



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

PETROLEOS MEXICANOS
SUBDIRECCIÓN DE SERVICIOS DE SALUD
GERENCIA DE SERVICIOS MEDICOS
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD

FRECUENCIA DE ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO EN
PETRÓLEOS MEXICANOS DETECTADOS POR TAMIZ METABÓLICO
AMPLIADO

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULOS DE
MEDICO ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA

PRESENTA:
DRA. MARÍA EMILIA COVIÁN MOLINA

TUTOR DE TESIS:
DRA. JUANA INÉS NAVARRETE MARTÍNEZ

ASESOR DE TESIS:
DRA. PATRICIA GALINDO DELGADO

INVESTIGADORES PARTICIPANTES Y ADSCRIPCIONES
DRA. ANA ELENA LIMÓN ROJAS
DR. FRANCISCO JAVIER ZAMORA GARCÍA

MÉXICO, D.F. FEBRERO 2013





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.

Índice de contenido

Definición del problema	3
Marco teórico	4
Justificación	19
Objetivo general	19
Metodología	20
Resultados	21
Conclusiones	25
Referencias bibliográficas	27

Definición del Problema

En Petróleos Mexicanos se realiza tamizaje metabólico neonatal ampliado desde el año 2005 a todos los recién nacidos, hijos de derechohabientes. En caso de resultar alguna prueba positiva para una de las 69 enfermedades detectadas, y una vez que se ha confirmado el diagnóstico, el paciente es enviado a esta unidad para estudio integral, tratamiento, estudio familiar y asesoramiento genético. En nuestro país poco se conoce sobre la prevalencia de los errores innatos del metabolismo, por lo cual se siguen utilizando como referencia datos internacionales. Con el presente trabajo se pretende obtener información sobre la frecuencia de pacientes con diagnóstico de errores innatos del metabolismo por tamiz metabólico ampliado en Petróleos Mexicanos y así, aportar datos epidemiológicos sobre estas enfermedades que han sido poco estudiadas en México.

Marco Teórico

Los errores innatos del metabolismo (EIM) son un grupo de trastornos genéticos que interfieren en las vías metabólicas y enzimáticas del cuerpo, dando lugar al funcionamiento inadecuado de una vía específica. Esta interferencia puede tener como consecuencia la deficiencia de un producto final específico o el acúmulo excesivo de un sustrato que puede ser tóxico.

Los errores innatos del metabolismo se conocen aproximadamente desde hace 100 años, cuando el Sir Archibald Edward Garrod utilizó el término por primera vez en 1902. Los primeros trastornos descritos fueron la alcaptonuria, la pentosuria benigna, el albinismo y la cistinuria. Posteriormente el médico noruego Ivar Asbjarn Folling descubrió en 1934 la fenilcetonuria. Actualmente se conocen más de 500 EIM.

A nivel mundial el Hipotiroidismo Congénito continua siendo el EIM más frecuente con una incidencia de 1:2000, seguido por la Fibrosis Quística en la población caucásica, con una frecuencia estimada de 1:3721. Son menos frecuentes los desórdenes de los ácidos grasos y las enfermedades por depósito lisosomal. En México se realizó un estudio en Monterrey (5), donde se analizaron 42,264 muestras, de las cuales fueron confirmados 7 trastornos metabólicos: homocistinuria, fenilcetonuria, citrulinemia, tirosinemia transitoria, deficiencia de carboxilasa de 3-metilcrotonil CoA, deficiencia de liasa de 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA y galactosemia (4).

Los distintos EIM presentan varios patrones de herencia. La herencia autosómica recesiva es la forma más frecuente en estos trastornos. En este caso, ambos padres son heterocigotos del gen mutante; por ello no expresan la alteración, pero la progenie es homocigota para el defecto, por lo cual lo expresa y presenta clínicamente el trastorno. La historia familiar de los padres es habitualmente negativa, pero pueden existir antecedentes de muertes neonatales precoces. La

consanguineidad aumenta el riesgo de manifestación de un trastorno autosómico recesivo. En ocasiones estas mutaciones pueden ocurrir de novo. La herencia ligada al X también puede encontrarse en algunos EIM, en los cuales una copia del gen mutado en el cromosoma X es suficiente para causar la enfermedad; por lo tanto este tipo de herencia se transmite de una madre portadora a sus hijos varones. La herencia autosómica dominante (AD) es la forma de herencia de EIM menos frecuente. Otro tipo de herencia, aunque mucho menos frecuente que los anteriores, es la herencia mitocondrial en ella uno de los ácidos desoxiburronucleicos mitocondriales se hereda de la madre. El ADN mitocondrial es proclive a las mutaciones de novo, por tanto, las enfermedades transmitidas de esta manera pueden ocurrir esporádicamente.

Tipos de herencia de algunos errores innatos del metabolismo frecuentes

Herencia autosómica recesiva

- Fenilcetonuria
- Enfermedad de orina con olor a jarabe de arce
- Enfermedad de depósito de glucógeno
- Galactosemia
- Acidurias orgánicas
- Deficiencia de acetil-CoA deshidrogenasa de cadena media
- Síndrome de Zellweger

Herencia recesiva ligada al X

- Deficiencia de ornitina carbamilasa
- Enfermedad de Fabry
- Deficiencia de piruvato deshidrogenasa

Herencia autosómica dominante

- Síndrome de Marfan
- Porfiria intermitente aguda
- Hipercolesterolemia familiar

Herencia mitocondrial

- Síndrome de Kearns-Sayre
 - Síndrome de Leigh
-

Los EIM pueden presentarse de manera precoz en el período neonatal, o, posteriormente, al principio o al final de la infancia. Por lo tanto, se pueden clasificar de la siguiente manera:

- Enfermedades de inicio precoz: se presentan en el periodo neonatal y se subdividen en:
 - Enfermedades silentes: no causan signos ni síntomas de riesgo vital durante el periodo de lactante, pero se manifiestan posteriormente al inicio de la infancia con retraso mental y del desarrollo. Este grupo incluye la fenilcetonuria y el hipotiroidismo.
 - Enfermedades que se manifiestan con encefalopatía metabólica aguda: en este grupo se encuentran las enfermedades del ciclo de la urea, las acidemias orgánicas y las aminoacidurias. Pueden presentarse con trastornos metabólicos ocasionados por el acúmulo de precursores o metabolitos, que se manifiestan precozmente durante el periodo neonatal con hiporexia, letargia, vómitos persistentes, convulsiones, hipotonía, apnea, dificultad respiratoria, taquipnea y taquicardia. Estas características se atribuyen al efecto tóxico de los metabolitos en el SNC, que causan un cuadro de encefalopatía metabólica. Las características bioquímicas expresan una acidosis metabólica, hiperamonemia u otras anomalías metabólicas.
 - Enfermedades que se manifiestan con una acidosis metabólica: aquí se incluyen las acidemias orgánicas. Los recién nacidos presentan una acidosis metabólica grave con aumento del desequilibrio aniónico unido a la elevación de los ácidos orgánicos específicos del defecto o lactato. La acidosis láctica se encuentra en los trastornos

del metabolismo del piruvato, entre los que se incluyen la deficiencia de piruvato deshidrogenasa, los defectos de la gluconeogénesis, la deficiencia del piruvato carboxilasa y enfermedades mitocondriales.

- Enfermedades que se manifiestan con hiperamonemia: los recién nacidos con defectos en el ciclo de la urea, acidemias orgánicas e hiperamonemia transitoria presentan una encefalopatía metabólica e hiperamonemia.

- Enfermedades que se manifiestan posteriormente en la infancia: en este grupo se encuentran las enfermedades por depósito lisosomal, enfermedad de Tay-Sachs, enfermedad de Gaucher y leucodistrofia metacromática. Estas enfermedades se manifiestan con un deterioro neurológico progresivo.

Signos y síntomas importantes de los EIM

Dismorfias

- Trastornos peroxisomales
- Síndrome de Zellweger
- Trastorno de depósito de lisosomas
- Mucopolisacaridosis
- Gangliosidosis
- Homocistinuria
- Síndrome de Smith-Lemli-Opitz

Manifestaciones neurológicas

- Convulsiones: presentes en todos los tipos de EIM por metabolitos tóxicos
 - Dependientes de la piridoxina
 - Dependientes del ácido fólico
 - Secundarias a hipoglicemia
 - Neuropatía periférica
 - Trastornos mitocondriales
-

-
- Trastorno del depósito de lisosomas
 - Hipotonía
 - Trastornos de la oxidación de los ácidos grasos
 - Trastornos peroxisomales
 - Trastornos del ciclo de la urea
 - Trastornos mitocondriales
 - Enfermedad de Pompe
 - Trastornos del depósito de glucógeno
 - Trastornos de la oxidación de los ácidos grasos
 - Ataxia
 - Letargia o coma
 - Aminocidurias
 - Acidemias orgánicas

Retraso del desarrollo

- Puede ocurrir en todos los EIM

Manifestaciones gastrointestinales

- Hepatomegalia o esplenomegalia
- Trastorno del depósito de lisosomas
- Enfermedad del depósito de glucógeno
- Ictericia o disfunción hepática
- Galactosemia
- Trastorno de la oxidación de los ácidos grasos
- Tirosinemia
- Trastornos peroxisomales
- Deficiencias de α 1- antitripsina
- Enfermedad de Niemann-Pick

Manifestaciones cardiacas

- Cardiomiopatía hipertrófica
- Enfermedad del depósito de glucógeno tipo 2
- Enfermedad de Pompe
- Mucopolisacaridosis
- Cardiomiopatía dilatada
- Trastornos de la oxidación de ácidos grasos
- Acidemias orgánicas
- Trastornos mitocondriales

Manifestaciones oftalmológicas

-
- Catarata del cristalino
 - Galactosemia
 - Trastornos mitocondriales
 - Opacidades corneales
 - Enfermedad de Fabry
 - Mucopolisacaridosis
 - Cistinosis
 - Manchas maculares rojo cereza
 - Enfermedad de Tay-Sachs
 - Galactosialidosis
 - Enfermedad de Niemann-Pick
 - Gangliosidosis GM1
 - Luxación del cristalino
 - Homocistinuria
 - Síndrome de Marfán
 - Deficiencia de cofactor molibdeno
 - Deficiencia de sulfito-oxidasa
 - Retinitis pigmentosa
 - Abetalipoproteinemia
 - Trastornos peroxisomales

Hidrops fetalis no inmunológico

- Trastorno del depósito de lisosomas
- Trastornos mitocondriales
- Hemocromatosis neonatal
- Enfermedad del depósito de glucógeno tipo IV

Manifestaciones dermatológicas

- Exantema cutáneo
 - Acrodermatitis enterohepática
 - Ictiosis
 - Ictiosis ligada al X
 - Síndrome de Sjögren-Larsson
 - Angioqueratomas
 - Enfermedad de Fabry
 - Trastorno del depósito de lisosomas
-

El escrutinio de los recién nacidos para la detección de errores del metabolismo inició con las ideas de Garrod en 1902, quien señaló la posibilidad de la herencia de los defectos químicos específicos en el metabolismo. La fenilcetonuria, descrita en 1934, fue la primera enfermedad que se buscó identificar en forma temprana durante la infancia, inicialmente a través de tamizaje en la orina, utilizando cloruro férrico.

En 1961, el Dr. Robert Guthrie desarrolló la prueba de tamiz mediante la recolección de gotas de sangre en papel filtro para la detección de fenilcetonuria. La prueba se basó 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, lecitina y tirosina.

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

Métodos para el tamizaje neonatal para galactosemia existen desde 1964. En 1973 se estableció el primer Programa de Tamiz para Hipotiroidismo Congénito, siendo Canadá el primer país en implementarlo, seguido por E. U. A en 1975.

En México, el tamiz neonatal para enfermedades metabólicas se realizó por primera vez en 1973. Inicialmente estaba dirigido para la detección de fenilcetonuria, galactosemia, enfermedad de orina de jarabe de maple, homocistinuria y tirosinemia. Este programa fue cancelado en 1977, a pesar que demostró su factibilidad y que tuvo como resultado el descubrimiento y tratamiento oportuno de varios niños con estas enfermedades. Posteriormente se estableció un nuevo programa en 1986, esta vez dirigido a la detección de hipotiroidismo congénito y fenilcetonuria. A partir de 1988, la Secretaría de Salud emitió la norma

técnica que estableció la prevención del retraso mental causado por hipotiroidismo congénito a través de la realización del examen de tamiz a todos los recién nacidos, y quedó incorporado con carácter de obligatoriedad en la Norma Oficial Mexicana en 1995.

A partir de la emisión de esta norma, en México cada día, más laboratorios particulares y gubernamentales agregan pruebas a su tamiz neonatal. (7)

Institución	Prueba que realiza en Tamiz Metabólico
IMSS	Hipotiroidismo congénito Hiperplasia suprarrenal congénita Fenilcetonuria Deficiencia Biotinidasa
ISSTE	Hipotiroidismo congénito Fenilcetonuria
InPer	Hipotiroidismo congénito Fenilcetonuria Hiperplasia suprarrenal congénita Fibrosis quística Galactosemia
Clínicas privadas	28 enfermedades detectada por Tándem de masas
PEMEX	69 enfermedades detectadas por Tándem de masas
SS	Hipotiroidismo congénito Fenilcetonuria Hiperplasia suprarrenal congénita Galactosemia clásica

Se han descrito más de 300 enfermedades metabólicas congénitas, identificadas como errores innatos del metabolismo de aminoácidos, ácidos orgánicos, hidratos de carbono y lípidos. Estas enfermedades son causadas por mutaciones genéticas que dan origen a disfunciones enzimáticas, con la subsiguiente acumulación de

compuestos tóxicos o de almacenamiento de sustratos. Estas enfermedades se transmiten con un patrón de herencia autosómica recesiva en su mayoría, aproximadamente el 95%.

El tamiz neonatal es un estudio de escrutinio que se realiza en los recién nacidos para detectar oportunamente una de estas enfermedades, con la finalidad de dar un tratamiento para evitar o aminorar sus consecuencias. Este procedimiento se realiza con la toma de gotas de sangre fresca cuando los neonatos tienen entre cuatro y siete días de vida extrauterina. Se colocan de tres a cuatro gotas de sangre sobre un disco de 3 mm de un papel filtro específico (tarjeta de Guthrie). Éste se coloca en un medio de cultivo que contiene *Bacillus subtilis* y se deja secar al medio ambiente. Esto se conoce como “tamiz neonatal básico”. Se han adaptado técnicas analíticas al estudio de las gotas de sangre recolectadas en el papel filtro, lo cual hace posible la determinación de una amplia gama de moléculas y la detección oportuna de varios padecimientos. Con estos estudios se han extendido los beneficios a los recién nacidos bajo la denominación de “tamiz neonatal ampliado”.

Entre estas técnicas destaca el empleo de la espectrometría de masas en tándem, procedimiento que determina con gran precisión el peso y la estructura molecular de átomos y moléculas. Se dice que es “en tándem” cuando se utilizan dos espectrómetros de masa unidos entre sí. El primero dispersa los diferentes iones moleculares presentes en una mezcla compleja como la sangre; después estos iones son fragmentados y el segundo espectrómetro separa los fragmentos iónicos para su análisis. El resultado es rápido y reproducible, con alta especificidad y sensibilidad que no da falsos negativos. Con la misma tarjeta de Guthrie también se puede realizar enzimología, fluorometría, ensayos inmunoenzimáticos, estudios isoelectrónicos y el estudio directo del ADN para búsqueda de mutaciones específicas.

Para que la efectividad del tamiz neonatal sea máxima en la prevención de enfermedades, debe ser realizado durante las primeras dos semanas de vida del neonato; pero si esto no es posible, es todavía útil hasta los dos o tres meses de edad.

Enfermedad	Prueba	Límites normales	Pruebas(s) confirmatoria (s) sugerida (s) en el caso de tamiz anormal
Deficiencia de biotinidasa	Actividad de biotinidasa (cualitativa)	Actividad presente	Medición de la actividad enzimática de la biotinidasa en suero.
Hiperplasia suprarrenal congénita	Primera prueba: 17-hidroxiprogesterina Segunda prueba: 17-hidroxiprogesterona extraída	Basada en el peso al nacer: >3,000 g < 17.3 ng/mL 2,500-3,000 g < de 22.7 ng/mL 1,500-2,500 g < de 27.3 ng/mL <1,500 g < 45.5 ng/mL < de 15 ng/mL para todos los pesos	Cuantificación plasmática de 17-hidroxiprogesterona.
Galactosemia	1. Galactosa total 2. Galactosa-1-Fosfato-Uridiltransferasa (actividad)	< 10 mg/dL de sangre Prueba cualitativa	Análisis de ADN para las mutaciones de la galactosemia en la misma muestra inicial. Medición de galactosa total en el suero
Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD)	Actividad de G6PD (cualitativa)	Actividad presente	Medición de la actividad de la enzima (G6PD) en eritrocitos

Hipotiroidismo congénito (no válido después de los tres meses de edad)	TSH	Basado en la edad del niño al momento de la toma: 12-24 horas <37 mUI/mL de suero 24-14 días <30 mUI/mL >14 días < 20 mUI/mL	Gammagrama tiroideo.
Fibrosis quística (no válido después de los tres meses de edad)	Primera prueba: Tripsinógeno Inmunorreactivo (TIR)	Normal si: 1.TIR <90 ng/mL de sangre, o bien, 2.TIR <130 ng/mL y no se detectan copias de la mutación Df508	Análisis de ADN para las mutaciones de la fibrosis quística en la misma muestra inicial. Electrolitos en sudor.
Diferentes trastornos en el metabolismo de los aminoácidos	Perfil de aminoácidos por espectrometría de masas en tándem	Leucina de 49 a 216 mM Metionina de 7 a 47 mM Fenilalanina de 26 a 91 mM Citrulina de 1 a 46 mM Valina de 74 a 321 mM Isoleucina de 22 a 107 mM Arginina de 10 a 140 mM Ornitina de 10 a 163 mM Ácido glutámico de 5 a 150 mM	Cromatografía de líquidos de alta resolución para cuantificación de aminoácidos. Pruebas enzimáticas específicas. Análisis mutacional del ADN.
Diferentes trastornos del metabolismo de ácidos orgánicos y de ácidos grasos	Perfil de acilcarnitinas por espectrometría de masas en tándem	No se detectan picos anormales de acilcarnitinas. Carnitina libre de 20 a 125 mM Acilcarnitina total de 5 a 20 mM Carnitina total de 25 a 125 mM	Análisis de ácidos orgánicos mediante cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas. Análisis de aminoácidos en suero. Cuantificación de actividad enzimática específica. Genotipificación.

Se debe sospechar una alteración congénita del metabolismo en las siguientes situaciones:

- Neonato con descompensación metabólica aguda.
- Recién nacido que se presenta primariamente con estupor, letargia o encefalopatía.
- Neonato con alteraciones de origen no definido.
- Recién nacido con rasgos que hacen sospechar de una enfermedad por depósito.

En muchas de estas enfermedades, los trastornos analíticos clave son: acidosis metabólica, hipoglucemia con o sin cetosis e hiperamonemia.

Clinica de los errores congénitos del metabolismo en recién nacidos

Síntomas que indican posible error congénito del metabolismo:

- Enfermedad aguda en los primeras horas o días después de un periodo de alimentación y comportamiento normal.
- Convulsiones o hipotonía, especialmente si las convulsiones no responden al tratamiento.
- Neonatos con olor inusual.

Altamente probable, particularmente cuando se asocian con alguno de los síntomas anteriores:

- Vómitos persistentes o recurrentes.
 - Falla de crecimiento.
 - Apnea o dificultad respiratoria.
 - Ictericia o hepatomegalia.
 - Letargia.
 - Coma (particularmente intermitente).
 - Hemorragia inexplicable.
 - Historia familiar de muerte en el periodo neonatal o enfermedad similar.
 - Consanguinidad de los progenitores.
 - Infección (especialmente por E. Coli)
-

Alteraciones morfológicas asociadas con errores congénitos del metabolismo de comienzo agudo

Dismorfología	Error congénito del metabolismo
Genitales ambiguos.	Hiperplasia suprarrenal congénita.
Alteraciones estructurales del SNC (agenesia del cuerpo calloso, quistes corticales).	Deficiencia de piruvato deshidrogenasa.
Rasgos faciales dismórficos.	Trastornos peroxisómicos (síndrome de Zellweger).
Quistes renales con dismorfismo facial.	
Rasgos faciales dismórficos, anomalías vertebrales y cardiopatía congénita.	Aciduria glutárica tipo II, síndrome de Zellweger.
Cataratas.	Deficiencia de 3-OH-isobutírico CoA descarboxilasa.
Retinopatía.	
Alopecia/dermatitis.	Galactosemia; síndrome de Lowe. Trastornos peroxisomales. Deficiencia de carboxilasa múltiple, deficiencia de biotinidasa, aciduria argininosuccínica.

En 1960, James M.G. Wilson y Gunnar Jungner, propusieron una serie de criterios para evaluar la validez del tamizaje de una condición dada. Estos criterios deben tomarse en cuenta antes de implementar un programa de tamiz neonatal:

1. La enfermedad estudiada debe ser un problema de salud importante.
2. La epidemiología y la historia natural de la enfermedad deben ser suficientemente conocidas (desde su periodo de latencia hasta que ésta se declare). Debe existir un factor de riesgo detectable, como una deficiencia enzimática, un marcador de la enfermedad, un periodo latente o estadio sintomático precoz.
3. Debe existir un tratamiento o prevención efectiva para los pacientes identificados mediante la prueba de tamiz neonatal, con evidencia de que el tratamiento temprano conlleva a mejores resultados que su aplicación posterior.

4. Deben existir facilidades para el diagnóstico y el tratamiento. El programa de tamiz neonatal deberá tener la infraestructura necesaria para llevar a cabo el diagnóstico definitivo y el tratamiento de la enfermedad.
5. Debe existir una prueba adecuada (sencilla, segura y válida) para detectar la enfermedad.
6. La distribución de los valores de la prueba en la población estudiada deberán ser conocidos y establecer un corte apropiado.
7. Deberá establecerse una política consensuada, basada en el conocimiento científico, sobre el tratamiento apropiado y a qué individuos debe ofertarse.
8. La prueba debe ser aceptable clínica, social y éticamente por los profesionales, así como por la población en general.
9. Deberá existir evidencia de la eficacia del programa de tamiz en la reducción de la mortalidad y morbilidad, procedente de estudios clínicos aleatorizados.
10. Deberá realizarse un estudio costo-beneficio del programa de tamizaje neonatal. El costo del hallazgo de los casos debe estar económicamente balanceado en relación a los gastos del cuidado médico integral.
11. El hallazgo de los casos debe ser un proceso continuo.

Debido a la falta de uniformidad en los programas de tamizaje y la complejidad para su evaluación, la Asociación Americana de Pediatría emitió recomendaciones para el desarrollo e implementación de normas y políticas nacionalmente reconocidas para el sistema de tamizaje neonatal. A partir de estas normas, el colegio Americano de Genética y la Asociación Americana de Pediatría, recomiendan la realización de tamiz metabólico ampliado de 28 enfermedades a todos los recién nacidos: 9 alteraciones del metabolismo de los ácidos orgánicos (acilcarnitinas), 5 alteraciones del metabolismo de los ácidos grasos, 6 alteraciones del metabolismo de los aminoácidos, 3 hemoglobinopatías y otras 5 enfermedades.

MS/MS	MS/MS	MS/MS	ELECTROISOENFOQUE	ELISAS
Acilcarnitinas	Ácidos grasos	Aminoácidos	Hemoglobinopatías	Otras
Acidemia isovalérica	Deficiencia de Acil-CoA-deshidrogenasa de cadena media	Fenilcetonuria	Anemia de células falciformes	Hipotiroidismo congénito
Acidemia Glutárica tipo 1	3-hidroxiacil-CoA-deshidrogenasa de cadena muy larga	Enfermedad de orina con olor a jarabe de arce	Hemoglobina S/Beta talasemia	Deficiencia de biotinidasa
Acidemia 3-hidroxi-3-metilglutárica	3-hidroxiacil-CoA-deshidrogenasa de cadena larga	Homocistinuria	Hemoglobina SC	Hiperplasia adrenal congénita
Deficiencia múltiple de carboxilasas	Deficiencia de proteína trifuncional	Citrulinemia		Galactosemia clásica
Acidemia metilmalónica	CUD	Asa		Fibrosis quística
Acidemia 3-metil-CoA-carboxilasa		Tirosinemia		
Acidemia metilmalónica A, B				
Acidemia propiónica				
Deficiencia de beta-cetotilasa				

Se ha señalado en la literatura médica que la evidencia de errores innatos del metabolismo en muchas ocasiones no está disponible o es difícil de localizar; lo cual no significa que no deban existir políticas basadas en evidencia en el tamizaje neonatal. Aunque estudios controlados y aleatorizados no sean factibles en condiciones raras, estudios observacionales y la opinión de expertos en la materia contribuyen con evidencia y son valiosos para la toma de decisiones sobre el tamizaje.

El cuidado de los niños con enfermedades metabólicas es complejo, involucrando médicos generales, especialistas en metabolopatías, genetistas y nutriólogos. Aún cuando en la parte inicial del tamizaje se detecta una enfermedad de manera satisfactoria, la confirmación del diagnóstico y el tratamiento a largo plazo son, en ocasiones, difíciles de llevar a cabo. Por tal motivo, se requiere un programa de tamizaje con una estructura administrativa y financiera sólidas, siendo el caso de nuestra institución. En Petróleos Mexicanos se cuenta con un programa de tamizaje neonatal ampliado desde el año 2005. A toda la población de recién nacidos derechohabientes se les realiza la toma de muestra para tamiz metabólico ampliado. Aquellos pacientes en los que se detecta alguna anomalía, son referidos al servicio de Genética del Hospital Central Sur de Alta Especialidad para la realización de una segunda prueba de actividad enzimática y análisis de ADN para confirmar el diagnóstico. A cada paciente se le ofrece estudio integral, tratamiento y asesoramiento genético.

El programa de tamiz neonatal en Petróleos Mexicanos cumple con los lineamientos internacionales de tamizaje:

1. Recolección y manejo de las muestras tomadas en el papel filtro.
2. Seguimiento del tamiz neonatal.
3. Guía de tamiz neonatal para recién nacidos prematuros enfermos y de bajo peso (para los casos especiales de recién nacidos enfermos, prematuros o de bajo peso, se recomienda tamizar a la tercera semana de vida o cuando presenten mejoría. Para aquellos recién nacidos que recibieron

hemoderivados, se puede realizar la toma de tamiz entre los 7 y 30 días posteriores a la transfusión).

4. Guía de tamiz neonatal realizado con espectrometría de masas en tándem.

Así como con los criterios de toma de muestra:

1. Edad de la toma (primera semana de vida).
2. Tipo de papel en que se recolecta la muestra (papel de Whatman 903).
3. Secado de la muestra (temperatura ambiente $\leq 25^{\circ}\text{C}$).
4. Conservación de la muestra (protegida en forma individual de humedad y polvo).

El tamiz metabólico ampliado utilizado en Petróleos Mexicanos detecta 69 enfermedades, las cuales son:

- Desordenes de la oxidación de ácidos grasos:
 1. Deficiencia de carnitina/ Acetilcarnitina Traslocasa
 2. Deficiencia de Carnitina Palmitoil Transferasa Tipo 1
 3. Deficiencia de la cadena larga de 3-Hidroxiacil-CoA Reductasa
 4. Deficiencia de 2, 4 Dienoil-CoA Reductasa
 5. Deficiencia de la cadena media Acil-CoA deshidrogenasa
 6. Deficiencia múltiple de Acil-CoA deshidrogenasa o Acidemia Glutárica Tipo II
 7. Deficiencia neonatal de Carnitina Palmitoil Transferasa Tipo II
 8. Deficiencia de cadena corta de Acil-CoA deshidrogenasa
 9. Deficiencia de la cadena corta de Hidroxiacil-CoA deshidrogenasa
 10. Deficiencia de la Proteína Trifuncional
 11. Deficiencia de la cadena muy larga de Acil-CoA deshidrogenasa

- Desordenes de los ácidos orgánicos:
 12. Deficiencia de 3 Hidroxi-3-Metaglutaril-CoA Liasa
 13. Acidemia Glutárica Tipo 1
 14. Deficiencia de Isobutiril-CoA Deshidrogenasa
 - Acidemia Isovalérica:
 15. De inicio agudo
 16. Crónico
 17. Deficiencia de 2-Metilbutiril-CoA Deshidrogenasa
 18. Deficiencia de 2-Metilcrotonil-CoA Carboxilasa
 19. Deficiencia de 2-Metilcrotonil-CoA Hidratasa
 - Acidemias Metilmalónicas:
 20. Deficiencia 0 Metilmalonil-CoA Mutasa
 21. Deficiencia + Metilmalonil-CoA Mutasa
 22. Algunos defectos de la síntesis de Adenosilcobalamina
 23. Deficiencia materna de vitamina B12
 24. Deficiencia de Acetoacetil-CoA tiolasa mitocondrial (Deficiencia 3-Cetiolasa)
 - Acidemia Propiónica:
 25. De inicio agudo
 26. De inicio tardío
 27. Deficiencia múltiple de CoA Carboxilasa
 28. Acidemia Malónica

- Desórdenes de los aminoácidos
 29. Argininemia
 - Aciduria Arginosuccínica:
 30. De inicio agudo
 31. De inicio tardío
 32. 5-Oxiprulinuria
 33. Deficiencia de Carbamoilfosfato Sintetasa
 - Citrulinemia:

- 34. De inicio agudo
- 35. De inicio tardío
- 36. Homocistinuria
- 37. Hipermetionemia
- 38. Síndrome de Hiperamonemia, Hipernitinemia, Homocitrulinemia
- 39. Hiperornitinemia con atrofia girata

Enfermedad de Orina en Jarabe de Maple:

- 40. Clásica
- 41. Intermedia

Fenilcetonuria (PKU):

- 42. PKU clásica
- 43. Hiperfenilalaninemia
- 44. Deficiencia de Cofactor de Biopterin

Tirosinemia:

- 45. Tirosinemia neonatal transitoria
- 46. Tirosinemia tipo I
- 47. Tirosinemia tipo II
- 48. Tirosinemia tipo III

- Otros perfiles anormales

- 49. Hiperalimentación
- 50. Enfermedad Hepática
- 51. Administración de Aceite de triglicéridos de cadena media
- 52. Presencia de anticoagulante EDTA en la muestra de sangre
- 53. Tratamiento con Benzonato, Ácido Piválico o Ácido Valproico
- 54. Deficiencia de la absorción de Carnitina

- Desordenes detectados por otras metodologías

- Deficiencia de Biotinidasa
- 55. Deficiencia completa
- 56. Deficiencia parcial

57. Deficiencia de Glucosa 6 Fosfato Deshidrogenasa
Hiperplasia Adrenal Congénita
58. Deficiencia de 21 Hidrolasa Perdedora de Sal
59. Deficiencia de 21-Hidrolasa con Virilización Simple
60. Fibrosis Quística
61. Hipotiroidismo Congénito
- Enfermedad de la Célula Enferma y otras Hemoglobinopatías:
62. Enfermedad de la Hemoglobina S
63. Enfermedad de la Hemoglobina S/C
64. Enfermedad de la Hemoglobina S/Beta talasemia
65. Enfermedad de la Hemoglobina C
66. Enfermedad de la Hemoglobina E
- Galactosemia:
67. Deficiencia de Galactoquinasa
68. Deficiencia de Galactosa-1-fosfato Uridil Transferasa
69. Deficiencia de Galactosa-4-Epimerasa

Para interpretar un resultado de tamiz neonatal es necesario conocer la fisiopatología de la enfermedad. Para cada una de las enfermedades estudiadas existen variantes que dependen de la actividad enzimática remanente de la enzima alterada. Los valores de referencia de cada metabolito deben ser establecidos por el laboratorio que emite el resultado en base al equipo con que realizó la prueba, la calibración de éste y la población estudiada.

Una vez que se detecta alteración metabólica a través del tamiz metabólico ampliado, se debe realizar una prueba confirmatoria.

Patología estudiada	Prueba de tamiz neonatal ampliado	Pruebas confirmatorias
Enfermedades endócrinas (hipotiroidismo congénito, hiperplasia adrenal congénita)	Elisas fluorimétricas o colorimétricas	Quimioluminiscencia, radioinmunoensayo
Hemoglobinopatías (anemia de células falciformes, hemoglobina SC, hemoglobina S/Beta talasemia, otras variantes de hemoglobina)	Electroforesis	Cromatografía de líquidos de alta resolución, biometría hemática, morfología celular. Estudio de mutaciones del gen de la beta globina
Aminoacidopatías (Todas)	Tándem en masas	Cromatografía de líquidos de alta resolución
Acidemias orgánicas y defectos de la beta oxidación	Tándem en masas	Cromatografía de gases masas
Otras (Fibrosis quística, galactosemia, deficiencia de glucosa 6 fosfato, deficiencia de biotinidasa)	Elisas fluorimétricas o colorimétricas	Actividad enzimática, búsqueda de mutaciones, cromatografía de gases masas

Con el advenimiento de la técnica de espectroscopía en masa de tándem en 1980, se volvió posible el estudio de una cantidad considerable de enfermedades con una sola muestra de sangre en un periodo de tiempo pequeño. Con esta técnica, un perfil de aproximadamente 15 diferentes marcadores y metabolitos pueden determinarse utilizando una cantidad pequeña de sangre. Esto permite que con un solo procedimiento se puedan valorar 30 o más desordenes metabólicos. Hacia la mitad de los años noventa era posible tamizar alteraciones de aminoácidos, ácidos orgánicos y alteraciones de ácidos grasos en el mismo procedimiento. El incremento en el número de enfermedades metabólicas detectables en el periodo neonatal, extendió la posibilidad de un diagnóstico, generalmente pre-sintomático y tratamiento tempranos.

Las terapias tradicionales para las enfermedades metabólicas incluyen manejo dietético, como restricción de proteínas, evitar ayuno prolongado o suplementos alimenticios. Las nuevas terapias incluyen trasplante de órganos y reemplazo enzimático. Las opciones de dar tratamiento con terapia génica somática aún se encuentra en fases iniciales de estudio, pero, se espera que ésta sea una posibilidad terapéutica adicional. Aunque para algunas condiciones no exista opción de tratamiento específico o cuando el paciente fallece a causa de alguna de estas enfermedades metabólicas, los familiares necesitan conocer el diagnóstico definitivo, recibir consejería genética y se deberá realizar tamizaje a todos los nuevos descendientes.

Justificación

En Petróleos Mexicanos se realiza la toma de tamiz neonatal ampliado a los recién nacidos desde el año 2005 y se desconoce la frecuencia de los errores innatos del metabolismo detectados por esta prueba en dicha población. Con este screening neonatal se detectan tempranamente las enfermedades metabólicas en la población infantil de Petróleos Mexicanos para su tratamiento oportuno y seguimiento, para evitar daño irreversible y muerte precoz. En la México se tiene muy poca información sobre este tipo de enfermedades ya que el tamiz metabólico ampliado no es un estudio rutinario en otras instituciones de salud, por lo que la descripción de los casos detectados en Petróleos Mexicanos podrá servir de base para estudios futuros sobre estadísticas mexicanas de los errores innatos del metabolismo.

Objetivo general

Determinar la frecuencia de errores innatos del metabolismo detectados a través del tamiz metabólico ampliado y describir las características demográficas, tratamiento y seguimiento en la población de Petróleos mexicanos.

Metodología

En el presente trabajo se llevó a cabo un estudio descriptivo del tipo reporte de serie de casos, retrospectivo. La población de estudio utilizada fueron todos los recién nacidos derechohabientes de Petróleos Mexicanos, diagnosticados con errores innatos del metabolismo mediante la toma de tamiz metabólico ampliado desde el año 2005 hasta el año 2012, los cuales tienen seguimiento por la consulta externa de Genética del HCSAE y Hematología Pediátrica del HCSAE.

Los criterios de inclusión fueron los siguientes: todos los pacientes detectados por tamiz que tiene seguimiento o fueron valorados por la consulta de Genética y Hematología Pediátrica del HCSAE. Y los criterios de eliminación: aquellos paciente de los cuales no se tiene acceso a los datos clínicos, el expediente está incompleto o no acudieron a consulta de Genética o Hematología Pediátrica del HCSAE.

El método de selección de muestra fue por muestreo no probabilístico, con selección por conveniencia.

Los datos obtenidos de los pacientes diagnosticados con alguna de estas 69 afecciones metabólicas fueron vaciados en bases de datos, obteniendo la información a través del sistema de archivo clínico de Petróleos Mexicanos de las siguientes variables:

Variable	Definición operativa	Metodología	Escala de medición	Unidades	Instrumento de medición
Edad al momento del diagnóstico de EIM	Días de vida	Cuantitativa	Discreta	Numérico	Expediente electrónico

Sexo	Características genotípicas	Cualitativa	Nominal	Femenino/masculino	Expediente electrónico
Lugar de origen	Lugar de origen	Cualitativa	Nominal	Lugar de origen	Expediente electrónico
Diagnóstico	Tipo de EIM	Cualitativa	Nominal	Tipo de enfermedad	Expediente electrónico
Tratamiento	Tipo de tratamiento	Cualitativa	Nominal	Tipo de tratamiento	Expediente electrónico
Complicaciones	Tipo de complicación	Cualitativa	Nominal	Tipo de complicación	Expediente electrónico
Muerte	Muerte o no	Cualitativa	Nominal	Si o no	Expediente electrónico

Resultados

Un total de 204 recién nacidos fueron detectados mediante tamiz metabólico ampliado con alguna alteración metabólica. Éstos fueron captados por los servicios de Genética y Hematología del Hospital Central Sur de Alta Especialidad, donde se realizó la prueba confirmatoria correspondiente, del año 2006 al 2012, de los cuales 124 fueron diagnosticados con algún error innato del metabolismo. Se reportaron 21358 nacimientos de los años 2007 a 2012, con un promedio de 3559 nacimientos por año. este dato fue obtenido del archivo central de Petróleos Mexicanos. Los 124 casos fueron procedentes de los estados de Campeche, Distrito Federal, Estado de México, Hidalgo, Jalisco, Oaxaca, Puebla, Tabasco, Tamaulipas y Veracruz. La distribución de casos por estado se describe en la tabla 1.

Tabla 1. Distribución general de las enfermedades en los estados estudiados, en pacientes derechohabientes del sistema de salud de Petróleos Mexicanos (2006-2012)

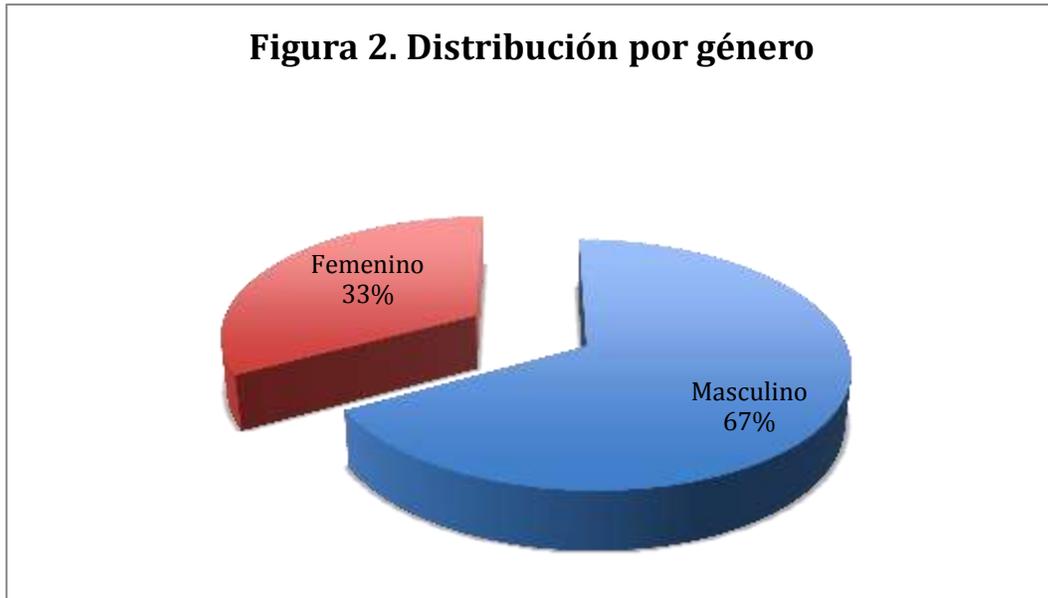
ORIGEN	Frecuencia	%	% acumulado
Campeche	9	7.26	7.26
D.F.	2	1.61	8.87
Edo. Mex	1	0.81	9.68
Hidalgo	3	2.42	12.10
Jalisco	1	0.81	12.90
Oaxaca	2	1.6	14.52
Puebla	2	1.61	16.13
Tabasco	35	28.23	44.35
Tamaulipas	5	4.03	48.39
Veracruz	64	51.61	100.00
Total	124	100.00	

En la tabla se muestra que el estado de Veracruz contribuyó con la mitad de los casos, seguido por Tabasco y Campeche.



Figura 1.
Distribución de las enfermedades más frecuentes.

La edad promedio (en días) al momento del diagnóstico fue de 102.5 con desviación estándar de 230.224. en cuanto a la distribución por género, 83 pacientes pertenecieron al sexo masculino (66.94%), mientras que 41 (33.06%) fueron de sexo femenino (Figura 2).



Las edades actuales de los pacientes se presentan en la tabla 2. Con un promedio de 3.68 años y una desviación estándar de ± 1.7 , el mayor porcentaje se encuentra entre las edades de 3 y 4 años. En ninguno de los pacientes estudiados se han presentado complicaciones, ni muerte. Reportándose por los servicios de genética y hematología pediátrica en condiciones generales adecuadas. (Tabla 2).

Tabla 2.

Edad (años)	Frecuencia	%	% acumulado
1	12	10.6	10.6
2	23	20.35	30.97
3	18	15.93	46.90
4	20	17.70	64.60
5	21	18.58	83.19
6	14	12.39	95.58
7	5	4.42	100
Total	13	100	

Las enfermedades encontradas con mayor frecuencia son la deficiencia de Glucosa 6 fosfato (DG6P) con 44.35 % y anemia falciforme con 35.4%, el resto de las enfermedades se observan en la tabla 3.

Tabla 3. Frecuencia de las enfermedades encontradas en pacientes del sistema de salud de Petróleos Mexicanos (2006-2012)

Diagnóstico	Frecuencia	%	% acumulado
A. Falciforme	44	35.48	35.4
A. Hemolítica	1	0.81	36.29
DG6P	55	44.35	80.65
Def. Biotinidasa	2	1.61	82.26
Fenilcetonuria	2	1.61	83.87
Galactosemia	2	1.61	85.48
Korle Bu	1	0.81	86.29
Hb C	3	2.42	88.71
Hb D	1	0.81	89.52
Hb E	1	0.81	90.32
Hb F	1	0.81	91.13
Hb I	1	0.81	91.94
Hb J	7	5.65	97.58
Hb Leporre	1	0.81	98.39
Hb Tarrant	1	0.81	99.19
Citrulinemia	1	0.81	100.00
Total	124	100.00	

Tabla 4. Distribución y frecuencia de enfermedades particulares por estado estudiado

	ENFERMEDAD																
Estado	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	Total
1	2	0	7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	9
2	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
3	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
4	2	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3
5	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
6	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
7	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
9	10	0	16	2	0	1	0	0	0	0	0	4	0	1	1	0	35
10	2	0	2	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5
11	26	1	23	0	1	1	3	1	1	1	1	3	1	0	0	0	64
Total	44	1	55	2	2	2	3	1	1	1	1	7	1	1	1	0	124

*Enfermedad: 1= A. Falciforme, 2= A. hemolítica, 3=DG6P, 4= Def. Biotinidasa, 5= Fenilcetonuria, 6=Galactosemia, 7=Korle Bu, 8=Hb C, 9= Hb D, 10=Hb E, 11=Hb F, 12= Hb I, 13=Hb J, 14=Hb Leporre, 15= Hb Tarrant, 16= Citrulinemia. Estados: 1= Campeche, 2=D.F., 3=Estado de México, 4= Hidalgo, 5= Jalisco, 6= Oaxaca, 7=Puebla, 9=Tabasco, 10= Tamaulipas, 11= Veracruz.

Tabla 5. Distribución de las enfermedades de acuerdo al sexo del paciente

	ENFERMEDAD																
Estado	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	TOTAL
Masc	21	1	52	1	1	1	1	1	1	0	0	0	3	0	0	0	83
Fem.	23	0	3	1	1	1	0	2	0	1	1	1	4	1	1	1	41
Total	44	1	55	2	2	2	1	3	1	1	1	1	7	1	1	1	124

Conclusiones

Muy pocos estudios existen sobre la frecuencia de los errores innatos del metabolismo en población mexicana. La mayoría de los datos que se conocen sobre estas enfermedades provienen de información generada por los sistemas de tamiz neonatal ampliado de los países desarrollados. Si bien estas patologías son raras individualmente, cuando se agrupan afectan entre 1:500 a 1:1500 de los recién nacidos. se reporta en la literatura internacional que el defecto metabólico más frecuente es el hipotiroidismo congénito, con una incidencia de 1:2,000 recién nacidos, seguido de fibrosis quística, que ocurre en 1:3,721 y la anemia de células falciformes, cuya incidencia va de 1:3,721 a 1:5,000 RN. (4)

Pocas instituciones de salud en México cuentan con programas de tamizaje neonatal bien definidos o el screening que utilizan está limitado para unas cuantas metabolopatías. El tamiz neonatal ampliado que se utiliza en Petróleos Mexicanos detecta 69 enfermedades y, a partir del año 2013, se han incluido 7 enfermedades más por depósito lisosomal, con lo cual se amplía la gama de enfermedades detectables en el periodo neonatal. El sistema de salud de Petróleos Mexicanos cuenta con todos los recursos financieros y estructurales para brindar diagnóstico, tratamiento y seguimiento adecuados a los pacientes derechohabientes diagnosticados con EIM.

En el nuestro estudio la alteración metabólica más frecuente fue la deficiencia de glucosa 6 fosfato, seguida de la anemia falciforme. El promedio de edad al momento del diagnóstico por alteración del tamiz metabólico ampliado de los casos revisados fue aproximadamente de 3 meses (102.5 días de vida), iniciándose en ese momento medidas preventivas como dieta específica o uso de vitaminas como el ácido fólico, con la finalidad de disminuir el riesgo de presentar alguna complicación. Al momento de la detección de positividad para una de las diferentes alteraciones metabólicas, los pacientes fueron enviados desde sus unidades de adscripción, al servicio de genética y hematología del Hospital Central Sur de Alta especialidad para la realización de una prueba confirmatoria, inicio de

tratamiento y consejo genético.

El objetivo principal del programa de tamizaje neonatal empleado en nuestra institución es el diagnóstico presintomático de infantes afectados con algún error innato del metabolismo para prevenir o aminorar las consecuencias a largo plazo de la enfermedad detectada. Este objetivo hasta el momento se ha cumplido, pues no se reportan complicaciones o fallecimientos en el expediente clínico electrónico de la población detectada con alteración metabólica.

En cuanto a la distribución geográfica de EIM detectados en nuestra población de estudio, existe predominio en áreas del sur de la república mexicana, siendo los tres estados con mayor incidencia de casos Veracruz, Tabasco y Campeche. Se sabe por estudios epidemiológicos internacionales que frecuencia de los EIM tiene importantes variaciones regionales y poblacionales. No se cuenta en México con datos epidemiológicos confiables sobre los errores innatos del metabolismo, por lo que con este trabajo pretendemos aportar datos útiles para futuros estudios.

La distribución por sexo de las enfermedades detectadas en este estudio, presenta un predominio por el sexo masculino; sin embargo, esto es esperado, pues el EIM más frecuente fue la deficiencia de glucosa 6 fosfato, la cual presenta un patrón de herencia ligado al X.

Los demás datos obtenidos son factibles de estudios prospectivos para determinar el impacto que la prueba de tamizaje tiene a largo plazo en la vida de estos pacientes. Las conclusiones de este estudio, sin embargo, son limitadas. Por una parte no se trata de una representación de la población de derechohabiente del sistema de salud de Petróleos Mexicanos. Esta población presenta características socioeconómicas distintas al resto de la población mexicana. Por otra, pocos lugares cuentan con un tamiz metabólico ampliado y existe pocos resultados en la literatura que nos permitan comparar nuestra experiencia con otros sistemas de salud.

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

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

Referencias bibliográficas

1. BARBA, J., Tamiz neonatal: una estrategia en la medicina preventiva. *Revista Mexicana de Patología Clínica*, Vol. 51, No. 3, 2004.
2. KAMBOJ, M., Abordaje clínico del diagnóstico de los errores innatos del metabolismo, *Pediatric Clin N Am*, 2008.
3. Norma Oficial Mexicana NOM-034-SSA2-2002, Para la prevención y control de los defectos al nacimiento.
4. VELA, M., BELMONT, L., et al, Frecuencia de enfermedades Metabólicas congénitas susceptibles de ser identificadas por el tamiz neonatal, *Acta Pediátrica de México*, Vol. 30, Num. 3, 2009.
5. TORRES, M., MARTINEZ, L., Tamiz metabólico neonatal por espectrometría de masas en tándem: dos años de experiencia en Nuevo León, México, *Salud Pública de México*, Vol. 50, Num. 3, 2008.
6. Newborn screening ACT sheet and confirmatory algorithms: The American College of Medical Genetics and Genomics, <http://www.acmg.net>.
7. CARBAJAL, L., ZARCO, R., RODRIGUEZ,R., Errores innatos del metabolismo en el niño, McGraw Hill, México, 2013, pp 288.
8. CAMPOS HERNÁNDEZ D., Tamizaje neonatal por espectrometría de masas en tándem: actualización. *Rev Panam Salud Publica*. 2010;27(4):309–18.
9. ARN, PAMELA H., Newborn Screening: Current Status *Health Affairs*, 26, no.2 (2007):559-566.
10. TALKAD S. RAGHUVVEER, et al, Inborn Errors of Metabolism in Infancy and Early Childhood: An Update, *American Family Physician*, volume 73, Number 11, June 1, 2006.
11. WATSON, M.S., et al., "Newborn Screening: Toward a Uniform Screening Panel and System," *Genetics in Medicine* 8, Supp. 1 (2006): 1S–53S.
12. STEINER, R.D., "Evidence Based Medicine in Inborn Errors of Metabolism: Is There Any and How to Find It," *American Journal of Medical Genetics*, Part A 134, no. 2 (2005): 192–197.

13.WEI-HSIN CHEN, et al, Web-Based Newborn Screening System for Metabolic Diseases: Machine Learning Versus Clinicians, J Med Internet Res 2013;15(5):e98