic screening in children: newborn screening for metabolic diseases past, present and future. *Pediatr Child H (UK)* 2007; 17: 273-278.
25. Peter J, Guire MC, Parikh A, George A. Profiling of oxidative stress in patients with inborn errors of metabolism. *Mol Genet Metab (NY)* 2009;98:173-180.
26. Kayser M. Inherited Metabolic Diseases in Neurodevelopmental and Neurobehavioral Disorders. Review. *Semin Pediatr Neurol (UK)* 2008; 15: 234-236.
27. Van A, Brian A, Tarnopolsky M. Metabolic Myopathies: Update. *J Clin Neuromusc Dis (USA)* 2009;10:97-121.
28. Dirección de prestaciones medicas. Unidad de salud pública. Coordinación de programas integrados de salud. Lineamiento Técnico Médico para la Detección y Atención Integral de Enfermedades Metabólicas Congénitas. IMSS 20011.
29. Zand D, Brown K, Lichter K, Campbell J, Salehi V, Chamberlain J. Effectiveness of a clinical pathway for the emergency treatment of patients with inborn errors of metabolism. *Am Acad Pediatr (USA)* 2008;122:1191-1195.
30. Holtzman N. Neonatal Screening. *Encyclopedia of life sciences. Johns Hopkins University USA*; 2005. doi: 10.1038/npg.els.0005572
31. Lima L, Burle M, Aguiar. Newborn screening: what pediatricians should know. Review. *J Pediatr (UK)* 2008;84:4-6.
32. Barba J. Tamiz neonatal: Una estrategia en la medicina preventiva. *RevMex Patol Clin (Méx)* 2004;51:130-144.
33. Velázquez A, et al. Resultados del tamiz neonatal ampliado, como nueva estrategia para la prevención de los defectos al nacimiento. *RevMexPediatr (Méx)* 2000;67:206-213.
34. Vela A, Belmont M, Ibarra G, Fernández L. Variabilidad interinstitucional del tamiz neonatal en México. *Bol MedHospInfantMex (Méx)* 2009;66:431-439.
35. Rinaldo P, Tortorelli S, Matem D. Recent developments and new applications of tandem mass spectrometry in newborn screening. *Curr Opin Pediatr (USA)*. 2004;16:427-33.
36. Pollitt Rj. Introducing news screens: Why are we all doing different things? *J Inherit Metab Dis (UK)* 2007 ;30:423-9.
37. Yijun Li, et al. Tandem Mass spectrometry for the direct assay of enzymes in dried blood spots: Application to newborn screening for krabbe disease. *ClinChem (USA)* 2004;50: 638-641.
38. Yik-Si CL, et al. Influences of perinatal factors on cord blood thyroid-stimulating hormone level. *Acta ObstetrGynecol (USA)* 2001;80:1014-1018.

39. Liebl B et al. Data required for the evaluation of newborn screening programmes. *Europ J Pediatr (UK)* 2003;162:57-61.
40. Mabry-Hernandez I, Wolff T, Green K. Screening for phenylketonuria: a literature update for the U.S. Preventive Services Task force. Agency for healthcare Research and Quality (Rockville) 2008;8:1-14.
41. Ruiz P, Sanchez-Valverde F, Dalmau S. Tratamiento nutricional de los errores innatos del metabolismo. 1aed. España. Servicio editorial de SHS; 2008. p1-90.
42. Sanjurjo, et al. Los errores congénitos del metabolismo como enfermedades raras con un planteamiento global específico. *An. Sist. Navar (Madrid)* 2008;31:15-23.
43. Sanjurjo P, Aldamiz-Echevarría L, Ojembarrena E, Aquino L. Enfermedades congénitas del metabolismo: generalidades, grupos clínicos y algoritmos diagnósticos. *AnSistNavar (Madrid)* 2005;31:63-98.
44. Saudubray JM, Desguerre I, Sedel F, Charpentier C. A clinical approach to inherited metabolic disease. 4aed. Wurzburg: Springer; 2006. p3-48.
45. Martin MJ, Legrada M, Dalmau J. Errores innatos del metabolismo: aproximación diagnóstica en atención primaria. *Bol pediatr (Esp)* 2007;47:111-115.
46. Ruiz M, Santana C, Trujillo R, Sanchez-Valverde, F, Dalmau J. Aproximación al tratamiento nutricional de los errores innatos del metabolismo. *Acta PediatrEsp (Esp)* 2011;59:424-435.
47. http://www.imss.gob.mx/transparencia/CuadrosBasicos/Documents/g5_endocrinologia_y_metabolismo.pdf
48. González G, López M. Módulo 8. Enfermedades Raras relacionadas con Organelas: Lisosomas, Peroxisomas y Sistemas Golgi y Pre-Golgi. Curso de formación en enfermedades raras metabólicas, 2da edición. www.formacionER2.org(Esp) 2011;8:1-40.
49. Van G. Organic Acidemias: A Methylmalonic and Propionic Focus. *Journal of Pediatric Nursing (UK)* 2008;23(3):225-233.
50. Germain D. Fabry Disease. Review. *Orphanet. j rare diseases (Germain)* 2010;5:30:1-49.
51. Van G. Organic Acidemias: A Methylmalonic and Propionic Focus. *Journal of Pediatric Nursing (UK)* 2008;23(3):225-233.
52. http://www.issste.gob.mx/www/prebases/documents/dadm_adqmedicamentos2504eje2011_nac_26noval03nov_2010.pdf
53. <http://web.ssy.gob.mx/intranet/docs/PDF/1.pdf>
54. HimanshuGoel, Pediatric Mortality Due to Inborn Errors of Metabolism in Victoria, Australia: A Population-Based Study. Research letter. *JAMA (Australia)* 2010;304:1070-72.
55. Vela A, Belmont M, Fernández L, Ramírez F, Ibarra G. Frecuencia de enfermedades metabólicas congénitas susceptibles de ser identificadas por el tamiz neonatal. *Acta PediatrMex (México)* 2009;30:156-62.

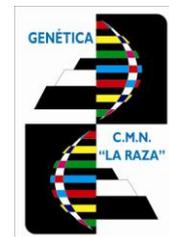
**ANEXO 1. FORMATO DE IDENTIFICACIÓN DE CASOS PARA TESIS:
 “FRECUENCIA DE ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO EN EL HOSPITAL
 GENERAL CMN LA RAZA, EN LOS ÚLTIMOS 5 AÑOS
 PERIODO 2006 - 2011”**

Formato de Identificación de casos.	
Nombre	
Número de seguridad social	
Edad	
Fecha de inicio de estudio	
Cuenta con reporte de Tamiz metabólico cualitativo	
Cuenta con reporte de Tamiz metabólico ampliado	
Cuenta con reporte de estudios de laboratorio	
Cuenta con Imágenes de estudios de gabinete	
Diagnóstico	
Cuenta con reemplazo de terapia enzimática u otro tratamiento específico	
Tiene otros familiares con misma entidad	

ANEXO 2. SOLICITUD DE TAMIZ METABÓLICO CUALITATIVO



UMAE Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza",
Centro Médico Nacional "La Raza"



DEPARTAMENTO DE GENÉTICA TAMIZ METABÓLICO CUALITATIVO

FECHA:

Nombre:

NSS:

UMF.

Edad:

Externo ()

Teléfono y Celular.

Cama ()

Médico Genetista que solicita:

Diagnostico presuntivo: descartar EIM

DATOS CLÍNICOS.

Facies tosca		Talla baja	
Microcefalia		Malformaciones óseas	
Crisis convulsivas		Trastornos renales	
Hipotonía		Trastornos respiratorios	
Vómito recurrente		Trastornos cardiovasculares	
Hepatomegalia		Trastornos en piel y anexos	
Esplenomegalia		Retraso psicomotor o mental	
Opacidad corneal		Anormalidades bioquímicas	
Cataratas		Olor y/o color característico de orina	
Luxación del cristalino		Consanguinidad	
Hipoacusia		Síndrome colestásico	



ANEXO 4. FORMATO PARA ESTUDIO DE ENFERMEDADES LISOSOMALES



DEPARTAMENTO DE GENÉTICA

PRUEBAS DE DETECCIÓN DE ENFERMEDADES LISOSOMALES



FECHA:

Nombre:

NSS:

UMF.

Edad:

Teléfono y Celular.

Externo ()

Cama ()

Médico Genetista que solicita:

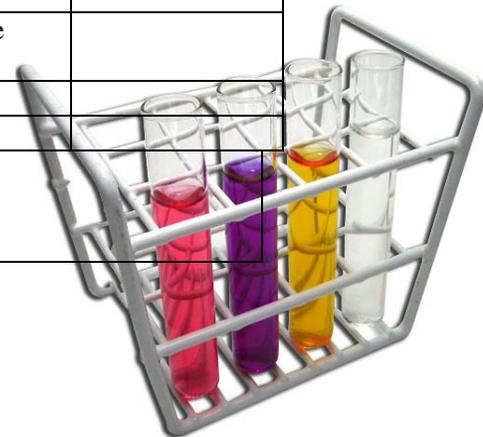
Diagnostico presuntivo:

Estudio que desea realizar: Actividad enzimática

Especifique enzima:

DATOS CLÍNICOS.

Facies tosca		Talla baja	
Macrocefalia		Malformaciones óseas (disostosis múltiple)	
Crisis convulsivas		Trastornos gastrointestinales	
Hipotonía, astenia, adinamia		Trastornos renales (insuficiencia renal, creatinina elevada, microalbuminuria, proteinuria)	
Alteraciones sanguíneas: hemorragias, trombocitopenia, equimosis)		Trastornos cardiovasculares (arritmias, HTA, hipertrofia ventricular, insuficiencia cardiaca)	
Hepatomegalia, Esplenomegalia		Infarto y/o accidente isquémico	
Fracturas frecuentes		Retraso psicomotor o mental	
Opacidad corneal ò catarata		Anormalidades bioquímicas	
Hipertrofia amigdalina o adenoidea		Olor y/o color característico de orina	
Infecciones de vías areas repetitivas		Consanguinidad	
Hipoacusia		Síndrome colestásico	



ANEXO 5. FORMATO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UMAE HOSPITAL GENERAL “DR GAUDENCIO GONZALEZ GARZA”
DEPARTAMENTO DE GENÉTICA

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA USO DE EXPEDIENTE CLÍNICO Y FOTOGRAFÍAS EN EL
PROTOCOLO “FRECUENCIA DE ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO EN EL HOSPITAL
GENERAL CMN LA RAZA, EN LOS ÚLTIMOS 6 AÑOS. PERIODO 2006 – 2011”

Nombre del Paciente: _____

Sexo: Masculino Femenino Fecha de nacimiento: _____
Día Mes Año

Domicilio: _____

Ciudad y Estado: _____

Teléfono: _____ Fax: _____

Correo electrónico: _____

Por el presente, yo: _____ (paciente, padre/madre o tutor legal), declaro que he sido informado por la Dra. Laura Santana y/o Dra. Eugenia D. Ruiz, sobre la importancia de la divulgación científica de mis datos clínicos o el de mi hijo (a), fotos y estudios de confirmación diagnóstica, con el objeto de mejorar el conocimiento y la calidad en la atención por parte del cuerpo médico. La Dra. Laura Santana y/o Dra. Eugenia D. Ruiz ha respondido a mis preguntas y ha aclarado las dudas que he planteado respecto a la presentación de mi caso y/o de mi familiar. En relación a esto, se me asegura que la información empleada para este propósito (nombre, domicilio y datos personales) será tratada estrictamente en forma confidencial.

Firma de autorización

Firma del médico

Fecha y Lugar: