



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

**Frecuencia de los errores innatos del metabolismo
detectados en los recién nacidos dentro del Hospital
Ángeles Lomas en los últimos 5 años**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

PEDIATRA NEONATOLOGO

P R E S E N T A :

ANA CAROLINA MEDINA DORIA

Facultad de Medicina



**DIRECTOR DE TESIS:
DAVID OLDAK SKVIRSKY
MÉXICO, D. F. 2015**



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.

INDICE

Portada.....	1
Introducción.....	4
Antecedentes.....	4
Tipos de tamiz neonatal.....	5
Variabilidad en los paneles de tamiz en el mundo.....	5
Incidencia.....	9
Fatores de riesgo.....	10
Patofisiología.....	10
Clasificación	11
Generalidades de las técnicas analíticas para el tamiz neonatal.....	22
Lineamientos del tamiz neonatal en México.....	30
Planteamiento del problema.....	33
Hipótesis.....	33
Justificación.....	33
Objetivo general.....	33
Objetivos específicos.....	33
Material y método.....	34
Tipo de estudio.....	34
..	
Limite de espacio.....	34
Universo de trabajo.....	34
Instrumento de investigación.....	34
Criterios de inclusión.....	34
Criterios de exclusión.....	34
Método estadístico.....	35
Implicaciones bioéticas.....	35
Cronograma de actividades.....	35
Hoja de recolección de datos.....	36
Resultados.....	37
Conclusiones.....	38
Bibliografía.....	40

Frecuencia de los errores innatos del metabolismo detectados en los recién nacidos dentro del Hospital Ángeles Lomas en los últimos 5 años

Introducción

Los errores innatos del metabolismo son un grupo de padecimientos los cuales resultan de la actividad deficiente de una enzima o una vía metabólica. De manera individual son raros, pero de manera colectiva son comunes, con una incidencia mayor de 1:1000.

Actualmente se han reconocido más de 500 errores del metabolismo, de los cuales el 25% de ellos tienen manifestaciones en el periodo neonatal.

Antecedentes

A principios del siglo XX, Sir Garrod introdujo el concepto de errores innatos del metabolismo y 30 años más tarde Folling identificó la Fenilcetonuria, en los años 50 Bickel reportó el primer tratamiento eficaz de enfermedad.⁽¹⁾

El estudio de los errores innatos del metabolismo se inicio con el segundo hijo de Bob Guthrie, el cual padecía retraso mental, debido a esto, Guthrie se dedicó a la investigación de la prevención del retraso mental y otras discapacidades del desarrollo

En 1957, Guthrie investigaba sobre el cáncer en el Instituto de Roswell Park, en Buffalo NY, enterándose que el Dr. Warner trabajaba en las discapacidades del desarrollo infantil el cual, un año más tarde, invita a Guthrie en la investigación para la Fenilcetonuria, en donde Guthrie simplifico el método de medición de los niveles de fenilalanina en sangre, mediante ensayos en la modificación de los géneros de Bacillus Subtilis o bacterias Escherichia coli e Inhibición competitiva de crecimiento bacteriano, en la que, cuanto mayor era la cantidad de fenilalanina en el suero, mayor era el crecimiento bacteriano.

En 1958, Guthrie en el hospital Infantil Roswell Park Buffalo, comenzó a aplicar su sistema de ensayo bacteriano a la identificación de la Fenilcetonuria en niños con retraso mental, inicialmente en la orina de estos niños, Guthrie investigo y aprendió que si se inicia tratamiento dietético en el periodo neonatal el retraso mental podría ser impedido, y que los niveles de Fenilalanina en sangre de los niños que padecían Fenilcetonuria se incrementaba dentro de los primeros días después de su nacimiento, entonces se dio cuenta que tal vez su ensayo de fenilalanina podría ser utilizado para diagnosticar a todos los niños de manera temprana y que se iniciara la dieta de inmediato y evitar así el retraso mental. Convencido de que la prueba podría ser utilizada para la detección de rutina de los recién nacidos con Fenilcetonuria, mediante la punción en el talón sobre un papel filtro, expuso su ensayo de fenilalanina y su posible aplicación a la evaluación del recién nacido en 1961 en la reunión anual de la American Public.

En 1962, el ensayo de la fenilalanina se estableció en el departamento de Salud del Condado, que incluyó al hospital Infantil Roswell Park Buffalo y después de 800 infantes seleccionados para el estudio fue diagnosticado el primer bebé con Fenilcetonuria.

En ese punto, Guthrie conocía que la prueba podría detectar Fenilcetonuria en recién nacidos. Ahora la tarea era conseguir que se realizara la prueba a todos los recién nacidos.

Los fondos de la Oficina de la Niñez permitieron el alquiler de espacio suficiente para establecer una pequeña "Fábrica" para preparar kits para detectar 1.000.000 niños con Fenilcetonuria y se daba capacitación al personal de laboratorio para su realización. Por el otoño de 1962, en Massachusetts casi todos los recién nacidos antes de ser dados de alta de la guardería se realizaban pruebas para la Fenilcetonuria, y así se crea el primer programa cribado universal en recién nacido.

Más allá del Screening para Fenilcetonuria, Guthrie no se detuvo con la Fenilcetonuria, enfocándose en otros trastornos metabólicos que parecían encajar en la misma categoría como Fenilcetonuria, en que la presencia de un marcador bioquímico detectable en la sangre de los recién nacidos causaba retardo mental u otras discapacidades después del nacimiento y era susceptible de prevención y tratamiento dietético. Estos trastornos incluían la enfermedad de orina de jarabe de arce, Homocistinuria y galactosemia. También aprendió que sustituyendo el inhibidor químico con un análogo de él aminoácido que quería medir, su ensayo bacteriano respondería a otros aminoácidos (por ejemplo, leucina para detectar la enfermedad de la orina de

jarabe de arce y la metionina para detectar la Homocistinuria). Además, él y el Dr. Kenneth Paigen desarrollaron un ensayo bacteriano que respondió a galactosa para la detección de galactosemia. De esta manera comenzó el cribado múltiple que hoy conocemos, los dos componentes del sistema de detección de Guthrie para el recién nacido, el filtro de papel de muestras de sangre y el ensayo bacteriano de fenilalanina, el más duradero y con mayor alcance y efecto. Sin embargo, el ensayo bacteriano ha tenido que ser sustituido en gran medida por una tecnología más nueva. El filtro de punción en el talón de papel seco con muestra de sangre es la clave para la evaluación del recién nacido.⁽²⁾

Tipos de tamiz neonatal

En México no existe un consenso como tal acerca del tamiz neonatal sin embargo el tamiz básico solo incluye la detección bioquímica del hipotiroidismo congénito, a diferencia del tamiz ampliado que busca de manera sistemática dos o más enfermedades.

En el tamiz metabólico o tamiz de alto riesgo las pruebas bioquímicas buscan confirmar o descartar algún defecto congénito del metabolismo en sujetos en quienes existe una sospecha clínica de dichas patologías, con base en una serie de datos clínicos sugestivos como son disfunción cerebral difuso, desarrollo gradual de succión débil, somnolencia, hipotonía, vomito, deterioro súbito como letargia, estupor, coma, anormalidades del tono como hipo e hipertonía, anormalidades posturales como empuñamiento o opistótonos, movimientos anormales como chupeteo, elevación tónico de los hombros, temblores gruesos, mioclonías, anormalidades respiratorias como respiración periódica, taquipnea, apnea, bradicardia, hipotermia.

En el caso del tamiz neonatal la población diana son todos los recién nacidos, en el tamiz metabólico la población son los niños enfermos con sospecha de defecto del metabolismo.⁽³⁾

Variabilidad en los paneles de tamiz en el mundo

En la actualidad, las enfermedades incluidas en los programas de tamizaje neonatal que se detectan varían considerablemente de un país a otro. Incluso en países como los Estados Unidos de América y el Canadá no hay uniformidad de criterios entre los distintos estados o provincias. Puesto que sus poblaciones comparten por lo general un fondo genético común, y sus sistemas de salud son similares, la variabilidad mencionada solo puede explicarse por divergencias de enfoque sobre la estimación de los riesgos y beneficios. Otra diferencia importante entre los programas estriba en que el diagnóstico de cada enfermedad puede estar definido bien como una obligación por la normativa nacional o regional, bien como derecho universal pero no de cumplimiento obligatorio, bien como opción para determinadas poblaciones en riesgo, o bien a pedido de los padres del neonato.

Hasta mayo de 2009, todos los estados de la Unión, a excepción de Pensilvania, habían implementado el tamizaje de los errores innatos del metabolismo por espectrometría de masa en tándem, en todos estos casos, el tamizaje es de cumplimiento obligatorio por ley. El síndrome de hiperamonemia-hiperornitinemia-homocitrulinemia se detecta en once estados, la hiperglicinemia no cetósica en seis, y la 5-oxoprolinuria en cinco. En Puerto Rico y en las Islas Vírgenes, que dependen administrativamente de los Estados Unidos, la implementación del tamizaje por espectrometría de masa en tándem se encuentra en sus etapas iniciales. Al igual que en los Estados Unidos, en Canadá el tamizaje neonatal es independiente en cada provincia o territorio; en Canadá se implementó el tamizaje neonatal de hipotiroidismo desde 1975.

Desde fines de 2006 hasta el presente ha habido un gran avance en el desarrollo del tamizaje neonatal. Desde 2008, todas las provincias y territorios canadienses realizaban el tamizaje por espectrometría de masa en tándem de Fenilcetonuria; sin embargo, para el resto de los errores innatos del metabolismo sigue habiendo una amplísima heterogeneidad. El tamizaje neonatal para hipotiroidismo congénito constituye un requisito obligatorio en los programas de cribado de todos los estados miembros de la Unión Europea, y la Fenilcetonuria es el error innato del metabolismo más representado en estos programas, aunque en años recientes se ha verificado un creciente interés por ampliar la lista de tamizaje para incluir muchas otras enfermedades. En tal sentido, alrededor de una decena de países ya han introducido la espectrometría de masa en tándem en sus programas neonatales, mientras que otros, como Bulgaria, Noruega, la República Checa y

Rumania, están realizando estudios piloto previos a su incorporación. En general, el proceso de tamizaje no constituye en Alemania una obligación legal sino una recomendación a los padres del recién nacido, quienes deben dar su consentimiento informado. En Inglaterra e Irlanda del Norte solo se tamizan en la actualidad la Fenilcetonuria y la deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media, mientras que para 2011 se ha planificado la introducción del tamizaje de deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media en Escocia.

Al igual que en Alemania, el análisis por espectrometría de masa en tándem se realiza mediante una función de barrido de reacción múltiple, aunque específica para la cuantificación del aminoácido fenilalanina y de la octanoilcarnitina, solo para la detección de Fenilcetonuria y deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media, respectivamente.

En España, las comunidades autónomas determinan en forma independiente las enfermedades y los procedimientos de tamizaje para sus respectivos programas, y entre ellas se observan diferencias no solo tecnológicas sino también financieras y de gestión sanitaria. El único error innato del metabolismo que se detecta en todas las comunidades es la Fenilcetonuria. A partir de 2001 se comenzó a usar la espectrometría de masa en tándem en Galicia para identificar alrededor de 30 errores innatos del metabolismo. En 2007 esta técnica se extendió a Murcia, con el cribaje de 15 enfermedades, y al País Vasco, aunque en este último solo se aplica a la detección de Fenilcetonuria y de la deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media. En 2008 Andalucía y Extremadura también comenzaron a utilizar la espectrometría de masa en tándem. En Italia, la expansión de los programas de tamizaje por espectrometría de masa en tándem se ha introducido mediante estudios piloto en seis de las 20 regiones del país; Toscana es la única región que actualmente tamiza en forma rutinaria para detectar al menos 41 enfermedades. A diferencia del resto de los programas que se han ejecutado en otros países, la búsqueda se realiza mediante sistemas de cromatografía líquida acoplados a la espectrometría de masa en tándem. Dado el interés de otras regiones por introducir esta metodología, la Sociedad Italiana de Tamizaje Neonatal y la Sociedad Italiana para el Estudio de los Errores Innatos del Metabolismo han desarrollado una guía para la implementación y manejo de la expansión del tamizaje neonatal a fin de homogeneizar los diferentes programas regionales. Recientemente, grupos de expertos de España, Holanda y Noruega también han dado a conocer recomendaciones tendientes a lograr consenso sobre las enfermedades incluidas en sus respectivos programas de tamizaje. Cabe destacar que mientras que en Holanda se consideró como criterio fundamental para su inclusión la existencia de un tratamiento efectivo, en los otros países se adoptó un enfoque menos restrictivo y se consideró además la existencia de tratamientos paliativos, así como el beneficio indirecto para la familia.

Aun así, las enfermedades recomendadas en estos estudios varían ampliamente de un país a otro. Finlandia representa un caso peculiar. La Fenilcetonuria es extremadamente poco frecuente y solo se realiza el tamizaje de hipotiroidismo congénito a partir de sangre de cordón, por lo tanto, la carencia de la infraestructura necesaria y de un sistema centralizado para la recolección de las muestras de sangre seca sobre papel de filtro incrementaría mucho los costos de la introducción de espectrometría de masa en tándem.

Medio Oriente y África del Norte constituyen una región particularmente importante para el tamizaje de los errores innatos del metabolismo. Su población se caracteriza por un alto nivel de endogamia, con una tasa de consanguinidad entre 25% y 70% y los errores innatos del metabolismo son causa significativa de muerte neonatal e infantil, así como de retraso mental. Solamente en unos pocos países se han implementado programas de tamizaje nacional, y su cobertura aún es escasa. En cuanto a la expansión de estos programas mediante la espectrometría de masa en tándem, solo Arabia Saudita, Israel, Líbano y Qatar la han introducido en forma rutinaria en sus programas neonatales, mientras que en Egipto aún se encuentra en la fase de estudio piloto. Cabe destacar el caso de Arabia Saudita, uno de los primeros países del mundo en implementar, entre 1995 y 1998, un estudio piloto de tamizaje neonatal basado en la espectrometría de masa en tándem, a partir de los importantes aportes realizados por el investigador residente M. S. Rashed. En el Líbano y el Estado de Qatar el uso de esta tecnología ha sido posible gracias a la cooperación entre instituciones nacionales e importantes laboratorios

de Alemania, en los cuales se procesaron las muestras durante las primeras etapas de los estudios piloto.

En América Latina, Chile, Costa Rica, Cuba y Uruguay cuentan con programas de tamizaje neonatal bien desarrollados, supervisados por las autoridades de salud de los gobiernos respectivos. Con una cobertura superior al 98%, se ocupan tanto del diagnóstico como del tratamiento y seguimiento de los casos detectados. Únicamente Costa Rica ha incorporado la detección por espectrometría de masa en tándem para el diagnóstico de aminoacidopatías, acidurias orgánicas y defectos de la oxidación de los ácidos grasos, mientras que en Chile se están realizando estudios piloto de esas mismas anomalías.⁽⁴⁾

En Europa, prácticamente todos los países tamizan para hipotiroidismo congénito y Fenilcetonuria; sin embargo, muchos ya cuentan con programas regionales que incluyen la detección de aminoacidopatías, Acidemias orgánicas y trastornos de la beta-oxidación.⁽⁵⁾

Argentina, Brasil y Chile tienen leyes que establecen como obligatorio el tamiz para Fenilcetonuria e hipotiroidismo congénito.⁽⁶⁾

No existe un panel universal de tamiz neonatal que defina el número y tipo de enfermedades que se deben evaluar; sin embargo, las evidencias son categóricas a favor del tamiz neonatal para Fenilcetonuria, hipotiroidismo congénito y hemoglobinopatías, por lo cual esas enfermedades deberían considerarse en todos los paneles básicos de tamiz neonatal.⁽⁷⁾ En estados unidos se ocupa el panel establecido por la Academia Americana de Pediatría y el Colegio Americano de Genética médica, que incluye 28 trastornos metabólicos y tamiz auditivo.⁽⁸⁾

Panel de enfermedades que se tamizan de manera obligatorio en estados unidos, avalado por el *American College of Medical Genetics* y la *American academy of pediatrics*.

- Trastornos del metabolismo de los ácidos orgánicos
- Acidemia isovalerica
- Aciduria glutarica tipo I
- Aciduria 3 hidroxi-3 metilglutarica
- Deficiencia múltiple de carboxilasas
- Acidemia metilmalónica
- Acidemia propionica
- Deficiencia de beta-cetotiolasa
- Deficiencia de 3 metilcrotonil-CoA carboxilasa
- Trastornos del metabolismo de los ácidos grasos
- Deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media
- Deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga
- Deficiencia de 3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena larga
- Deficiencia de proteína trifuncional
- Trastornos de recaptura de carnitina
- Trastornos del metabolismo de los aminoácidos
- Fenilcetonuria
- Enfermedad de orina de jarabe de maple
- Homocistinuria
- Citrulinemia
- Acidemia arginosuccinica
- Tirosinemia tipo I
- Hemoglobinopatías
- Anemia de células falciformes
- B-talasemia
- Enfermedad de hemoglobina SC
- Otros trastornos

- Hipotiroidismo congénito
- Deficiencia de biotinidasa (+DNA)
- Hiperplasia suprarrenal congénita (+DNA)
- Galactosemia (+DNA)
- Fibrosis quística (+DNA)
- Tamiz auditivo

Tal vez nunca se pueda elaborar un listado universal de los padecimientos que se deben detectar en los recién nacidos, pues cada país incluso cada región, tienen variaciones geográficas, genéticas, sociales y epidemiológicas que hay que tomar en cuenta para establecer los programas racionales de tamiz neonatal.⁽⁹⁾

El tamiz neonatal en México se realizó por primera vez por el Dr. Antonio Velázquez Arellano, colaborador de la Unidad de Genética de la Nutrición UNAMINP, quien inicia formalmente en 1973 la aplicación del tamiz neonatal, dirigido a la detección de Hipotiroidismo Congénito y Fenilcetonuria.

En un principio, en nuestro país el tamiz fue concebido para la detección de tres enfermedades: Fenilcetonuria, hipotiroidismo y tirosinemia proyecto que fue cancelado en 1977.

En 1988 se emitió la primera norma técnica Mexicana 321-10 que hizo obligatoria la realización del tamiz para todas las instituciones que atienden recién nacidos, dirigido a la detección de hipotiroidismo congénito y Fenilcetonuria y en 1993 dicha norma técnica se transformó en Norma Oficial Mexicana NOM 007-SSA2-1993, *Atención a la Mujer durante el Embarazo, Parto y Puerperio del Recién Nacido*. Donde se establece el tamiz neonatal es una acción obligatoria en todas las unidades médicas que brindan atención materno-infantil.⁽¹⁰⁾ pero, a pesar de las contundentes evidencias científicas a favor de la detección oportuna de la Fenilcetonuria, desafortunadamente en dichas normas sólo se contempló como obligatoria la detección del hipotiroidismo congénito. Posteriormente, en el año 2002 se emitió la norma oficial mexicana para la prevención y control de los defectos al nacimiento, en la que se establece que todos los hospitales que atienden partos y recién nacidos deberán realizar la toma de muestra para tamiz metabólico neonatal (pero no se establece como obligatorio), para la detección neonatal de errores innatos del metabolismo. Esta norma señala un listado de enfermedades (Fenilcetonuria, hiperplasia suprarrenal congénita, galactosemia, fibrosis quística, enfermedad de orina de jarabe de maple, Homocistinuria e hipotiroidismo congénito), pero no establece la obligatoriedad de su realización.⁽¹¹⁾

En México, si bien existen dos normas que hacen referencia al tamiz neonatal (NOM-007-SSA2-1993: Atención de la mujer durante el embarazo, parto y puerperio y del recién nacido. Criterios y procedimientos para la prestación del servicio, y NOM-034-SSA2-2002: Para la prevención y control de los defectos al nacimiento) en la secretaria de salud solo se realiza y promueve la detección del hipotiroidismo.

En el 2007, se hace una reestructuración del programa de Tamiz neonatal estableciéndose 3 laboratorios estatales y 1 laboratorio central ubicado en el INDRE, detectando solo hipotiroidismo congénito.

Cada institución del sector salud tiene una política diferente de tamiz neonatal. Por ejemplo, en el instituto mexicano del seguro social se realiza tamizaje para la detección del hipotiroidismo congénito, hiperplasia suprarrenal congénita, deficiencia de biotinidasa y Fenilcetonuria.

En México, actualmente desde el 2010, el tamiz neonatal es regido por el centro nacional de equidad de género y salud reproductiva, dicho organismo señala en su lineamiento técnico que es fundamental subrayar que no solo implica la recolección de muestra y su análisis, sino que se trata de un sistema completo de atención para el seguimiento de los casos.

El 25 de enero de 2013 se publicó en el Diario Oficial de la Federación un decreto por el que se reforma el artículo 61 de la Ley General de Salud para incluir la prueba de tamiz ampliado, tamiz auditivo al prematuro y tamiz oftalmológico neonatal, al modificar e incluir las fracciones II a IV de dicho artículo (*Cuadro 1*). Lo anterior representa un cambio legal que modifica el alcance del actual tamiz neonatal metabólico básico, el cual en nuestro país obliga a la identificación temprana de no más de cinco enfermedades metabólicas en los primeros 2 a 5 días después del nacimiento, como son: hipotiroidismo congénito, galactosemia, Fenilcetonuria, hiperplasia suprarrenal congénita y deficiencia de biotinidasa.

La contradicción entre dicho decreto de reforma y lo que establece la Norma Oficial Mexicana PROY-NOM 034-SSA2-2010: Prevención y control de los defectos al nacimiento, publicada el 18 de octubre de 2012, es evidente, ya que amplía los alcances del tamizaje pero sin precisar el número de enfermedades que se deberán identificar y tratar. La norma oficial mexicana mencionada sólo se refiere a un tamiz metabólico neonatal (enunciativo, no limitativo) que obliga a realizar las siguientes pruebas: perfil tiroideo, ultrasonido tiroideo, gamma grama tiroideo, perfil esteroideo suprarrenal y cuantificación de galactosa, aminoácidos y biotinidasa.⁽¹²⁾

Incidencia

La incidencia individual de estas enfermedades es variable, por ejemplo 1:15 000 para la Fenilcetonuria y la deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media; 1:75 000 para las Acidemias propiónicas y metilmalónicas; 1:100 000 para la deficiencia de 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA liasa; y 1:200000 para la enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce y 1:80 000 en la población europea en Pensilvania se ve 1: 800. La hiperplasia suprarrenal congénita a nivel mundial se estima en 1:10,000 a 1:25,000 RN, mientras que en la población de esquimales Yupik de Alaska afecta a 1:490 nacimientos 68. En contraste, la Fenilcetonuria que a nivel global se ve en 1:18,000 RN, en la población finlandesa es extraordinariamente rara: sólo un caso de cada 100,000 nacimientos. Sin embargo, la incidencia conjunta de los EIM actualmente es mas de 1:1000⁽²⁴⁾

Frecuencia de los trastornos innatos del metabolismo ⁽¹⁴⁾

ENFERMEDAD	FRECUENCIA
Fenilcetonuria	1: 10 000
Enfermedad de la orina de jarabe de arce	<1: 100 000
Homocistinuria	<1: 100 000
Citrulemia	1:100 000
Acidemia argininosuccinica	<1: 100 000
Acidemia isovalerica	1: 62 5000
Acidemia glutarica	1: 100 000
Aciduria hidroximetil glutarica	1: 100 000
Deficiencia múltiple de carboxilasa	< 1: 100 000
Acidemia metilmalónica	1:75 000
3- metilcrotonil –CoA carboxilasa	1: 75 000
Beta-cetotiolasa	< 1: 100 000
Acil-CoA deshidrogenasa de cadena media	1: 100 000 a 1: 15 000
Acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga	1: 75 000
Acil-CoA deshidrogenasa de cadena larga	1: 180 000 a 1:200 000
Deficiencia de proteína trifuncional	<1: 100 000
Defecto en la captación de carnitina	1: 100 000
Hipotiroidismo congénito	1: 2 000
Deficiencia de biotinidasa	1: 61 319
Hiperplasia suprarrenal congénita	1: 10 000 a 1: 25 000
Galactosemia clásica	1: 53 261
Fibrosis quística	1: 3 621 a 1 :800

ENFERMEDAD	FRECUENCIA	POBLACIÓN
Hipotiroidismo congénito	1:2000	México
Fibrosis quística	1:3721	Estados unidos
	1:2500	caucásicos
	1:8000	Hispanos
	1:32 000	Asiáticos
Deficiencia de alfa 1 anti tripsina	1:7000	caucásicos
	1:2857	Estados Unidos
Deficiencia de acil-coA deshidrogenasa de cadena media	1:10000 a 1: 15 000	Estados Unidos
Hiperplasia suprarrenal congénita	1:10 000 A 1: 25 000	Brasil-Estados Unidos
Deficiencia de ornitina trascarbamilasa (defecto del ciclo de la urea)	1:14000	Estados Unidos
Fenilcetonuria	1:18000	México
Deficiencia de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa	1:25000	Estados Unidos
Deficiencia de acil-coa deshidrogenasa d cadena corta	1:40000 a 1: 100000	Inglaterra
Homocistinuria	1: 40000 a 1:83000	Europa central
Acidemia metilmalónica	1: 48 000	Estados Unidos
Acidemia glutarica tipo I	1:50000	Estados Unidos
Galactosemia clásica	1:53 261	Estados Unidos
Citrulinemia	1:57 000	Estados Unidos
Deficiencia de biotinidasa	1:61 319	Hungría

Factores de riesgo

La gran mayoría de los errores innatos de metabolismo son heredados de manera autosómica recesivo. ⁽²⁴⁾ por lo que no hay factores de riesgo conductuales o ambientales definitivos para la presencia de un defecto metabólico innato, sin embargo el ambiente y la nutrición pueden afectar la presentación.

Un antecedente familiar de retraso mental, enfermedad hepática, cardiaca, deterioro mental o físico, antecedente de enfermedad episódica, muertes neonatales o en la infancia sin explicación puede ser un indicador de mayor riesgo

La presencia de consanguinidad, los antecedentes étnicos o contar con algún familiar afectado previamente, también son factores de riesgo. ⁽¹⁵⁾

Patofisiología

Patofisiológicamente los errores innatos del metabolismo pueden ser divididos en tres grupos, el primer grupo incluye a los errores innatos del metabolismo que causan intoxicación porque el defecto en la vía metabólica intermediaria resulta de la acumulación de compuestos tóxicos producto de la vía metabólica bloqueada, por ejemplo los defectos del ciclo de la urea y la enfermedad de orina de maple, el segundo grupo incluye a los errores del metabolismo que resultan en deficiencia de energía e incluyen los defectos de la cadena respiratoria mitocondrial, el

tercer grupo son los errores innatos del metabolismo que resultan en los defectos en la síntesis o catabolismo de los complejos moleculares en ciertos orgánulos celulares como son los desordenes en la reserva lisosomal⁽²⁴⁾

Clasificación

De acuerdo a su presentación clínica

Se puede clasificar a los errores innatos del metabolismo de acuerdo a las principales presentaciones clínicas que manifiestan.

Los neonatos después de un periodo inicial libre de síntomas pueden iniciar con un deterioro sin una razón aparente y no responder a las terapias sintomáticas. El intervalo entre el nacimiento y los síntomas clínicos pueden variar desde horas a semanas, dependiendo de la deficiencia enzimática.⁽²⁴⁾

Trastornos innatos del metabolismo con encefalopatía

El deterioro de la conciencia es uno de las manifestaciones neonatales comunes de los errores innatos del metabolismo que pueden ocurrir debido a trastorno del metabolismo, incluyendo acidosis, hipoglucemia, hiperamonemia, los neonatos con estos trastornos metabólicos típicamente muestran pobre succión y disminución en la actividad que progresa a letargia y coma. Otra manifestación común son las crisis convulsivas, hipotonía y apnea⁽²⁴⁾

Las encefalopatías relacionadas con los errores innatos del metabolismo suelen ser clínicamente indistinguibles de las provocadas por una agresión hipóxica isquémica u otra agresión al sistema nervioso central como hemorragia o enfermedad infecciosa, por ejemplo. El tono anormal y los movimientos anormales y las convulsiones nos indican claramente afección al sistema nervioso central. En la encefalopatía grave se puede observar un patrón de supresión con alteraciones importantes en la electroencefalografía o patrones discontinuos en la encefalopatía menos grave.

En todo paciente con encefalopatía de cualquier grado debe realizar una evaluación aguda del estado ácido-base, teniendo en cuenta que algunos errores del metabolismo cursan con acidosis metabólica bastante pronunciada. Además se debe evaluar niveles séricos de electrolitos séricos, nivel de amonio, ácido láctico y piruvato y ácidos orgánicos en orina. Se deben valorar otras causas de encefalopatía por medio de estudios de imagen, incluso descartar septicemia

Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce

Se debe a la actividad disminuida de la cadena ramificada de la deshidrogenasa α -cetoácido, la cual cataliza el segundo paso de la vía metabólica de la cadena de aminoácidos de cadena ramificada leucina, isoleucina y valina lo que resulta en su acumulación y provocando cetoacidosis en tejidos y plasma. La patofisiología se explica por la neurotoxicidad de la leucina, la cual interfiere con el transporte de aminoácidos que cruzan la barrera hematoencefálica, permitiendo la deficiencia de los aminoácidos a nivel cerebral lo que conlleva a una alteración del crecimiento cerebral y la síntesis en los neurotransmisores. Esta enfermedad es heredada de manera autosómica recesiva.⁽²⁵⁾

La presentación se da con más frecuencia después de la primera semana de vida, pero puede presentarse incluso en las primeras 24 horas de vida. Los síntomas típicos son pobre succión, letargia, signos de encefalopatía como hipotonía, opistótonos, postura y movimientos estereotipados en esgrima y pedaleo, convulsiones, irritabilidad, coma, apnea, cursan con un olor típico de jarabe de arce o azúcar quemada, en la orina y cerumen, cetosis, acidosis metabólica como presentación tardía de esta enfermedad sin tratamiento.

El diagnóstico es el análisis cuantitativo en plasma de los niveles elevados de isoleucina y los aminoácidos de cadena ramificada, con una alteración en la relación 1:2:3 de la isoleucina: valina, la

cetoacidosis e hidroxiácidos pueden ser detectados en el análisis de ácidos orgánicos urinarios, el estudio de la actividad enzimática y molecular para los genes codificando las subunidades BCKAD es una opción ya disponible.

El tratamiento agudo si se desarrolla encefalopatía grave es la hemodiálisis, así como la restricción de proteínas de manera estricta, proporcionar cantidades elevadas de glucosa, insulina y lípidos, suplementos de isoleucina y valina, tiamina.⁽²⁴⁾

Errores innatos del metabolismo con encefalopatía sin acidosis metabólica

Defectos del ciclo de la urea e hiperamonemia transitoria del neonato.

La cual puede ser debida a un defecto primario del ciclo de una de las enzimas del ciclo de la urea, el defecto más común del ciclo de la urea es la deficiencia de ornitina -transcarbamilasa que se transmite ligado al X, por lo que los recién nacidos usualmente son varones que cursan con enfermedad severa, las mujeres heterocigotas son asintomáticas o cursan con enfermedad leve⁽²⁴⁾ sin embargo la mayoría de los defectos del ciclo de la urea son heredados de forma autosómica recesiva, siendo la deficiencia de carbamil fosfato sintetasa la segunda más común.

Otro diagnostico diferencial con alteración secundaria del ciclo de la urea, es una Acidemia orgánica o hiperamonemia transitoria del neonato un padecimiento que suele observarse en los neonatos prematuros

El tratamiento incluye hemodiálisis cuando se detecta hiperamonemia, y dependiendo el diagnostico final, el uso de fenilacetato y benzoato de sodio deben ser supervisados por un genetista. Además es necesaria la restricción de proteínas a largo plazo; el tratamiento final depende de cada alteración de la ruta metabólica afectada.

Hiperglucinemia no cetósica, encefalopatía por glicina.

La encefalopatía por glicina ocurre debido a la deficiencia de la enzima de glicina plasmática, resultando en la acumulación de glicina en todos los tejidos incluyendo el cerebro, la glicina incrementa la excitabilidad neuronal por activación de los receptores de N-metyl D-aspartato.

La presentación típica cursa con una encefalopatía grave en las primeras horas de vida que progresa con rapidez con letargia, pobres succión, hipotonía, crisis convulsivas, mioclonías, apnea,⁽²⁴⁾ el hipo pronunciado o persistente se ha descrito como una observación típica, eventualmente produce paro respiratorio sin alteración acido base, hipoglucemia, o hiperamonemia y ningún sistema de órgano afectado. El diagnostico se base en la demostración de niveles elevados de glicina en plasma, una prueba diagnóstica mas especifica es la determinación de la proporción de liquido cefalorraquídeo a glicina plasmática, el examen genético molecular está disponible para los genes GLDC, AMT, GCSH los cuales codifican las subunidades de la enzima de la glicina, la actividad enzimática en los tejidos hepáticos también pueden ser medidos. El tratamiento se basa en la restauración de los niveles anormales de glicina en sangre a través de la hidratación o el uso de benzoato sódico, el control de las crisis convulsivas, sin embargo el daño cerebral grave es la regla.

Encefalopatías con acidosis metabólica grave

Acidemias, Acidemias organicas

La mayoría se presentan en la infancia, sin embargo tres padecimientos se pueden presentar en el periodo neonatal, las cuales son Acidemia metilmalónica, Acidemia propionica, Acidemia isovalerica, las cuales resultan del defecto enzimático en el metabolismo de la cadena de aminoácidos, los metabolitos de los ácidos orgánicos intermedios son tóxicos para el cerebro, hígado, riñón, páncreas, retina y otros órganos por lo que usualmente presentan encefalopatía con acidosis grave, hiperamonemia y convulsiones, olor en la orina, pobre succión, vomito, disminución en la actividad hipotonía troncal con hipertonia de los miembros, hipotermia, letargia que puede

progresar a coma, falla multiorgánica. Teniendo en cuenta que una acidosis metabólica con hiperamonemia es sugestiva de acidemia orgánica. ⁽²⁴⁾

El diagnóstico se basa en el análisis de aminoácidos plasmáticos y los ácidos orgánicos en orina, perfil sérico de acilcarnitinas, ensayo enzimático y estudio genético molecular, reportándose acidosis metabólica y cetosis, reportándose en forma inicial hipoglucemia y elevación de las transaminasas, la hiperamonemia y la hiperglucemia pueden resultar de la inhibición de la N-acetilglutamato sintetasa y enzima de la glicina, respectivamente por el ácido propionico. Los ácidos orgánicos pueden suprimir la medula ósea, provocando neutropenia y pancitopenia, el tratamiento se basa en la hidratación e infusión de glucosa o uso de almidón de maíz, carnitina, vitaminas, tratamiento de la hiperamonemia, y corrección de la acidosis metabólica con bicarbonato de sodio, ventilación adecuada, el tratamiento crónico incluye carnitina oral; una dieta baja en aminoácidos (isoleucina, valina, metionina y treonina) es usada para la acidosis propionica y metilmalónica, la acidosis isovalérica se trata con restricción dietética de leucina, la hemodiálisis se puede considerar en fase crítica.

La vitamina B12, es un cofactor de la mutasa metilmalónica-CoA y la inyección de hydroxycobalamina puede ser dada como tratamiento. La glicina incrementa la excreción de el ácido isovalérico y podría ser usado en la acidosis isovalérica.

Acidosis láctica congénita

Los ácidos lácticos congénitos se deben a defecto de piruvato deshidrogenasa, piruvato carboxilasa y defectos de la cadena respiratoria mitocondrial, lo que causa una acumulación de los niveles séricos de piruvato. La deficiencia de la enzima piruvato deshidrogenasa está codificada en el gen PDHA1 localizada en el cromosoma X, por lo que la deficiencia es usualmente ligada al X. Su manifestación clínica es una acidosis láctica muy grave, hipotonía, letargia, coma, convulsiones, apnea, retraso en el crecimiento, algunas dismorfias, cambios cerebrales que incluyen atrofia cerebral, hidrocefalia, agenesia del cuerpo calloso, lesiones quísticas, gliosis e hipo mielinización.

El diagnóstico se base en un aumento de ácido láctico, la determinación de la proporción lactato-piruvato, biopsia muscular o secuencia de DNA mitocondrial. El pronóstico es muy pobre y el tratamiento no es efectivo, la corrección de la acidosis con bicarbonato y la hidratación con infusión de glucosa son necesarias durante la presentación aguda, una dieta cetogénica puede reducir la acidosis láctica, también se puede dar tiamina y/o biotina.

Otros errores innatos del metabolismo con encefalopatía incluyen los trastornos de la oxidación de ácidos grasos con Aciduria dicarboxílica, siendo el más común la deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena mediana rara vez se produce en un neonato, en el periodo de recién nacido puede presentarse la deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena corta y larga.

Entre otros son la deficiencia múltiple de carboxilasa, deficiencia de holocarboxilasa sintetasa, acidemia glutárica tipo II, acidemia piroglutámica, deficiencia de cofactor molibdeno, deficiencia de HMg-CoA liasa, las convulsiones dependientes de la piridoxina, los trastornos congénitos de la glucosilación, presentándose en neonatos con encefalopatía aguda, convulsiones y episodios tipo accidente cerebro vascular, siendo el tipo I el más común. Estos padecimientos autosómicos recesivos se caracterizan por defectos en la glucosilación de proteínas.

Los ácidos orgánicos, los ácidos grasos y los aminoácidos, son metabolizados a acetil coA dentro de las mitocondrias, la acetil CoA se combina con oxaloacetato para formar ácido cítrico el cual es oxidado en el ciclo de Krebs, si existe un defecto durante la producción de energía durante esta vía esto provoca una enfermedad llamada trastorno o enfermedad mitocondrial. Los paciente con trastornos mitocondriales pueden presentar hipoglucemia y cetosis, pueden afectar solo un musculo o múltiples órganos como es el cerebro, corazón, riñón, hígado. Los trastornos mitocondriales son enfermedades debidas a la mutación del DNA mitocondrial ⁽²⁵⁾

Trastornos innatos de metabolismo con enfermedad hepática.

Los errores innatos del metabolismo pueden presentar hepatomegalia, ictericia, falla hepatocelular e hipoglucemia o ascitis.⁽²⁴⁾ La evaluación inicial de estos pacientes consta de análisis de los niveles de bilirrubina, medición de glucosa, pruebas de función hepática y estudios de imagen.

Galactosemia

La galactosemia se debe a un defecto de la galactosa 1 fosfato uridil- transferasa, GALT (galactosemia clásica) o galactosa -4 pimerasa UDP

Cuando la actividad enzimática GALT es deficiente, la galactosa 1 fosfato y la galactosa se acumulan, la galactosa es convertida a galactitol en las células y produce efectos osmóticos resultando en disfunción celular. Se estima que afecta a 1 de cada 55000 recién nacidos, hasta que el recién nacido recibe galactosa, los síntomas típicos son pobre succión, vomito, diarrea, letargia, irritabilidad, crisis convulsivas, cataratas, Hiperbilirrubinemia, disfunción hepática, que puede incluir coagulopatía, hipoglucemia, hipoalbuminemia, ascitis, ictericia, hepatomegalia, cataratas. Los paciente sin tratamiento pueden desarrollar retardo intelectual problemas de dicción, El diagnostico se basa en el perfil bioquímico de la galactosemia, el cual incluye niveles séricos elevada de galactosa en plasma, galactosa 1 fosfato en eritrocitos, galactitol en orina, el diagnostico es confirmado por medición de la actividad enzimática GALT en los eritrocitos y secuencia del gen GALT

Si no se da tratamiento cursa con encefalopatía progresiva con edema cerebral, acidosis metabólica, hipercloremia, hipofosfatemia, disfunción renal.

Los pacientes con galactosemia tienen mayor riesgo de Sepsis neonatal por E. Coli. El tratamiento consiste en la restricción de galactosa en la dieta.⁽²⁴⁾

Tirosemia hepatorenal

Tirosemia tipo I

La Tirosinemia tipo I, ocurre debido a la deficiencia de fumaril acetoacetato hidrolasa la cual funciona en la vía catalítica de la tirosina, lo cual resulta en la acumulación de fumaril acetoacetato y esto deriva en daño celular por presencia de radicales libres.⁽²⁵⁾

Los niños pueden presentar durante la infancia temprana, con vomito, diarrea, hepatomegalia, hipoglucemia, Sepsis, falla hepática aguda, coagulopatía, ascitis, ictericia, enfermedad renal con disfunción tubular, olor anormal, en los neonatos desarrolla insuficiencia hepática grave Incluidas Hiperbilirrubinemia, hiperamonemia, hipoalbuminemia con y anasarca, aminoaciduria o glucosuria, hipofosfatemia, acidosis metabólica hiperclorémica, cardiomiopatía, siendo la presencia de succinil acetona en la orina una hallazgo específico, así como metabolitos de tirosina, elevados niveles de tirosina y metionina en plasma, sin embargo la feto proteína α plasmática puede ser notablemente elevada, la única opción de tratamiento a largo plazo es el trasplante hepático y el tratamiento con nitisinone, así como dieta baja en tirosina.⁽²⁴⁾

Tirosinemia tipo II

Es causada por la deficiencia de tirosina aminotransferasa y es una forma óculo cutánea de la enfermedad la cual causa lesiones corneales y en la piel.

El análisis de succinilacetona usando la espectrometría tándem en masa es diagnóstica, el tratamiento incluye dieta baja en tirosina y fenilalanina, y puede incluir nitisinone.⁽²⁵⁾

Deficiencia de anti tripsina α 1

Este error del metabolismo puede presentarse como Hiperbilirrubinemia prologada y conjugada, con signos de colestasis que se puede resolver en los primeros 6 meses de vida o desarrollar cirrosis hepática con hipertensión portal o enfisema.

La causa de esta patología es una mutación del gen AATD , que en portadores homocigotos genera una deficiencia de anti tripsina , que es un inhibidor de una elastasa, una enzima degradante de neutrofilos, el defecto en esta inhibición enzimática produce la destrucción de tejido pulmonar o hepático. El diagnostico se confirma por medio de un genotipo.

Trastornos innatos del metabolismo de la bilirrubina, los defectos heredados en el metabolismo de la bilirrubina incluyen defecto en la conjugación como el síndrome de Crigler Najjar y la absorción y excreción de bilirrubina, síndrome de Dubin-Johnson y de Rotor. Estos padecimientos generan una Hiperbilirrubinemia indirecta o directa. El síndrome de Dubin-Johnson y el de Rotor se diagnostican rara vez en el periodo de recién nacido.

Los trastornos de la oxidación de ácidos grasos, se presentan con combinación de encefalopatía y disfunción cardiaca y hepática leve, hiperamonemia , hipoalbuminemia y coagulopatía menos grave , cardiomiopatía, e hipotonía grave y generalizada, presentando metabolitos de tirosina en los ácidos orgánicos de la orina. El análisis de un perfil de acilcarnitina es útil para realizar el diagnostico.

Enfermedad de almacenamiento de glucógeno tipo I, enfermedad de Von Gierke

Es causada por la deficiencia de la actividad de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa, la falta de la actividad hepática de la glucosa 6 fosfato deshidrogenasa permite una inadecuada conversión de glucosa 6 fosfato a glucosa través de la glucogenolisis normal y la vía de la gluconeogénesis , resultando en una hipoglucemia grave que no responde a glucagón , la cual puede acompañarse con acidosis láctica a las 2-4 horas después de la alimentación, hepatomegalia, falla hepática, hiperlipidemia, hiperuricemia, falla del crecimiento, convulsiones, la edad común de presentación son a los 3 a 4 meses , el diagnostico se realiza por medio de biopsia hepática con análisis de enzimático y secuencia de gen G6PC.

La presentación debe ser tratada con infusión de glucosa y bicarbonato para controlar la hipoglucemia y acidosis, la terapia de soporte para mantener los niveles de glucosa normal es la alimentación frecuente o continua, la dieta debe ser baja en grasas, sucrosa, fructosa, complejos altos de carbohidratos.

Trastorno peroxisomicos

Son encefalopatías que se presentan con defectos en la biogénesis de peroxisoma y algún defecto enzimático simple del peroxisoma.⁽²⁵⁾

Su diagnostico se detecta por medio del análisis de ácidos grasos de cadena muy larga, en plasma y niveles de plasmalogenos en glóbulos rojos, ácido fitánico y otros.

Los pacientes con trastornos de la biogénesis peroxisomica como el síndrome de Zellweger y la adrenoleucodistrofia neonatal desarrollan hepatomegalia, fibrosis o cirrosis, hipotonía central y convulsiones usualmente durante la primera semana de vida,, así como características dismórficas.

Síndrome de Zellweger

Son trastornos de la biogénesis y función de la peroxisoma, como en la enfermedad infantil de Refsum, y la adrenoleucodistrofia neonatal. El diagnostico se establece por medio de la medición de ácidos grasos de cadena muy larga y otros parámetros bioquímicos afectados por la disfunción peroxisomica, los hallazgos típicos son las siguientes características dismórficas incluidas frente alta y prominente, fontanelas muy abiertas, puente nasal amplia y plano, pliegues epicánticos y oídos displásicos, hipotonía grave, convulsiones y falta de desarrollos psicomotriz, hepatomegalia con fibrosis, ictericia, anomalías oculares como son opacificación de la cornea, cataratas y cambios retinianos, calcificaciones punctatas del esqueleto, cursan con pobre succión, debilidad severa, . Quistes renales corticales. No hay un tratamiento efectivo, y el manejo es ampliamente sintomático.⁽²⁴⁾

Intolerancia hereditaria a la fructosa

La intolerancia hereditaria a la fructosa, ocurre por deficiencia de la fructosa 1,6 bifosfato aldolasa (aldolasa b) la cual es parte de la vía catabólica de la fructosa, la ingesta de fructosa resulta en acumulación de fructosa 1-fosfato y acumulación de fosfato, lo que provoca la regeneración disminuida de ATP.

Las manifestaciones clínicas se desarrollan después de la exposición de fructosa a sucrasa en formulas a base de soya, o frutas y vegetales, estas manifestaciones incluyen vomito, hipoglucemia, ictericia, letargia, irritabilidad, crisis convulsivas, coma, hepatomegalia, falla hepática, coagulopatía, edema, ascitis, tubulopatía renal,

El diagnóstico se establece con la medición enzimática de la actividad de la aldolasa B en el tejido hepático y la secuencia molecular del gen ALDOB.

El tratamiento es basado en la eliminación de sucrasa, fructosa, y sorbitol en la dieta. ⁽²⁴⁾

Trastornos del ciclo de la urea

El ciclo de la urea es el principal mecanismo de depuración del nitrógeno resultando en el desdoblamiento de las proteínas y otras moléculas que contengan nitrógeno a través de la conversión de amonio a urea, los trastornos de la urea, resultan del defecto de las 6 enzimas del ciclo de la urea, como por ejemplo la deficiencia de ornitina transcarbamilasa, un trastorno ligado al X, el cual es el trastorno del ciclo de la urea más frecuente, permitiendo la acumulación del amonio y otros precursores metabólicos, las alteraciones del ciclo de la urea, son heredadas de manera autosómica recesiva, los pacientes con severos trastornos del ciclo de la urea, típicamente se presentan durante los primeros días de vida con pobre succión, vomito, hiperventilación, hipotermia, convulsiones, apnea, hipotonía, letargia y coma. El diagnóstico neonatal se realiza con niveles de amonio muy elevados, alcalosis respiratoria secundaria a hiperventilación, baja urea, elevación de las transaminasas y coagulopatía, perfil de aminoácidos plasmáticos y ácido urótico urinario puede ayudar al diagnóstico, el diagnóstico es confirmado por el ensayo enzimático y estudio genético molecular.

El tratamiento de la presentación aguda debe disminuir la producción de amonio con la ingesta de proteínas, por lo que se debe realizar la supresión de catabolismo con la infusión de glucosa e insulina, y administración de lípidos, la ingesta de proteínas debe restringirse durante 24 a 48 horas, seguida de la introducción de una formula de aminoácidos esenciales para mantener los niveles esenciales de aminoácidos, los cuales son necesarios para revertir el estado catabólico, eliminar el amonio con medicamentos barredores de amonio los cuales contienen fenilacetato de benzoato de sodio, la hemodiálisis es un método rápido para remover los niveles de amonio en sangre en casos severos, la terapia de mantenimiento a largo plazo incluye una dieta restringida de proteínas, medicamentos barredores de amonio, reemplazo de arginina y citrulina, uso de carbamil glutamato, y en los casos más severos el trasplante hepático. ⁽²⁴⁾

Errores innatos del metabolismo que cruzan con crisis convulsivas neonatales.

Deficiencia de biotinidasa

La biotinidasa es esencial para el reciclaje de la vitamina biotina, la cual es cofactor para múltiples enzimas esenciales de la carboxilasa, los niños no tratados con deficiencia profunda de biotinidasa usualmente se presentan entre una semana de vida y 10 años, con crisis convulsiones, hipotonía, acidosis metabólica, lactato elevado, hiperamonemia, síntomas cutáneos, como rash, alopecia e infecciones micóticas o virales recurrentes. El diagnóstico se establece evaluando la actividad de la enzima biotinidasa en sangre, la secuencia de la biotinidasa, la descompensación de la acidosis metabólica debe ser tratada con glucosa, infusión de bicarbonato de sodio en infusión, los síntomas mejoran con el tratamiento con biotina.

Epilepsia dependiente de piridoxina

La Epilepsia dependiente de piridoxina ocurre debido a la deficiencia de enzima antiquitina en el vía metabólica de la lisina, la función de la piperideina-6-carboxilato, α -aminoadipic semi aldehído deshidrogenasa (AASA) por lo tanto esta deficiencia resulta de la acumulación de AASA y P6C, los recién nacidos con epilepsia dependiente de piridoxina se presentan temprano como irritabilidad, letárgia, hipotonía, pobre succión, crisis convulsivas prolongadas con episodios recurrentes de status epilépticos, el diagnóstico se establece clínicamente al responder al tratamiento con piridoxina, mientras se monitorea con electroencefalograma, el diagnóstico se confirma bioquímicamente por la demostración de los niveles elevados de ácido pipercolico, ASAA, P6C, y molecularmente por la detección de la mutación ALDH7A1, el tratamiento es el control de las crisis convulsivas con el tratamiento diario de piridoxina.

Epilepsia reactiva al tratamiento con fosfato de piridoxal.

La epilepsia reactiva al tratamiento con fosfato de piridoxal resulta de la deficiencia de fosfato oxidasa de piridoxina, una enzima que convierte las formas fosforiladas de piridoxina y piridoxamina a las fosfato de piridoxina biológicamente activo. Los pacientes con epilepsia reactiva al tratamiento con fosfato de piridoxal típicamente se presenta durante el primer día de vida con letárgia, hipotonía, y crisis convulsivas refractarias que no responden a piridoxina, el diagnóstico se establece con la demostración de cese de las crisis convulsivas con la administración de fosfato de piridoxal con respuesta electroencefalográfica dentro de una hora, los niveles de glicina y treonina están elevados en el plasma y líquido cefalorraquídeo, con metabolitos monoamino y fosfato de piridoxal están bajos en el líquido cefalorraquídeo, el análisis de la mutación para el gen PNPO está disponible, el tratamiento es el uso de fosfato de piridoxal.

Trastornos innatos del metabolismo con alteración de la función cardíaca

Algunos errores innatos del metabolismo pueden presentar predominantemente enfermedad cardíaca la cuales incluyen cardiomiopatía, falla cardíaca y arritmias.⁽²⁴⁾

Los trastornos de la oxidación de ácidos grasos.

Los trastornos de la oxidación de los ácidos grasos afectan los pasos de la deshidrogenasa de la oxidación-beta se subdividen de acuerdo con la longitud de la cadena de carbono de los ácidos grasos que se acumulan: deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena corta, acil-CoA deshidrogenasa de cadena media y acil-CoA deshidrogenasa de cadena larga, deficiencia de 3-Hidroxil acil-CoA deshidrogenasa de cadena larga, así como otras enzimas del complejo enzimático trifuncional y defectos que generan una incapacidad para metabolizar los ácidos grasos debido a defectos del transportador de carnitina de la membrana plasmática o carnitina palmitoil tranferasa I o II.

El trastorno de la oxidación de los ácidos grasos más común es debido a la deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media.

Los trastornos de la oxidación de los ácidos grasos presentan al mes de vida cardiomiopatía, arritmias cardíacas, hipotonía, hepatomegalia, hipoglucemia hipocetósica encefalopatía, miopatía. Hipoglucemia sin cetosis es sugestiva de defectos de la oxidación de ácidos grasos, la cual debe ser tratada con infusión de glucosa y alimentación frecuente, la disfunción miocárdica es reversible con soporte intensivo temprano y modificación de la dieta.⁽²⁴⁾

El análisis del perfil acil carnitina por medio de una espectrometría de masa ayuda a establecer el diagnóstico, que después se confirma por medio de ensayos enzimáticos en fibroblastos cultivados, se deben determinar los niveles de carnitina totales y libres. El tratamiento de los

trastornos de la oxidación de ácidos grasos consiste en la evitación de periodos prolongados sin ingesta de carbohidratos, se puede indicar la carnitina intravenosa u oral.

Enfermedad o cardiomiopatía de Pompe.

La enfermedad por las reservas de glicógeno tipo II , es causada por la deficiencia de la enzima lisosomal ácido α -glucosidasa el defecto enzimático resulta en la acumulación de glicógeno dentro de los lisosomas en diferentes órganos.

La enfermedad de Pompe, puede presentarse desde el periodo neonatal, o en los primeros 2 meses de edad con hipotonía, debilidad muscular, hepatomegalia, cardiomiopatía, dificultad en la alimentación , Macroglosia, dificultad respiratoria, pérdida de la audición, los cambios electrocardiográficos son acortamiento del intervalo PR, desviación marcada del eje izquierdo, inversión de la onda T y complejos QRS agrandados. El diagnóstico se confirma por medio de la medición de enzimas deficientes, glucosidasa α o maltasa ácida en leucocitos o fibroblastos cultivados. El tratamiento de reemplazo enzimático con alfa glucosidasa debe ser iniciado tan pronto como el diagnóstico es establecido.⁽²⁴⁾

Intolerancia a la fructosa

La intolerancia hereditaria a la fructosa es una alteración que se presenta en 1 en 20,000 recién nacidos , de manera autosómica recesiva , presentando un desorden en el metabolismo de los carbohidratos debido a la deficiencia catalítica de la aldolasa B , estos pacientes presentan alteración del metabolismo de la fructosa cuando son expuestos a la fructosa o la sucrosa en la dieta, presentando daño severo a nivel renal y hepático manifestado por crisis convulsivas, coma, muerte. El diagnóstico temprano es esencial para un buen pronóstico , el diagnóstico puede ser confirmado por la medición de la actividad particular en biopsia hepática, el análisis de DNA es también útil para el diagnóstico, la mutación más común en el metabolismo de la fructosa es debido a la pérdida de la fructoquinasa, presentando fructosuria. Tratamiento se basa evitando frutas y endulzantes que contienen fructosa.⁽²⁵⁾

Intolerancia a la lactosa

La intolerancia a la lactosa, también llamada deficiencia de lactasa, es debida a un nivel insuficiente de lactasa, la cual hidroliza la lactosa en glucosa y galactosa. Por lo que la ingestión de leche y sus derivados, resultan en distensión , cólicos abdominales, diarrea , la intolerancia a la lactosa se transmite de manera autosómica recesiva y autosómica dominante en la población asiática. El tratamiento se basa en el suplemento de la enzima de lactasa y consumiendo productos libres de lactosa.⁽²⁵⁾

Trastornos innatos del metabolismo con síndrome dismórficos

Síndrome de Smith-Lemli-Opitz

Se debe a un defecto en la 7-deshidrocolesterol deshidrogenasa que genera una acumulación del 7 deshidrocolesterol y reduce los niveles de colesterol en plasma, los signos clínicos son deficiencia en el crecimiento y microcefalia, las características dismórficas son frente alta, ptosis, pliegues epicánticos , estrabismo, oídos rotados y en posición baja, puente nasal amplio, nariz con punta amplia y micrognatía. Hipospadias en varones, sindactilia del segundo y tercer dedo del pie, otros hallazgos incluyen cataratas, hipotonía y retraso psicomotriz, tratamiento incluye suplementación dietética de colesterol.

Deficiencia de piruvato deshidrogenasa

Los pacientes con acidosis láctica congénita que se generan a partir de una deficiencia de piruvato deshidrogenasa muestran frente alta y prominente, pliegues en epicantos, puente nasal ensanchado, nariz pequeña antevertida y oídos dismórficos y agrandados.

Aciduria glutárica tipo II

Son recién nacidos que cursan con macrocefalia, frente amplia, puente nasal plano, nariz pequeña antevertida, alteraciones en oído, Hipospadias.

Defectos congénitos de la glucosilación

Las características dismórficas incluyen puente nasal amplio, mandíbula y frente prominentes, oídos grandes y estrabismo, acumulación de grasa en área de nalgas, lipodistrofia y pezones invertidos.

Trastornos innatos del metabolismo que se presentan como eritroblastosis no inmunitaria.

Enfermedades hematológicas heredadas, por ejemplo deficiencia de glucosa 6- fosfato deshidrogenasa y deficiencia de piruvato cinasa, hidropesía secundaria a anemia e insuficiencia cardíaca.

Fenilcetonuria

La Fenilcetonuria es debido a la deficiencia de la enzima fenilalanina hidroxilasa, la cual convierte la fenilalanina en tirosina, dando como resultado de una acumulación de fenilalanina y sus metabolitos, a largo plazo. La fenilcetonuria es un desorden autosómico recesivo causado por la mutación de un gen que es responsable de la codificación de la enzima fenilalanina hidroxilasa, una concentración de fenilalanina mayor de 20mg/dl, se correlaciona con retardo mental, alteración de la circunferencia cefálica, pobre función cognitiva, hipo pigmentación, daño cerebral irreversible, Diagnostico con un análisis cuantitativo de fenilalanina, el tratamiento consiste en dieta con restricción de fenilalanina.⁽²⁵⁾

Errores innatos del metabolismo asociados con hidrops fetal

Enfermedades genéticas con alteración de la función lisosómica

Las enfermedades del almacenamiento lisosomal son un grupo heterogéneo de más de 50 desordenes que son debidos a defectos en las enzimas lisosómicas, receptores enzimáticos, membranas proteicas, proteínas activadoras o transportadoras, ejemplos comunes de los desordenes de almacenamiento lisosomal son las mucopolisacáridosis(síndrome de Hunter, síndrome de Hurler, síndrome de Sanfilipo, Scheie), esfingolipidosis(por ejemplo, enfermedad de Gaucher, tay-Sachs, enfermedad de Fabry, enfermedad de Niemann-Pick, glico proteinosis, (manosidosis) mucopolidosis.

La enfermedad de Gaucher es la enfermedad mas común de los trastornos por almacenamiento lisosomal y es debido a la deficiencia de una enzima glucocerebrosidasa, la cual permite la acumulación de glucocerebrosido.

La enfermedad de de Gaucher tiene tres tipos subclínicos, el tipo I, (no neuropático) es la forma más común de la enfermedad, la cual es más vista en la JEWS Asquenazi, presentando hepatoesplenomegalia, los tipo II, (enfermedad de Gaucher, infantil aguda, neuropática) inicia típicamente a los 6 meses de edad, los datos neurológicos son graves, y muchos niños mueren a edad muy temprana,

Tipo III, forma crónica, neuropática, puede iniciar en algún momento de la infancia o en la edad adulta, se caracteriza por ser lentamente progresiva, con alteraciones neurológicas.⁽²⁵⁾

La enfermedad de Tay- Sachs , tiene una alta frecuencia en la raza ashkenazi y es causada, por la deficiencia de heosaminidasa. ⁽²⁵⁾

La enfermedad de Niemann.Pick tipo A es un desorden fatal de la infancia , con una esperanza de vida de 2-3 años, debido ala acumulación de la esfingomielina como un resultado de la mutación de la esfingomielina fosfodiesterasa. ⁽²⁵⁾

Signos y síntomas y trastornos metabólicos relacionados

Neurológicos	
Hipotonía , letárgica , mala succión, convulsiones, coma	Deficiencia de biotinidasa, dependencia de la piridoxina, epilepsia responsable del pirodoxal-piridoxina, encefalopatía por glicina, defectos de cadena respiratoria mitocondrial, síndrome Zellweger, desorden en la biosíntesis o transporte de creatina, defectos en los neurotransmisores, trastornos congénitos de la glucosilación ,defectos del metabolismo de las purinas Fenilcetonuria, Homocistinuria, Enfermedad de almacenamiento del glucógeno, galactosemia, Acidemias organicas, intolerancia hereditaria a la fructosa, enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce, hiperglucemia, trastornos peroxisomicos ,
Apnea	Encefalopatía por glicina, MSUD, , trastornos del ciclo de la urea, trastornos de la oxidación de ácidos grasos,desordenes del metabolismo del piruvato, defectos de la cadena respiratoria mitocondrial.
Sordera	Síndrome de Zellweger, deficiencia de biotinidasa, mucopolisacáridosis, alteración del metabolismo de las purinas-pirimidinas
Hepatomegalia/ falla hepática	galactosemia, tirosemia tipo I, intolerancia hereditaria a la fructosa, defectos de oxidación de ácidos grasos y defectos de la cadena respiratoria mitocondrial, Enfermedades del almacenamiento lisosómico, enfermedad del almacenamiento del glucógeno, deficiencia de anti tripsina α 1, enfermedad de Gaucher, enfermedad de Niemann-Pick, enfermedad de Wolman, mucopolisacáridosis, déficit de lipoprotein-lipasa, déficit de colesterolasa
Colestasis	Niemann-Pick, Zellweger, defectos de la síntesis de ácidos biliares
Hiperbilirrubinemia	Deficiencia de citrin, síndrome Zellweger, , deficiencia de anti tripsina α 1,enfermedad tipo C Niemann-Pick, trastornos del metabolismo de la bilirrubina, desordenes congénitos de la glucosilación, Galactosemia, intolerancia hereditaria a la fructosa, Tirosinemia, síndrome de Crigler-Najjar
Eritroblastoma no inmunitario	Enfermedad de Gaucher, enfermedad de Niemann-Pick, gangliosidosis GM1, trastornos congénitos de la glucosilación.
Cardiomegalia/ Cardiomiopatía	Enfermedad de almacenamiento de glucógeno tipo II, (enfermedad de Pompe) defectos de la B-oxidación de ácidos grasos y defectos de la cadena respiratoria mitocondrial, desordenes congénitos de la glucosilación ,defectos del ciclo del acido tricarbóxico,
Macroglosia	Gangliosidosis GM1, enfermedad de almacenamiento de glucógeno tipo II
Olor anormal	Enfermedad de orina con olor a jarabe de arce(olor a azúcar quemada, curry) Acidemia isovalerica, Acidemia glutarica tipo II (olor a pies sudados),Cistinuria, (azufre), tirosinemia tipo I (

	azufre o col cocida), trimetilaminuria, deficiencia del dimetilglicina deshidrogenasa (pescado), deficiencia de HMG-CoA liasa Aciduria 3-OH3-crotonilglicinura, deficiencia de carboxilasa múltiple (olor a orina de gato), Fenilcetonuria (ratón)
Pelo anormal	Acidemia argininosuccinica, intolerancia a la proteína lisinurica, síndrome de cabello rizado de Menkes
Hipoglucemia	deficiencia de fructosa-1,6 bifosfato, enfermedad tipo 1 de almacenamiento del glucógeno, defectos de la oxidación de ácidos grasos Acidemia metilmalónica, Acidemia propionica, defecto de la cadena respiratoria de la mitocondria, deficiencia HMG CoA liasa, Galactosemia, tirosinemia, enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce
Cetosis	Acidemias organicas, tirosinemia, Acidemia metilmalónica, enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce.
Acidosis metabólica	Galactosemia, intolerancia a la fructosa, enfermedad de orina con olor a jarabe de arce, enfermedad tipo 1 de almacenamiento de glucógeno, Acidemias organicas, defecto de las cadenas respiratorias mitocondriales, desordenes de la cetolisis, deficiencia de la HMG CoA, Desordenes del metabolismo del piruvato, defectos de la oxidación de los ácidos grasos, deficiencia de fructosa-1,6 bifosfato
Hiperamonemia	Defectos del ciclo de la urea, acidurias orgánicas, desorden del metabolismo del piruvato, hiperamonemia transitoria del neonato, deficiencia de HMG-CoA liasa, trastorno en oxidación de ácidos grasos
Trastornos hematológicos	
Anemia megaloblástica	Errores congénitos del metabolismo de ácido fólico y B12, aciduria orotica hereditaria, Homocistinuria
Anemia hemolítica	Porfiria
Pancitopenia	Gaucher, enfermedad de Pearson, errores congénitos del metabolismo del ácido fólico y B12
Neutropenia	Acidemias organicas, sobre todo Acidemia metilmalónica y Acidemia propionica; hiperglucemia no cetósica, deficiencia de carbamil fosfato sintetasa
Trombocitopenia	Acidemias organicas, intolerancia a la proteína lisinurica., enfermedad de Gaucher
Características dismórficas	Aciduria glutarica tipo II, Aciduria 3-hidroxiisobutirica, síndrome de Smith-Lemli-Opitz, trastornos peroxisomicos, trastornos congénitos de la glucosilación
Quistes renales	Aciduria glutarica tipo II, trastornos peroxisomicos, Zellweger, déficit de carnitina palmitoil transferasa II
Tubulopatías	Síndrome de Fanconi, galactosemia, tirosinemia, cistinosis
Litiasis	Cistinuria, oxaluria, alteraciones del metabolismo de purinas-pirimidinas
Orina color rojo	Mioglobulinuria, Porfiria
Orina color negro	Alcaptonuria
Anormalidades del ojo	
glaucoma, retinopatía	Galactosemia, trastornos del almacenamiento lisosómico, trastornos peroxisomicos
Cataratas	Galactosemia, enfermedades peroxisomales, Aciduria mevalonica, mannosidosis
Retinitis pigmentosa	Enfermedades peroxisomales, abetalipoproteinemia
Opacidades corneales	Mucopolisacáridosis, tirosinemia tipo II, cistinosis,

	mucopolisacáridosis, Fabry
Mancha rojo-cereza	Gangliosidosis, GM1, galactosidosis, Niemann-Pick A,C y D, Tay-Sachs sialidosis
Ectopia lentis	Homocistinuria, Marfan
Queratitis	Tirosinemia tipo II, Fabry
Ptosis, oftalmoplegia externa, movimientos oculares anormales	Niemann-Pick C y D, Gaucher tipo III
Fascies tosca	Mucopolisacáridosis
Distribución anormal de la grasa/ pezones invertidos	Trastornos congénitos de la glucosilación
Alteraciones musculo esqueléticas	
Puntos epifisarios en la radiografía	Trastornos peroxisomicos(síndrome de Zellweger, adrenoleucodistrofia neonatal, condrodisplasia punctata rizomelica)
Osteoporosis	Homocistinuria
Crisis de dolor óseo	Tirosinemia tipo I, Krabbe, Fabry, leucodistrofia meta cromática, Gaucher
Artritis, contracturas articulares	Necrosis óseas , Gaucher, Faber, mucopolisacáridosis
Intolerancia al ejercicio y mioglobinuria	Trastornos de la B-oxidación de ácidos grasos, defectos de la glicolisis, glucogénesis V
Miopatía	Glucogénesis II y III, trastornos de la B-oxidación de ácidos grasos
Síndrome de muerte súbita del lactante	Trastorno de la B-oxidación de ácidos grasos, alteraciones del ciclo de la urea, acidosis orgánica, acidosis láctica
Síndrome de reye	Alteraciones del ciclo de la urea, trastornos de la B-oxidación de ácidos grasos
Dolor en extremidades	Fabry
Crisis de deshidratación frecuentes	Cetoacidosis : Acidurias organicas Con disfunción renal ; cistinosis
Alteraciones de la piel y anexos	
foto sensibilidad	Porfiria, Aciduria mevalónica
Hiperlaxitud	Homocistinuria
Hiperqueratosis	Tirosinemia tipo II
Alopecia	Acidurias organicas, Menkes, Porfiria, alteraciones del metabolismo del colesterciferol

Generalidades de las técnicas analíticas para el tamiz neonatal.

Método de inhibición bacteriana

Fue el primer método para realizar el tamiz neonatal. Guthrie y colaboradores lo aplicaron para la detección masiva de Fenilcetonuria. Consiste en medir el crecimiento de una colonia de *Bacillus Subtilis* sembrada en una placa de agar. Este bacilo tiene la particularidad de que su crecimiento depende de las concentraciones de fenilalanina, de manera que el halo de crecimiento es proporcional al contenido de ese aminoácido en cada muestra de sangre, por lo que identifica las muestra con alto contenido de fenilalanina. Mediante esta técnica se lograron detectar cientos de paciente en el mundo.

Algunos años después, Guthrie aplico el mismo método para la detección de otros trastornos, como la enfermedad de orina de jarabe de maple (utilizando como indicador el aminoácido leucina) y la Homocistinuria (usando como indicador la metionina). El método de inhibición bacteriana de Guthrie es barato y de fácil aplicación pero es semicuantitativo y ha sido superado por técnicas cuantitativas de mayor sensibilidad y por métodos que permiten procesos semi o totalmente automatizados. Sin embargo, en algunos lugares del mundo este sistema todavía se utiliza.

Espectrometría de masas en tándem

La espectrometría de masas es una técnica analítica de separación e identificación múltiple de analitos basada en el patrón específico de fragmentación iónica que produce cada compuesto bajo determinadas condiciones de análisis, y en la separación-detección de cada especie iónica según su relación masa/carga. Que permite estudiar compuestos de naturaleza orgánica, inorgánica o biológica y obtener información cualitativa o cuantitativa, es un proceso de identificación y cuantificación de metabolitos basado en su peso molecular y carga. Para el análisis por espectrometría de masas, el metabolito de interés debe ionizarse y vaporizarse, y dichos iones son separados por campos eléctricos y magnéticos.

La espectrometría de masas en tándem se efectúa por dos o más espectrómetros de masas. El sistema más usado para el tamiz neonatal es el triple cuádruplo, que consiste en dos espectrómetros de masas separados por una celda de colisión.

La espectrometría de masas en tándem es un método diagnóstico que permite en forma muy rápida y con solo una gota de sangre recolectadas en papel filtro, descubrir varias decenas de enfermedades congénitas del metabolismo. Este procedimiento determina acil-carnitinas, que son ácidos orgánicos unidos a carnitina que sirven como indicadores bioquímicos de padecimientos metabólicos específicos.

Una ventaja de esta metodología es que el tiempo de procesamiento por muestra es muy rápido (de 2 a 4 minutos) y tiene alta sensibilidad, por lo que también descubre elevaciones sutiles, incluso en muestras de recién nacidos asintomáticos de 24 horas de vida. En muchos de esos defectos congénitos del metabolismo en especial los defectos de la beta-oxidación de los ácidos grasos. Esta prueba tiene la capacidad de determinar múltiple analitos característicos de varias enfermedades metabólicas.

Enfermedades detectadas por espectrometría de masas en tándem

Pueden dividirse en tres categorías:
 Aminoacidopatías (incluyendo defectos del ciclo de la urea)
 Acidemias orgánicas
 Defectos de la B-oxidación

Pruebas confirmatorias iniciales a solicitar ante un resultado anormal de espectrometría de masa en tándem dependiendo del analito alterado.⁽¹⁶⁾

ENFERMEDAD		MARCADOR	Prueba confirmatoria
Aminoacidopatías	Argininemia	arginina	Cuantificación de aminoácidos plasmáticos
	Aciduria argininosuccinica	citrulina	
	Citrulinemia	citrulina	
	Homocistinuria	metionina	
	Enfermedad de orina con olor a jarabe de maple	Valina, leucina	
	Hiperglucinemias no cetósicas	glicina	
	Fenilcetonuria	fenilalanina	
	Tirosinemia	Tirosina	
Deficiencia de 2-metilbutiril-CoA deshidrogenasa	C5	Perfil de ácidos	

Acidemias orgánicas	Deficiencia de 3 metil-crotonil-CoA Carboxilasa	C50H	orgánicos urinarios (2 horas después de haber ingerido alimentos)
	Acidemia glutarica I	C5DC	
	Acidemia 3-OH-3-metilglutarica	C5OH	
	Acidemia isobutírica	C5	
	Acidemia isovalerica	C5	
	Acidemia malónica	C3DC	
	Deficiencia múltiple de carboxilasas	C5OH	
	Acidemia metilmalónica	C3	
	Acidemia propionica	C3	
Defectos de ácidos grasos	Deficiencia de acetoacetil-CoA tiolasa mitocondrial	C5:1	Perfil de ácidos orgánicos urinarios (en ayuno)
	Deficiencia de deshidrogenasa CoA de cadena corta	C4	
	Deficiencia de deshidrogenasa CoA de cadena media	C8	
	Acidemia glutarica II	C5DC	
	Deficiencia de carnitin palmitoil transferasa I	C16	
	Acidemia etilmalónica	C4	
	2-4-Dienoil -CoA reductasa	C10:2	
	Deficiencia de deshidrogenasa CoA de cadena larga	C14:2	
	Deficiencia de deshidrogenasa CoA de cadena muy larga	C14	
	Deficiencia de deshidrogenasa acil CoA 3-OH de cadena larga	C14	
	Deficiencia de proteína trifuncional	C16OH	
	defecto de translocasa carnitina/ acilcarnitina	C16	
deficiencia de carnitin palmitoil transferasa II	C14		

ELISA

La técnica de ELISA(análisis de inmunoabsorción ligado a enzimas) se basa en la detección de un antígeno inmovilizado sobre una fase solida mediante anticuerpos que directa o indirectamente producen una reacción cuyo producto puede ser medido con espectrofotometría

Este método se aplica en campos donde se requiere la cuantificación de productos mediante anticuerpos.

Enfermedades que se pueden descubrir con ELISA

Hipotiroidismo congénito
Hiperplasia adrenal congénita
Fibrosis quística
Deficiencia de biotinidasa

Técnicas electroforéticas

La electroforesis es el movimiento de una partícula cargada en un campo eléctrico. El electroisoeofoco es una variante de la electroforesis que utiliza un gradiente de pH a través del campo eléctrico aplicado. Las partículas migran a una región donde el pH coincide con su punto isoeléctrico, por lo que adquieren carga neta nula y se detienen. El electroisoeofoco separa las hemoglobinas y permite mediante la movilización de bandas, identificar sus variantes más comunes.

Enfermedades detectadas por electroisoeofoco

Hemoglobinopatías
Trastornos congénitos de la glucosilación

Diagnostico

El diagnostico de los errores innatos del metabolismo se deben complementar con un amplio abordaje que incluye:

Prenatal

Cuando un hermano previamente ha cursado con un error innato del metabolismo se debería realizar :

Diagnostico prenatal con el muestreo de vellosidades corionicas y amniocentesis, análisis de las células fetales en la circulación materna o la prueba pre implante del embrión con fertilización en vitro, para lograr un tratamiento en útero.

Hemograma con diferencial, hemoglobina y plaquetas, ya que la neutropenia se acompaña de acidosis metabólica; acidosis orgánica por ácidos propionica, descartar una acidemia metilmalónica, Acidemia isovalerica, cursando también con trombocitopenia.

Realizar una gasometría , debido a presencia de acidosis metabólica grave, o alcalosis respiratoria como resultado de la estimulación directa del centro respiratorio por medio del amonio con hiperventilación.

Determinación electrolítica, debe de tenerse en cuenta debido ciertos padecimientos como el síndrome adreogenital cursa con alteraciones electrolíticas.

Nivel de amonio. Este estudio es obligatorio en todo paciente con leucopenia o trombocitopenia Aciduria orgánica.

Pruebas de función renal. Las transaminasas y la alanina aminotransferasa, se liberan de los hepatocitos, la gammaglutamil transferasa es un indicador de disfunción hepática o colestasis .

Pruebas de orina para cetonas y sustancias reductoras. Ya que la presencia de cetonas en la orina de un neonato siempre considerarse anormal, la principal indicación en el neonato es la sospecha de galactosemia.,

Niveles y perfil de lípidos, se puede observar un colesterol bajo en pacientes con síndrome Smith- lemli-Opitz.la hiperlipidemia puede presentarse en algunos trastornos del almacenamiento del glucógeno.

Pruebas más específicas para errores innatos del metabolismo.

Cuando sospechamos un error innato del metabolismo , los estudios de laboratorios iniciales son los siguientes:

Biometría hemática completa, gasometría, niveles sericos de glucosa, amonio y electrolitos sericos, pruebas de funcionamiento hepático como son transaminasas, niveles sericos de bilirrubina total y directa, albumina, perfil de coagulación

En caso de crisis convulsivas neonatales se debe considera los siguientes estudios de laboratorio adicionales, como son aminoácidos en liquido cefalorraquídeo, neurotransmisores en liquido cefalorraquídeo, sulfocisteina en orina, acidos grasos de cadena muy larga.

Nivel de acido láctico y proporción entre lactato y piruvato.

La determinación de los niveles de lactato y piruvato en la evaluación de los pacientes con acidosis metabólica grave es normal en niveles de 15 a 20 en la deficiencia de PDH y los defectos de la gluconeogénesis se eleva mayor de 25 en la deficiencia de piruvato descarboxilasa y los defectos mitocondriales de la cadena de transporte respiratorio de electrones.

Análisis de aminoácidos.

Esta indicado para descartar cistinuria con cálculos renales o para demostrar una glicina renal alta cuando se sospecha Hiperglucinemia no cetósica, también ayuda a evaluar los defectos en el ciclo de la urea, los padecimientos que producen hiperamonemia suelen mostrar niveles elevador de glutamina.

Análisis de ácidos orgánicos en orina.

El análisis de ácidos orgánicos en orina ayuda a establecer el diagnostico de Acidemias organicas, las más comunes son Acidemia metilmalónica, acidemia propionica y academia isovalerica. Succinilacetona en orina. Esta prueba es específica para la tirosemia hepatorenal.

Perfil de acil carnitina y carnitina

Determina los niveles de metabólicos de ácidos grasos de diferente longitud de carbono, lo que permite el reconocimiento de patrones diagnósticos para diferentes defectos de la oxidación de ácidos grasos. Una prueba adicional en pacientes quien se sospecha tienen un defecto de la oxidación de ácidos grasos es la determinación de los niveles total y libre de carnitina plasmática.

Espectrometría tándem de masas ms/ ms.

La espectrometría tándem de masas detecta un gran número de trastornos del metabolismo de aminoácidos y ácidos orgánicos, defectos de la oxidación de ácidos grasos, y es hoy en día el estudio de exploración metabólica neonatal

Pruebas de galactosemia

Se utiliza para medir los niveles de galactosa 1- fosfato y actividad de GALT

Pruebas de función peroxisomica . la medición de los ácidos grasos de cadena muy larga, se realiza por medio de las cromatografía de gases, normalmente solo se detectan cantidades traza de ácidos grasos con cadenas de carbono de 24 carbonos o más. Por tanto la medición de los

ácidos grasos de cadena muy larga detecta a todos los trastornos peroxisomícos que afectan la degradación de estos compuestos.

Análisis de electroforesis de transferrina

Una sospecha de diagnóstico de síndromes de glucoproteína deficiente de carbohidratos primero se evalúa por medio de un análisis de electroforesis de una glucoproteína, usualmente la transferrina.

Biopsia muscular, hepática y de la piel, en paciente con acidosis láctica puede necesitarse biopsias musculares esqueléticas para establecer el diagnóstico de un defecto de la cadena mitocondrial respiratoria. Ciertos errores innatos pueden requerir la determinación de las actividades enzimáticas en fibroblastos de la piel cultivados, los trastornos de almacenamiento de glucógeno pueden requerir biopsias hepáticas para establecer el diagnóstico exacto.

Análisis y secuencia de DNA, para los defectos moleculares, de los errores innatos de metabolismo puede indicarse el análisis de DNA genómico o mitocondrial.

Recomendaciones para la toma de muestra para tamiz metabólico neonatal ampliado

Durante más de tres décadas, el papel filtro utilizado para recolectar las muestras y que se ha considerado en casi todos los países como el medio idóneo para el depósito de la sangre es el S&S (Schleicher & Schuell) , 903 mismo que fue utilizado por Guthrie en 1963, Por fusión comercial , dichas tarjetas de Guthrie reciben el nombre de papel WHATMAN 903.

Hay algunas otras opciones de papel , pero todas deben reunir las siguientes características:

El papel debe estar manufacturado solo con algodón y ser diseñado para la recolección uniforme de la sangre

Una vez que la sangre se haya depositado y secado en el papel , debe permitir que la mayoría de los analitos contenidos en la muestra se estabilicen, se conservan y pueden transportarse por correo o mensajería.

El papel filtro o tarjeta de Guthrie , al mismo tiempo que sirve de receptáculo de la muestra , permite anotar los datos del paciente de manera que la información para identificación y la muestra siempre se encuentren juntas.

Las muestras secas, ya estabilizadas, deben poderse almacenar a temperatura ambiente.

Los diversos analitos tienen periodos diferentes de estabilidad.

Toma de muestra de sangre en talón

Material necesario

Algodón

Alcohol

Lanceta estéril

Tarjeta de papel filtro o tarjeta de Guthrie con ficha de identificación

Procedimiento

Se debe identificar el área a puncionar trazando dos líneas imaginarias: una que va de la mitad de primer dedo hacia el talón y la otra que va desde el pliegue interdigital del cuarto y quinto dedo hacia el talón, ya que en esa región existe una adecuada afluencia de sangre capilar y el riesgo de lesionar el calcáneo es mínimo. No se debe puncionar otras aéreas del pie, ni usar agujas para

realizar el tamiz , puesto que se ha documentado casos de osteomielitis por no seguir de forma correcta las instrucciones.⁽¹⁷⁾

Se procede a inmovilizar el pie, de manera gentil y cuidadosa, y luego se limpia el área a puncionar con algodón impregnado de alcohol (deje evaporar el exceso) no utilice antiséptico yodado, pues puede originar resultados falsos positivos, o causar hipotiroidismo congénito transitorio en los neonatos.

Enseguida introduzca la punta de la lanceta en el talón con un solo movimiento rápido y seguro, en dirección casi perpendicular a la superficie del pie.

No se debe colectar la sangre en tubos capilares y luego pasarla al papel filtro, porque se forman coágulos microscópicos y se puede raspar la superficie del papel en forma inadvertida, lo cual puede interferir con el proceso analítico.

Se debe de tener cuidado de no apretar en exceso el talón, ya que se produciría hemolisis y se puede mezclar el líquido intersticial con las gotas de sangre. si la sangre no fluye, coloque el pie por debajo del nivel del corazón y frote la pierna para producir mayor afluencia de sangre al pie.

Ponga en contacto la superficie de la tarjeta de papel filtro con la gota de sangre y deje que se impregne por completo el círculo, cuide que la piel no toque la tarjeta, la gota deber suficientemente grande para saturar el círculo e impregnar hasta la cara posterior de la tarjeta del papel filtro, espere una nueva gota y ponga en contacto otra vez la tarjeta con ella, para llenar el segundo círculo, repita el procedimiento hasta que se impregne de forma correcta los 5 o 6 círculos de la tarjeta de Guthrie.

Una vez completada la toma de gotas de sangre, levante el pie del recién nacido por arriba del nivel del corazón y presione en el área de la punción con un algodón limpio y seco.

Deje secar la tarjeta del papel filtro, de preferencia en alguna rejilla limpia horizontal, y procure no tocar con los dedos los círculos que contienen las gotas de sangre, guarde la tarjeta con la ficha de identificación en un sobre y almacénela en un lugar fresco o en el refrigerador, envuelta en papel grueso y limpio hasta que se envíada al laboratorio.

La muestra del tamiz neonatal también se puede tomar de una vena periférica, siempre y cuando se depositen correctamente las gotas de sangre en el papel filtro, dándose a conocer que es menos dolorosa la punción venosa que la del talón.⁽¹⁸⁾

Evaluación de las muestras

Una muestra bien tomada es aquella donde las gotas de sangre son suficientemente grandes para saturar el círculo completo e impregnar la cara posterior de la tarjeta de papel filtro, en esas muestras, la sangre seca se ve homogénea, sin coágulos y sin halos ni defectos.

Las muestras mal tomadas o inadecuadas tienen las siguientes características.

La gota de sangre invade el círculo vecino, eso sucede cuando la gota se extiende sobre la piel.

Muestra sobresaturada, se impregnan varias gotas de sangre sobre un mismo círculo.

Muestra insuficiente, puede tener dos causas: la gota es muy pequeña o no impregno la parte posterior de la tarjeta de papel filtro.

Muestra diluida y descolorida, el exceso de alcohol usado en la limpieza no se dejó secar y se mezcló con la sangre, en algunos casos de niños con anemia grave, la muestra se ve también pálida.

Muestra contaminada, en ocasiones la tarjeta con la muestra se contamina con otros líquidos, o bien con microorganismos.

Manejo y envío de muestras de sangre en papel filtro.

En los lineamientos que se recomiendan los Centers for Disease Control and prevention (CDC) de estados unidos , se establece que las muestras de sangre depositadas en el papel filtro se deben secar cuando menos 3 horas a temperatura ambiente.

Cada muestra debe ir separada de la otra por un papel tipo bond de buena calidad, para evitar que entren en contacto las gotas de un niño con las de otro. El paquete de muestras debe envolverse en un papel grueso de buena calidad. Las muestras no deben empacarse en bolsas de plástico herméticas, puesto que favorecen el aumento de temperatura y humedad en su interior, lo que puede afectar los resultados analíticos.

La presencia de agentes infecciosos en la sangre colectada suele considerarse rara e incidental. Si uno de los especímenes de sangre contiene virus de inmunodeficiencia humana, el agente viral se destruirá sin la muestra se seca de manera adecuada antes de su envío, el virus de la hepatitis B, puede sobrevivir por tiempo más prolongado en sangre seca, sin embargo, no es transmisible en esta forma.

Para que una persona se infecte con los virus mencionados, requiere una combinación de las siguientes circunstancias:

La sangre tiene que contener cantidades viables de virus
 El virus debe haber sobrevivido a la desecación
 Algún líquido debe penetrar al sobre y mojar las muestras
 La muestra mojada debe entrar directamente al torrente sanguíneo de la persona a través de una herida abierta.

Estas condiciones pueden evitarse con el manejo y la envoltura adecuados. ⁽¹⁹⁾

Dificultades y particularidades de la toma de tamiz neonatal en las unidades de cuidados intensivos neonatales

Por lo general, las guías de la toma del tamiz están pensadas y descritas para niños sanos de término y con pesos mayores de 2500gramos. Sin embargo, el médico neonatólogo que trabaja en la UCIN manejan neonatos enfermos o prematuros que cursan con diversas intervenciones que pueden interferir con el análisis de las muestras del tamiz y conducir a resultados errores. Por esta razón a continuación se detallan algunas intervenciones, condiciones, con base a las recomendaciones y políticas de tamiz neonatal para recién nacidos internados en la UCIN.

Intervenciones médicas que pueden afectar los resultados del tamiz neonatal
 (Modificado por Strobel y Keller y Balk)

Intervención en la UCIN	Prueba de tamiz que se altera	Implicaciones clínicas
Administración de amino glucósidos	Deficiencia de biotinidasa	El tamiz inicial debe realizarse antes de la administración de amino glucósidos, independientemente de su edad
Transfusión	Deficiencia de biotinidasa	El tamiz inicial debe realizarse antes de cualquier transfusión, independientemente de su edad
Ayuno	Fenilcetonuria, galactosemia, enfermedad de orina de jarabe de maple, cetoaciduria de cadena ramificada, Homocistinuria, tirosinemia	Se debe repetir el tamiz después de que el recién nacido hay recibido leche materna o formula maternizada en una proporción de 75kcal/kilo día, durante 72 horas o bien al 7 día de vida
Alimentación parenteral	Tiroseemia, Fenilcetonuria y	Hay que repetir el tamiz

	potencialmente todas las otras aminoacidopatías, galactosemia	después de la tercera semana de vida
Soluciones heparinizadas	Puede afectar todos los resultados de tamiz	Se debe anotar que el recién nacido este recibiendo soluciones heparinizadas
Muestra tomada de catéter	Puede alterar todos los resultados	Hay que repetir la muestra de tamiz neonatal, utilizando una vena periférica o mediante la punción del talón.

A todo neonato que se encuentre internado en una unidad de cuidados intensivos neonatales, se le debe realizar el tamiz neonatal antes de cualquier intervención. Dicha prueba se debe repetir por completo al final de la primera semana de vida.

Para niños que permanezcan en la UCIN y bajo intervenciones medicas que puedan enmascarar resultados, es necesario un tercer tamiz a los 15 días de vida.

A todos los pretérmino se les debe aplicar tamiz neonatal en cuanto ingresen a la UCIN. La prueba debe repetirse a los 15 días de vida. Es muy importante tener en cuenta que la inmadura función tiroidea del prematuro puede conducir a resultados falsos negativos, por lo tanto hay que repetirles la prueba de preferencia a los 15 días de vida.

La edad gestacional y el peso son también factores muy importantes que deben tomarse en cuenta al hacer la interpretación de los resultados de 17-hidroxiprogesterona para la detección de hiperplasia suprarrenal congénita. ⁽²⁰⁾

En la UCIN en el niño grave con malformaciones o defectos al nacimiento hay que tomar la muestra de tamiz al momento del ingreso y repetirla en 2 semanas. ⁽²¹⁾

Lineamientos del tamiz neonatal en México

En México La prevención de la discapacidad por errores del metabolismo mediante el Tamiz Neonatal se debe aplicar a todos los niños que nazcan en territorio mexicano, en cumplimiento de lo establecido en la Norma Oficial Mexicana-007-SSA2-1993 “Atención a la Mujer durante el Embarazo, Parto y Puerperio y del Recién Nacido. Criterios y Procedimientos para la Prestación del Servicio” y de la Norma Oficial Mexicana NOM-034-SSA2-2002. “Para la Prevención y Control de los Defectos al Nacimiento”.

Es fundamental subrayar que el tamiz neonatal no sólo implica la recolección de muestras y su análisis; también incluye el informe de los resultados sea este sospechoso o negativo, localizar a la niña o niño, confirmar o descartar el diagnóstico de HC en los casos sospechosos, dar el tratamiento, hacer el seguimiento y la rehabilitación.

Características específico del papel filtro para el tamiz neonatal

El papel para el tamiz neonatal debe ser 100% de algodón puro, de calidad controlada para absorción (peso básico 185 g/m², grosor 0.545 mm., absorción en agua 4.7ml/100 cm², cenizas 0.06 %, densímetro 3.0 seg. y superficie medio suave). El papel debe de cumplir con estas características y estar registrado en la SSA.

En México, la toma de muestra de tamiz neonatal en talón, se debe tomar entre las 72 horas del nacimiento y hasta los 5 días de vida. Siguiendo la siguiente técnica.

Inmovilizar el pie de la niña o niño, hacer dos líneas imaginarias, una que va de la mitad del primer dedo hacia el talón y la otra que va del pliegue interdigital del cuarto o quinto dedo hacia el talón. El área externa de la línea es una zona con numerosos capilares que aporta buena cantidad de sangre y además se evita la lesión del hueso calcáneo.

Limpiar el área a puncionar con algodón impregnado de alcohol, dejar evaporar el exceso. No utilizar antiséptico yodado.

Introducir la punta de la lanceta con un sólo movimiento rápido y seguro en dirección casi perpendicular a la superficie del pie.

La gota de sangre debe de ser grande de manera que llene el círculo completo y que impregne la cara posterior de la tarjeta de papel filtro.

Poner la superficie del papel filtro en contacto con la gota de sangre hasta llenar los círculos de la tarjeta. Cuidar que el papel filtro no toque la piel del niño.

Esperar una nueva gota, poner en contacto nuevamente el papel filtro con la gota de sangre para llenar todos los círculos de la tarjeta.

Al terminar la toma de la muestra, levantar el pie de la niña o niño por arriba del nivel del corazón y presionar el área de la punción con un algodón limpio y seco.

Dejar secar la muestra en papel filtro por 3 horas a temperatura ambiente en posición horizontal.

No tocar los círculos que contienen las gotas de sangre.

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

Tomando en cuenta las siguientes observaciones

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

Toma de muestra en casos especiales

Prematuros, enfermos, Síndrome de Down e hijas e hijos de madres con enfermedad tiroidea.

Es importante considerar que los recién nacidos que cursan con alguna enfermedad o característica especial se les debe tamizar o re tamizar como en los siguientes casos ⁽²²⁾ :

Recién nacidos de bajo peso al nacimiento. Menor de 2000 g. (Realizar segunda toma a partir de los 15 días).

Prematuro. Menor de 34 sdg (Realizar a los 15 días. Valorar permanencia de primeros dos puntos)

Recién nacidos gravemente enfermos. (Realizarlo cuando presenten mejoría)

Pacientes con Síndrome de Down (Re tamizar cada mes hasta los 6 meses).

Niñas y niños que hayan recibido transfusión (ex sanguíneo-transfusión, recepción de paquete globular o sangre). Se tamizan o re tamizan a los 7 y 30 días después de la última transfusión.

En los casos de riesgo de defunción o nuevas transfusiones se tamizan o re tamizan a las 72 horas posteriores a la primera transfusión.

Los recién nacidos hijas o hijos de madres con enfermedad tiroidea.

La primera consideración al tener un resultado positivo debe ser la repetición de la prueba con una nueva muestra de sangre. En condiciones óptimas, la muestra debe obtenerse entre una y dos horas después de la ingestión de alimentos (posprandial) y sin administración previa de medicamentos (anticonvulsivantes) que interfieran con el resultado de los ensayos analíticos.1 El tamiz neonatal no debe considerarse una prueba aislada de laboratorio, sino enfocarse como un programa de identificación de padecimientos, control de tratamiento y seguimiento de la evolución de los pacientes con la ayuda de un equipo médico multidisciplinario.

Las variables implicadas en la calidad de la muestra son tipo de papel filtro utilizado, estabilidad de los calibradores, tamaño de las manchas de sangre, condiciones de almacenamiento y secado de la muestra. Los factores externos (tiempo que transcurre desde su obtención hasta el análisis en el laboratorio, temperatura y almacenamiento de la muestra) pueden alterar la actividad y el resultado de los analitos en los diferentes ensayos por lo tanto, se proponen las siguientes consideraciones:

- 1) capacitar al personal para que realice la obtención adecuada de las muestras (la finalidad es reducir el número de muestras rechazadas por mala calidad),
- 2) realizar la historia clínica y farmacológica para establecer la relación entre los resultados de laboratorio y la sospecha de algún fenómeno de interferencia farmacológica, como los identificados por la administración de ácido valpróico,
- 3) proporcionar a las instituciones que realizan el estudio de tamiz neonatal el material necesario para la conservación de las muestras (disminuir el daño de las mismas y conservar adecuadamente los analitos a investigar),
- 4) reducir el tiempo entre la obtención de la muestra y la práctica del ensayo analítico la confiabilidad del resultado de las muestras depende de la estabilidad de la sustancia en las muestras almacenadas. Cuando no se realiza con cautela alguno de los puntos mencionados, se retrasa el diagnóstico de los pacientes con presunto error innato del metabolismo o se realizan pruebas confirmatorias de forma innecesaria y de costo elevado.

Este informe muestra la experiencia adquirida en la identificación de los factores que ocasionan interferencias en las pruebas de tamiz neonatal.⁽²³⁾

Planteamiento del problema

No existen datos estadísticos en el servicio de neonatología, acerca de la frecuencia de los errores innatos del metabolismo de los recién nacidos ingresados en el Hospital Ángeles Lomas.

Hipótesis

¿Cuál es la frecuencia de los errores innatos del metabolismo detectados en los recién nacidos ingresados al servicio de neonatología del Hospital Ángeles Lomas de enero 2004 a diciembre 2014 ?

Justificación

Teniendo en consideración, que los errores innatos del metabolismo son entidades en las cuales se desconoce su frecuencia en nuestro país, es importante investigar la frecuencia de las enfermedades metabólicas encontradas en el Hospital Ángeles Lomas, las cuales se pueden detectar por medio del tamiz neonatal. Tomando en consideración que la población que ingresa a esta institución aproximadamente 30% es de religión judía y con la experiencia descrita en la literatura se sabe que algunas enfermedades metabólicas como la deficiencia de glucosa 6 deshidrogenasa y Tai ZACKS son más frecuentes en este grupo poblacional. Con ésta información se podrá conocer la frecuencia de éste tipo de enfermedades de acuerdo a éste grupo poblacional para estar mejor preparados con equipo biomédico, medicamentos y personal capacitado para realizar un mejor abordaje diagnóstico y terapéutico.

Objetivo general

Determinar la frecuencia de los errores innatos del metabolismo en el Hospital Ángeles Lomas en los últimos 5 años, con la finalidad de conocer cuál es el error innato del metabolismo más frecuente en el Hospital Ángeles Lomas y realizar propuestas para brindar una mejor atención médica, tomar las medidas necesarias para mejorar el abordaje diagnóstico y terapéutico y brindar una mejor atención de los recién nacidos ingresado a este servicio.

Objetivo específicos

- Describir los principales errores innatos del metabolismo detectados en el Hospital Ángeles Lomas en los últimos 5 años
- Conocer el género de los recién nacido detectados con algún error innato del metabolismo en el Hospital Ángeles Lomas en los últimos 5 años
- Precisar el número de errores innatos del metabolismo detectados en el Hospital Ángeles Lomas en los últimos 5 años
- Saber el número de recién nacidos detectados con algún error innato del metabolismo en el Hospital Ángeles Lomas en los últimos 5 años
- Indagar cuales son los factores de riesgo relacionados con los errores innatos del metabolismo detectados en Hospital Ángeles Lomas en los últimos 5 años
- Conocer la frecuencia de estudios falsos positivos

Material y métodos

Se revisaran los registros de las recién nacidos que ingresaron en el servicio de neonatología y se realizaron tamiz metabólico ampliado en el Hospital Ángeles Lomas de enero 2004 a diciembre 2014. Se verificará con el laboratorio clínico a quienes se les tomó tamiz neonatal y se detectará cuales han sido los principales errores innatos del metabolismo detectados.

Una vez detectada cualquier alteración en el estudio se procederá a solicitar en el laboratorio el estudio específico para dicha alteración y corroborar de esa forma si se trata de una paciente realmente enfermo o de un falso positivo.

Obtenidos los datos de los pacientes con errores innatos del metabolismo se procederá a solicitar el expediente clínico del mismo para obtener datos demográficos que interesan para el estudio que son:

- Sexo
- Religión
- Hermanos o familiares finados o con la misma enfermedad

Tipo de estudio

Estudio, observacional, retrospectivo, longitudinal, analítico de los errores innatos del metabolismo detectados en los recién nacidos ingresados en el servicio de neonatología del Hospital Ángeles Lomas en los últimos 5 años

Limite de espacio

Los registros dentro del laboratorio clínico de los recién nacidos ingresados al Hospital Ángeles Lomas en los últimos 5 años

Debido a que se trata de un estudio que pretende analizar la frecuencia de las diversas enfermedades no se indicará la evolución ni tratamiento de los mismos

Universo del trabajo

Se seleccionaron los registros de los recién nacidos que se hospitalizaron y realizaron tamiz neonatal en el Hospital Ángeles Lomas en los últimos 5 años

Instrumento de investigación

Se utilizaran hojas de recolección de datos y se realizara recopilación de los datos de todos los recién nacidos que ingresaron y se realizaron tamiz metabólico ampliado en el Hospital Ángeles Lomas en los últimos 5 años

Criterios de inclusión

Todos los registros de los recién nacidos que ingresaron al servicio de neonatología a los cuales se realizo tamiz neonatal en el Hospital Ángeles Lomas en los últimos 5 años.

Criterios de exclusión

Todos los registros de los recién nacidos que ingresaron al servicio de neonatología del Hospital Ángeles Lomas, de enero 2004 a diciembre 2014 que se realizaron tamiz neonatal de manera externa o que por cualquier razón no se les tomó el estudio

Método estadístico

En base a los datos de los recién nacidos hospitalizados del servicio de neonatología del Hospital Ángeles Lomas, de enero 2004 a diciembre 2014, se realizara estadística descriptiva a base porcentaje, frecuencia de los errores innatos del metabolismo, con elaboración de graficas y cuadros

Revisión de registros seleccionados.

- Clasificación y tabulación de datos obtenidos.
- Calculo de estadísticas descriptivas, porcentaje, frecuencias y tasas.
- Elaboración de gráficas y cuadros.

Implicaciones bioéticas

Debido a que se trata de un estudio retrospectivo, observacional, donde solo se analizaron los registros clínicos de los recién nacidos que ingresaron al Servicio de Neonatología del Hospital Ángeles Lomas y se realizaron tamiz metabólico ampliado durante enero 2004 a diciembre 2014, sin poner en evidencia a los nombres de los pacientes.

Se respetará en todo momento los siguientes valores bioéticas:

Confidencialidad, al no manejar nombres y solo números de expedientes con el solo fin estadístico y de investigación, sin repercutir en el estado de salud de los pacientes y como parte de trabajo de titulación, siendo aprobado previamente al inicio de su desarrollo por el subcomité de Investigación y Ética del Hospital Ángeles Lomas.

Beneficencia-no maleficencia, dado que este estudio tiene como fin objetar la frecuencia, el patrón de presentación y comportamiento de los errores innatos del metabolismo de los Recién Nacidos que ingresan al Servicio de Neonatología y se realizaron tamiz metabólico en el Hospital Ángeles Lomas, con la finalidad de poder ofrecer un mejor abordaje médico y mejorar la sobrevivencia de los pacientes, sin tener repercusión directa en los pacientes.

Así mismo dicha investigación es supervisada y dirigida por médicos ampliamente capacitados.

Cronograma de actividades

Actividades	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Diseño y desarrollo Técnico	ene											
Validación de instrumentos	feb.	feb.										
Recolección de datos			Mar									
Procesamiento de datos				abr.	abr.	abr.						
Análisis de información							may	may	may			
Redacción de informe final										Jun	Jun	
Elaboración de artículo												Jun

Presupuesto y financiamiento

- Autofinanciable

Conflicto de interés

No existen conflictos de interés

Hoja de recolección de datos

TAMIZ ALTERADO								
AÑO	EXP	SEXO	RELIGIÓN	FACTOR DE RIESGO	FAMILAR FINADO	ERROR INNATO CONFIRMADO	FALSO POSITIVO	TOTAL
2010								
2011								
2012								
2013								
2014								

TAMIZ ALTERADO		
2005	FOLIO	NUMERO DE EXPEDIENTE

Resultados

1. Durante el periodo comprendido de enero 2010 a diciembre 2014 el principal error innato del metabolismo es la deficiencia de glucosa 6 fosfato de deshidrogenasa , siguiendo en frecuencia, hipotiroidismo ,alteración de la tirosina, alteración en la 17 OH progesterona , fenilalanina así como alteración en al succinil acetona, y en las acilcarnitinas c4,c6 , c8 c 10
2. Durante el periodo comprendido de enero 2010 a diciembre 2014 los errores innatos del metabolismo fueron más frecuentes en el género masculino
3. Durante el periodo comprendido de enero 2010 a diciembre del 2014, en el hospital Ángeles Lomas se detectaron 13 errores innatos del metabolismo , siendo el principal la deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa
4. Durante el periodo comprendido de enero 2010 a diciembre del 2014, en el hospital Ángeles Lomas se realizaron 5069 nacimientos, de los cuales 4749 recién nacidos se egresaron con su tamiz realizado , lo que significa que el 93.68 % de los recién nacidos se tiene la certeza de haberse realizado su tamiz neonatal ampliado.
5. Durante el periodo comprendido de enero 2010 a diciembre del 2014, en el hospital Ángeles Lomas se realizaron 4749 tamices neonatales ampliados de los cuales 172 se reportaron con alguna alteración metabólica, lo que representa el 3.6% de los tamices realizados.
6. Durante el periodo comprendido de enero 2010 a diciembre del 2014, en el hospital Ángeles interlomas del 3.6% de los tamices reportados como alterados , se confirmo la presencia de un error innato del metabolismo en 29 tamices de 172 , lo que significa que 143 tamices fueron falsos positivos ,lo que representa 83.13%
7. Durante el periodo comprendido de enero 2010 a diciembre del 2014, en el hospital Ángeles Lomas se confirmaron 29 tamices metabólicos ampliados de 172 tamices reportados como alterados, lo que representa que el 16.8% fueron verdaderos positivos.
8. Durante el periodo comprendido de enero 2010 a diciembre del 2014, en el hospital Ángeles Lomas el principal error innato del metabolismo el principal error innato del metabolismo fue la deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa la cual se presento de manera mas frecuente en el genero masculino y en las familias de religión judía
9. Durante el periodo comprendido de enero 2010 a diciembre del 2014, en el hospital Ángeles Lomas la deficiencia de 17 oh progesterona así como el hipotiroidismo , alteración en la tirosina y acilcarnitinas, se presento con más frecuencia en el género masculino ,
10. Durante el periodo comprendido de enero 2010 a diciembre del 2014, en el hospital Ángeles Lomas la alteración en la fenilalanina se presento en igual frecuencia tanto en el género femenino como masculino, sin embargo llama la atención que se presento con más frecuencia en los recién nacidos con antecedente de prematuridad de tipo tardío.

Conclusiones

Durante el periodo comprendido de enero 2010 a diciembre del 2014, en el hospital ángeles Lomas las tres principales errores innatos del metabolismo fueron deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa, alteración de 17 oh progesterona, hipotiroidismo siendo más frecuente la morbilidad en el género masculino y en la población judía, sin embargo respecto a la frecuencia de los errores innato del metabolismo a nivel nacional no existe un registro o censo siendo la información que existe muy escasa y poco confiable, por lo que es indispensable para lograr un mayor conocimiento de estas entidades implementar sistemas de registro adecuados en las unidades medicas que prestan atención a los recién nacidos de fin de que esta información sea conocida por los profesionales de la salud que tienen la responsabilidad en el manejo de estas patologías.

El presente estudio nos aporta información acerca de la morbilidad dentro de nuestra unidad de hospitalización neonatal, ya que el conocimiento oportuno del comportamiento epidemiológico de la morbilidad neonatal es de vital importancia debido a que esto nos permite estar mejor preparados para tener la infraestructura hospitalaria necesaria para brindarles a nuestros pacientes una óptima calidad de atención.

Durante los 10 años estudiados encontramos que el principal error innatos del metabolismo es la deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa, continuando en frecuencia la alteración en 17 oh progesterona, hipotiroidismo, alteraciones de la tirosina, fenilalanina. Con respecto al género el mayor número de pacientes fue del género masculino.

Respecto a la frecuencia de los errores innatos del metabolismo la información es muy escasa y poco confiable, por lo que es indispensable para lograr un mayor conocimiento de esto, implementar sistemas de registro adecuados en las unidades medicas que prestan atención a recién nacidos a fin de que esta información sea conocida por lo profesionales de la salud que tenemos la responsabilidad en el manejo de estos casos.

El diagnostico acertado mediante el uso de tamiz metabólico ampliado es por ahora la única opción que permite el diagnostico acertado y oportuno de los recién nacidos, lo que se refleja en la atención temprana y oportuna de estos padecimientos, pero desgraciadamente a nivel nacional no existe un censo de los errores innatos del metabolismo que existen en nuestro país, y a nivel institucional la información es escasa y difícil de conseguir. es de suma importancia conocer la magnitud de este problema e identificar el número de niños que nacen cada año con un error innato del metabolismo, y así conocer el tipo de error innato del metabolismo, lo que permitiría conocer con mayor exactitud estar preparados para su atención y con ello planear flujo gramas y guías de atención inmediata y oportuna.

Los factores de riesgo encontrados en el presente estudio los cuales estuvieron estrechamente relacionados con la morbilidad neonatal fueron ser del género masculino, la prematurez, y el tipo de población en este caso judía

Siendo indispensable hacer del conocimiento a la población en general realizar de manera oportuna el tamiz neonatal. Siendo importante señalar que a nivel nacional el tamiz metabólico que se realiza solo incluye 4 patologías las cuales y actualmente no es de carácter obligatorio y además en nuestro país no existe un consenso del tipo de tamiz metabólico que se debe realizar, ya que cada institución realiza su propio tamiz con diferentes patologías a estudiar.

Por lo que es necesaria la integración de un censo nacional de los errores innatos de metabolismo presentes en todas las entidades federativas de nuestro país.

Los costos neonatales son inversamente proporcionales a la edad gestacional, ya que los recién nacidos prematuros requieren la atención de personal altamente calificado y el uso de tecnología sofisticada, a menudo durante largos periodo y los supervivientes a menudo cursan con discapacidades neurológicas: trastornos del lenguaje y aprendizaje, alteraciones visuales y auditivas, retraso mental y parálisis cerebral. Todas con un costo social y económico significativo para los sistemas de salud y las comunidades. Además en las familias, a los costos socioeconómicos se suma el imponderable costo emocional. Por esto es indispensable, además de

destinar los recursos tecnológicos y humanos necesarios para atender a los recién nacidos prematuros, que las autoridades sanitarias supervisen el acceso y cabal cumplimiento del tamiz neonatal

Concluyendo que la morbilidad neonatal depende de varios factores entre los cuales la religión y el tipo de población tienen un papel muy importante, por lo que se deben estar preparados para prevenir o resolver de manera oportuna los problemas de salud perinatal.

Bibliografía

1. Lu de Lama, R. Tamizaje (screening) neonatal del hipotiroidismo congénito y enfermedades metabólicas. *Revista Peruana de Pediatría*.2002;55(1):72-3
2. Guthrie R. Susi A. A simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large populations of newborn infants. *Pediatrics* 1963; 32:338-43
3. Teresa Múrgia Peniche y cols. *Neonatología , esencia, arte y praxis*, 1ª ed. Mc Graw Hill, 2011
4. Derbis campos Hernández, Tamizaje neonatal por espectrometría de masa de tándem: actualización. *rev. panam salud publica* 2010; 27(4):309-18
5. Bodamer OA, Hoffmann GF, Lindner M. Expanded newborn screening in Europe 2007, *J Inherit Metab Dis*, 2007; 30(4): 439-44.
6. Borrajo GJ. Newborn screening in Latin America at the beginning of the 21 st century. *J Inherit Metab Dis*, 2007; 30 (4):466-81
7. Michael S. Watson ,et al. Newborn screening: Toward a uniform screening panel and system. *Genet Med*, 2006 may ;8 Suppl 1:1S-252S
8. Michele A. Lloyd-Puryear MD , Tonniges T, Van Dyck PC et al. American Academy of Pediatrics Newborn Screening Task Force recommendations: How far have we come? *Pediatrics* , 2006; 117 (5Pt 2):S 194-s211.
9. Loeber JG. Neonatal screening in Europe; the situation in 2004. *J Inherit Metab Dis*. 2007; Aug.30 (4):430-8
10. Rodríguez León, y cols, Hipotiroidismo congénito y tamiz neonatal como método de detección oportuna en tabasco. *Salud tabasco* 2013: vol 19(1) 19-22
11. Marcela Vela –Amieva, Variabilidad interinstitucional del tamiz neonatal en México *Bol Med Hosp Infant Mex* 2009; vol 66
12. Javier Mancilla Ramírez y cols. El tamiz neonatal ampliado en México: ¿corresponde a la realidad del País? *Perinatología y reproducción humana*,2013; vol. 27, (1):5-7
13. Agustina Renee Lastra, Detección precoz de errores congénitos, departamento de bioquímica clínica, Área tecnología en salud pública; 2010
14. Dautt-leyva JG, Aguilera Lizarraga, M. tamiz neonatal ampliado, *arch salud sin* 2012vol 6 no 1, p 28-29
15. Tricia Lacy Gomella, M.Douglas Cunningham, Fabien G. Eyal *neonatología*, sexta edición ,. Mc graw hill, Lange
16. Sweetman L Millington DS, Therrell BL et al, Naming and counting disorders (conditions) included in newborn screening panels , *pediatrics*, 2006 ;117 (5 Pt 2) : S 308-14
17. Selcuk yuksel, gulden Yuksel, selim oncel, Osteomyelitis of the calcaneus in the newborn: An ongoing complication of Guthrie test, *European Journal of Pediatrics*, 2007: 166(5):503-4

18. Shah VOA, Venepuncture versus heel lance for blood sampling in term neonates (Cochrane Review) The Cochrane Library 2008. (Issue3)
19. Hannon HW, Whitley RJ, Davin B et al. Clinical and laboratory standards institute document LA4-A5-blood collection on filter paper for newborn screening programs ; approved standars 2007; 5th ed.
20. Strobel SE, Keller CS. Metabolic screening in the NICU population: A proposal for change. Pediatric Nursing, 1993; 19(2):113-7
21. Balk KG. Recommended newborn screening policy change for the NICU infant. Policy , Politics & Nursing Practice, 2007;8 (3):210-9
22. tamiz neonatal , detección y tratamiento oportuno e integral del hipotiroidismo congénito .Lineamiento técnico, secretaría de salud, 1 edición, 2007
23. Beatriz Cedillo Carvallo y cols, Factores que afectan algunas de las pruebas del tamiz neonatal, medicina universitaria 2007; 9(34):3-6
24. Ayman W.El-Hattab, Inborn errors of metabolism. Clinic perinatology 42 (2015), 413-439
25. Overview of inborn errors of metabolism, Dasgupta and A. Wahed: charped 12, clinical chemistry , immunology and laboratory quality control, elsevier 2014,