



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA
ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES

PREVALENCIA DE LAS MUTACIONES DE GLUCOSA-6-FOSFATO-DESHIDROGENASA (G6PD), LA ENZIMA URIDINADIFOSFATO GLUCORONIL TRANSFERASA (UGT1A1) Y ASOCIACIÓN CON HIPERBILIRRUBINEMIA EN RECIÉN NACIDOS A TÉRMINO

TESIS
PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN :
"NEONATOLOGIA"

PRESENTA:
DRA. BLANCA J. ARTEAGA DELGADO

PROFESOR TITULAR:
DRA. SILVIA ROMERO MALDONADO

DIRECTOR DE TESIS:
DR. HÉCTOR BAPTISTA GONZALEZ

México DF. Julio. 2016





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

AUTORIZACIÓN DE TESIS:

TITULO: PREVALENCIA DE LAS MUTACIONES DE GLUCOSA 6-FOSFATO
DESHIDROGENASA (6GPD) Y LA ENZIMA
URIDILDIFOSFATOGLUCORONILTRANSFERASA (UGT1A1) Y SU
ASOCIACIÓN CON HIPERBILIRRUBINEMIA EN RECIÉN NACIDOS A
TERMINO DEL INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA.



DR. ENRIQUE ALFONSO GÓMEZ SÁNCHEZ
DIRECTOR DE EDUCACIÓN EN CIENCIAS DE LA SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA
ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES



DRA. SILVIA ROMERO MALDONADO
PROFESORA TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN
NEONATOLOGÍA
INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA
ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES



DR. HECTOR ALFREDO BAPTISTA GONZALEZ
DIRECTOR Y ASESOR METODOLÓGICO DE TESIS

INDICE

TITULO DEL PROYECTO -	4
MARCO TEORICO -	4
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA -	11
PREGUNTA DE INVESTIGACION -	11
JUSTIFICACION -	11
OBJETIVOS -	12
METODOS -	12
PLAN DE ANALISIS ESTADISTICO -	14
TAMAÑO MUESTRAL -	15
DESCRIPCION DE VARIABLES -	16
RESULTADOS DEL ESTUDIO -	18
DISCUSION -	19
CONCLUSION -	19
CRONOGRAMA -	20
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS -	21
ANEXOS -	22

Prevalencia de las mutaciones de Glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa (G6PD), la enzima uridindifosfato glucoroniltransferasa (UGT1A1) y asociación con hiperbilirrubinemia en recién nacidos a término.

MARCO TEORICO

La Ictericia es la coloración amarilla de la piel, escleras y mucosas debida a un incremento de la bilirrubina y acumulación en los tejidos corporales cuando existe hiperbilirrubinemia superior 5 mg/dL en los neonatos y mayor a 2 mg/dL en niños mayores. Este incremento puede producirse en base al aumento de la fracción indirecta no conjugada o indirecta conjugada de la bilirrubina, podemos así establecer que la ictericia es un concepto clínico y la hiperbilirrubinemia es un concepto bioquímico. (1)

La ictericia es un fenómeno fisiológico que ocurre en la mayoría de los recién nacidos. La mayoría de los casos es benigna, pero la posibilidad toxicidad de la bilirrubina en los recién nacidos debe ser monitoreado para identificar aquellos que pudieran desarrollar hiperbilirrubinemia grave y, en casos raros, la encefalopatía bilirrubina aguda o Kernicterus.

La Hiperbilirrubinemia grave ocurre en sólo 5 a 6% de la población recién nacido sano. Por ello se ha sugerido que la variación genética podría aumentar el riesgo de hiperbilirrubinemia cuando coexpresan con otras condiciones icterogenicas. (2)

La ictericia se observa en primer lugar en la cara y luego progresa a de forma caudal hacia el tronco y extremidades, esta progresión cefalocaudal.

En la etapa neonatal existe una situación muy frecuente que afecta aproximadamente al 80% de los neonatos de término y pretérmino tardíos, esta es la ictericia fisiológica que se manifiesta del 2do al 7mo día de vida siendo una causa frecuente de readmisión hospitalaria durante la primera semana de vida (1-4). La ictericia patológica que afecta aproximadamente al 6% de neonatos inicia en las primeras 24 h y puede acompañarse de otros síntomas.

Casi todos los neonatos tendrán un nivel sérico de bilirrubina total muy por encima del rango de los adultos (1 mg/dL), esto es debido a que tienen un incremento en el recambio de eritrocitos, producen más de dos veces la cantidad de bilirrubina que produce un adulto y tienen una deficiencia transitoria en su capacidad para conjuguar y eliminar la bilirrubina(5); este desequilibrio entre la producción, la conjugación y eliminación es fundamental para la patogénesis de la hiperbilirrubinemia en los neonatos(6) resultando en un incremento estable de la bilirrubina total entre los primeros tres a cinco días y en ocasiones puede prolongarse un poco más, seguida de un descenso de los niveles de bilirrubina una vez que la tasa de producción de bilirrubina desciende y mejora la conjugación de la misma. (4)

Se conoce que la expresión isoenzima UGT1A1 que regula conjugación de la bilirrubina se encuentra disminuida, de una manera tal que el desarrollo de su actividad es de 0,1% de

los niveles de adultos en 17-30 semanas de gestación, aumentando a 1% de valores de los adultos entre 30 y 40 semanas de gestación, y que alcanzan los niveles de adultos por 14 semanas de vida post natal.

Muchas líneas de estudio que aseguran que la contribución genética es clínicamente relevante para modular la hiperbilirrubinemia. (5)

FACTORES DE RIESGO PARA HIPERBILIRRUBINEMIA

La ictericia es una entidad multifactorial y los factores que son clínicamente significativos y más frecuentemente asociado con un aumento en el riesgo de hiperbilirrubinemia grave varían en cada recién nacido. Pero, debido a que estos factores de riesgo son comunes y el riesgo de hiperbilirrubinemia es mínimo, en forma individual estos factores son de uso limitado como predictores de hiperbilirrubinemia significativa.

Sin embargo, si no hay factores de riesgo, el riesgo de hiperbilirrubinemia grave es extremadamente bajo, y mientras más factores de riesgo estén presentes, mayor es el riesgo. Los factores de riesgo importantes más frecuentemente asociados se describen en el cuadro-1, estratificados por la APP en bajo, mediano y alto riesgo entre los que destacan: gestación inferior a 38 semanas, ictericia significativa en un hermano anterior, e ictericia que se presentó antes del alta.

Factores de Riesgo para el desarrollo de hiperbilirrubinemia Severa en recién nacidos de +35SDG

Criterios de Riesgo mayores	Criterios Intermedios	Criterios Bajo Riesgo
<ul style="list-style-type: none"> • Antes del alta TSB o nivel BTc en la zona de alto riesgo en normograma Buthani. • Ictericia observada en el primer 24h. • Incompatibilidad de grupo sanguíneo con prueba coombs positiva, otra enfermedad hemolítica conocida (por ejemplo, deficiencia de G6PD). • La edad gestacional 35-36 SDG • Anterior hermano recibió fototerapia. Cefalohematoma o equimosis significativa. • La lactancia materna exclusiva, sobre todo sin supervisión enfermería y la pérdida de peso es excesiva. • Raza Asia Oriental 	<ul style="list-style-type: none"> • Antes del Alta TSB o BTC en el riesgo intermedio del normograma de Buthani. • La edad gestacional 37-38 SDG • Ictericia observó antes del alta. • Hermano anterior con el niño macrosómico, ictericia e hijo de madre diabética. • La edad materna mayor a 25 años. • Genero masculino 	<ul style="list-style-type: none"> • Nivel TSB o BTc en la zona de bajo riesgo. • La edad gestacional \geq41 semanas. • Alimentación Exclusiva en biberón. • Raza Negra • Egreso del hospital después de 72h

De los factores que influyen en la hiperbilirrubinemia conservando un origen genético, por ejemplo en gemelos monocigotos. Los estudios de gemelos, a pesar de sus limitaciones, se han utilizado durante décadas para descifrar los orígenes genéticos y ambientales de los rasgos complejos y estimar su estudio clínico de heredabilidad. Ebbesen y Mortensen, compararon la diferencia en la concentración de bilirrubina en plasma entre gemelos monocigóticos y dicigóticos, de gemelos recién nacidos y observaron que la diferencia media entre los gemelos monocigóticos fue de aproximadamente la mitad de la que se encuentra en los gemelos dicigóticos, confirmando que la cigosidad, fue significativo. (14)

Historia Familiar:

Una historia familiar positiva puede servir como un marcador para susceptibilidad genética compartida, han identificado un hermano anterior con antecedentes de ictericia neonatal como un factor de riesgo importante para hiperbilirrubinemia neonatal con odds ratios ajustadas (OR) 2.29 (95% (IC): 1.87 a 2.81] a 6.0 (1.0-36.0), más reportando más de dos veces mayor

riesgo. Por otra parte, no parece haber una relación directa entre el nivel máximo y TSB riesgo de hiperbilirrubinemia en los hermanos posteriores; si un hermano anterior tenía un nivel de TSB > 12 mg / dl (205 mmol / L) el riesgo de un TSB similar en un hermano posterior fue 2,7 veces mayor que en los controles. Una historia familiar de ictericia en el recién nacido también se asoció con un mayor riesgo de tener un TSB > 95% en el nomograma de Bhutani y un TSB > 25 mg / dL (428 mmol / L) en hermanos posteriores. Esta relación consistente a través de las investigaciones puede reflejar en parte el riesgo hereditario de la enfermedad hemolítica debido a ABO o Rh isoinmunización o la exposición a un factor ambiental común, además de una genética compartida. (7)

El sexo masculino:

Las observaciones anteriores demuestran que los recién nacidos varones tienen niveles de bilirrubina más altos que neonatos femeninos y están sobrerrepresentados en: (i) los lactantes readmitidos al hospital para el tratamiento de la ictericia neonatal, con un OR de 2,89 (IC del 95%: 1.46 a 5.74). Estos hallazgos sugieren tanto un mayor riesgo para la ictericia marcada y un mayor susceptibilidad a la lesión inducida por bilirrubina en los recién nacidos varones. La prevalencia de mutaciones para desarrollar el síndrome de Gilbert se informa, más de dos veces mayor en los hombres (12,4%) que en mujeres (4,8%).

La Raza

Estudio epidemiológico han revelado diferencias significativas en la prevalencia de hiperbilirrubinemia y en el riesgo de hiperbilirrubinemia más marcada en una parte específica de la población que puede explicarse por factores genéticos y / o de interacción entre contribuyentes genéticos y ambientales. Por ejemplo, los recién nacidos de origen étnico de Asia oriental que abarca las poblaciones de China continental, Hong Kong, Japón, Macao, Corea y Taiwán demuestran una mayor incidencia de hiperbilirrubinemia que otras poblaciones y un aumento del riesgo global para un TSB de 20 mg / dl (342 mmol / L)(OR: 3.1; IC del 95%: 1.5 a 6.3). Como tal, ascendencia de Asia Oriental se muestra como un factor de riesgo para hiperbilirrubinemia grave. Han especulado sobre la naturaleza de este fenómeno, la invocación de posibles diferencias de población en la incidencia de la enfermedad hemolítica ABO y la deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD). De hecho, la deficiencia de G6PD es un importante contribuyente al riesgo de hiperbilirrubinemia en los recién nacidos de Asia oriental.

Variación étnica innata en depuración de bilirrubina hepática

También contribuye a la base biológica de riesgo hiperbilirrubinemia en recién nacidos asiático, según lo revelado por el análisis genético de variantes enzimáticas que modulan la captación hepática de la bilirrubina y la conjugación. Con la expresión de diferentes mutaciones asociadas en los proceso de captación, conjugación y excreción de la bilirrubina. (6-7)

GENES QUE PARTICIPAN EN EL METABOLISMO DE LA BILIRRUBINA.

Si bien es sabido que factores ambientales y genéticos contribuyen para el desarrollo de hiperbilirrubinemia, cada vez más se reconocen la importancia de condiciones genéticamente determinada. (11-14)

Las variantes genéticas que se han asociado a un incremento en el riesgo de hiperbilirrubinemia neonatal incluyen aquellos de la enzima eritrocitaria glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD), la enzima hepática de conjugación de la bilirrubina uridin-difosfato glucorinil transferasa 1A1 (UGT1A1), la glutatión S-transferasa (GST) y el anión orgánico transportador polipeptídico hepático 1B1 (OATP1B1). A continuación se describen brevemente algunas características de estos sistemas enzimáticos y transportadores. A continuación se describen algunas características de los genes y su asociación con la hiperbilirrubinemia.

Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD).

Esta enzima juega un papel muy importante en la producción de ribosa 5-fosfato y la generación de NADPH en la vía de la hexosa monofosfato. Debido a que esta vía es la única presente en las células maduras para la generación de NADPH que a su vez carecen del ciclo del ácido cítrico, la deficiencia genética de la G6PD a menudo se asocia a algunos efectos fisiológicos adversos como anemia hemolítica y defectos funcionales en la inmunidad celular. Afecta aproximadamente al 0.5 – 26% de la población y se estima que el número de pacientes en todo el mundo es de 420 millones. Las regiones más afectadas son la Mediterránea, África subsahariana, Americana (población africana e hispana) y la región del Sudeste Asiático. La G6PD se puede manifestar como hiperbilirrubinemia grave, que puede llevar a secuelas neurosensoriales graves. Casi todos los pacientes son asintomáticos, sin embargo puede ocurrir una anemia hemolítica aguda, en ocasiones grave después de la ingestión de ciertos alimentos, medicamentos o durante el curso de una infección. La transmisión es recesiva ligada al cromosoma X, siendo causa de la enfermedad mutaciones en el gen G6PD (Xq28). Los hombres hemicigotos y las mujeres homocigotas expresan el déficit, mientras que las mujeres heterocigotas, muestran una expresión variable, frecuentemente ausente o moderada; la gravedad de las manifestaciones está relacionada con la variedad del déficit. Existen alrededor de 150 polimorfismos que dan origen al déficit de G6PD; las más frecuentes son las formas mediterránea y cantonesa (graves) y las formas africana y mahidol (moderadas).

Dentro de o las alteraciones más frecuentes que cursan con hiperbilirrubinemia severa se encuentran la deficiencia de glucosa 6- fosfato.

La medición de la deshidrogenasa de glucosa-6-fosfato (G6PD) se recomienda para un bebé con ictericia que está recibiendo fototerapia y cuyos antecedentes familiares o el origen étnico o geográfico puede sugerir la posibilidad de que la deficiencia de G6PD o para un bebé en los que la respuesta a la fototerapia es pobre.

La deficiencia de G6PD es generalizada y con frecuencia no reconocida, y aunque es más común en las poblaciones de todo el Mediterráneo y en el Medio Oriente, Península Arábiga, el sudeste de Asia y África, la inmigración y los matrimonios mixtos han transformado en una deficiencia de G6PD problema mundial. (7)

Además, la deficiencia de G6PD se produce en 11% a 13% de los afroamericanos, y ha producido kernicterus en algunos de estos infantes. En un informe reciente, G6PD deficiencia fue considerado como la causa de la hiperbilirrubinemia en 19 de 61 (31.5%) niños que desarrollaron kernicterus. (8)

La deficiencia de la G6PD pertenece al grupo de anemias hemolíticas hereditarias y su prevalencia varía entre poblaciones, a la fecha se conocen más de 400 variantes, es una enfermedad cuyo mecanismo de herencia está ligado al cromosoma X y del cual se conocen cerca de 140 mutaciones de un sólo nucleótido o SNP (del inglés, single nucleotide polymorphisms) (9-10).

La deficiencia de G6PD tiene una amplia variabilidad en su expresión clínica, desde asintomática hasta aquellos casos con anemia hemolítica e hiperbilirrubinemia neonatal severa. Las diferentes mutaciones generan diferentes concentraciones de la enzima eritrocitaria, sin tener una relación proporcional de mayor severidad y de expresión clínica⁴. La mayor parte de los sujetos afectados por esta deficiencia son asintomáticos y solamente cuando ocurre la exposición a sustancias oxidantes como algunos alimentos, medicamentos o eventos infecciosos pueden desencadenar crisis de hemólisis.

La prevalencia global de la deficiencia de G6PD, varía ampliamente de acuerdo a la región geográfica y el método analítico empleado; La mayor prevalencia ocurre en regiones subsaharianas que afectan entre el 23-39 % de la población. En Latinoamérica varía de acuerdo al mestizaje africano poblacional⁴; para México se reporta del 0.39-4.09% de acuerdo a la zona geográfica 6-7, mientras que en grupos indígenas se presenta del 0.28 al 6.22 %⁷ de la población estudiada. Existen informes sobre la asociación de hiperbilirrubinemia neonatal y la deficiencia de G6PD; para neonatos de origen y que regresan al hospital por hiperbilirrubinemia, hasta el 47% de ellos presentan deficiencia de G6PD⁸. En nuestro medio hay reportes aislados de la ocurrencia en la deficiencia de G6PD, que varía del 0.43-0.66 % en neonatos de término sin ictericia⁹, hasta el 1.57 % en los casos con hiperbilirrubinemia neonatal¹⁰.

Uridin-difosfato-glucoronil-transferasa 1A1 (UGT1A1).

Las UDP-glucuronosil transferasas (GGTs) son enzimas importantes involucradas en la glucuronidación de varios compuestos exógenos y endógenos. La glucuronidación convierte los compuestos insolubles en agua a formas más solubles que pueden por tanto ser excretadas fuera del cuerpo.

La glucuronidación se lleva a cabo por una familia de enzimas que se encuentra predominantemente en el hígado.

Esta familia por lo general se divide en 2 distintas subfamilias, UGT1 y UGT2, que posteriormente se subdividen en isoformas. Una de estas isoformas, codificada por el gen UGT1A1 (familia UDP glucuronosil transferasa 1 polipéptido A1), es una enzima que conjuga la bilirrubina con ácido glucurónico en el hígado, haciendo que la bilirrubina sea más soluble al agua.^(11,12)

Forma parte de una superfamilia de enzimas que conjugan y ayudan a la excreción de diversas

moléculas transfiriendo un ácido glucorónico a los sustratos, convirtiéndolos en sustancias más hidrofílicas permitiendo así su eliminación por la bilis y/o la orina[15]. Esta superfamilia consiste en dos familias (UGT1, UGT2) y tres subfamilias (UGT1A, UGT2A, UGT2B). La familia UGT1A comprende nueve proteínas codificadas por el gen UGT1A localizado en el cromosoma 2q37; este locus contiene el exón 1 de cada isoforma y los exones comunes 2-5, presentes en todas las transcripciones[16]. Algunas isoformas de la UGT son específicas de tejidos. Existe evidencia de solapamiento de sustratos, sin embargo algunos sustratos son específicos de una isoforma en particular, como la conjugación de bilirrubina la cual está catalizada principalmente por la UGT1A1, a la cual nos referiremos a continuación. A la fecha se han descrito más de 150 polimorfismos funcionales en el locus de UGT1A y 113 variaciones funcionales específicas en el UGT1A1[15, 17]. Estas variaciones alélicas se encuentran tanto en la secuencia exónica como en la promotora. El polimorfismo más ampliamente estudiado es el UGT1A1*28, en donde se presentan siete repeticiones de timina – adenina (TA) en la región promotora de UGT1A1. Individuos con esta variante tiene una repetición extra de TA en esta secuencia, mientras que el tipo silvestre comprende seis repeticiones y se expresa UGT1A1*1[15, 16, 18]. El tamaño de la secuencia de repetición de TA está relacionada inversamente con la actividad de la enzima. Cuando el alelo *28 en solo un cromosoma, la actividad enzimática se reduce en un 25%, mientras que cuando se encuentra en ambos cromosomas la actividad se reduce hasta un 70%[15-18]; además el polimorfismo *28 se asocia con el síndrome de Gilbert, una forma hereditaria leve de hiperbilirrubinemia no conjugada, la cual no produce daño hepático.

Se conocen estos 3 síndromes como causa de hiperbilirrubinemia no hemolítica asociada a la deficiencia de enzima UGT1A1 los cuales varían de acuerdo a su expresión.

Síndromes congénitos de hiperbilirrubinemia no conjugada No hemolíticas.			
Características	Severidad Clínica		
	MARACADA Crigler Najjal Tipo 1	MODERADA Crigler Najjal Tipo 2	MEDIA Síndrome de Gilbert
Estado estable de bilirrubina en suero	> 20 mg / dL	20 mg / dl	<5 mg / dl
Rango de valor de bilirrubina	14-50 mg / dL	5,3 a 37,6 mg/dl	0,8 a 10 mg / dL
Bilirrubina total	<10 mg / dL (aumento con fototerapia)	50-100 mg / dL	Normal
Conjugación de bilirrubinas en bilis	Ausente	Presente (sólo monoglucuronido)	Presente (50% monoglucuronido)
Aclaramiento de Bilirrubina	Extremadamente disminuido	Marcada disminución	20-30% de lo normal
Captación de bilirrubina hepática	Normal	Normal	Reducido
Actividad UGT1A1	No detectada	No detectada	Disminución
Génética	Autosómico Recesivo	La heterogeneidad de defecto claramente posible	Polimorfismos genéticos 1. timina-adenina (TA) 7 y (TA) 8 repeticiones en la región promotora UGT1A1. 2. G211A secuencia de codificación (Gly71Arg) UGT1A1 variante identificada en poblaciones asiáticas. 3. Vinculación desequilibrio entre (TA) 7 / (TA) 7 y T-3279G PBREM promotor UGT1A1 polimorfismos. 4. Otras variantes; generalmente no polimórfica.

Existen diferencias poblacionales en la ocurrencia de los polimorfismos del gen UGT1A1 , así como de su asociación con la hiperbilirrubinemia neonatal. La mayor parte de los reportes que estudian tal asociación se han concentrado geográficamente en grupos asiáticos.

Cuadro. Polimorfismos del gen UGT1A Gly71Arg e hiperbilirrubinemia neonatal
Frecuencias alélicas del gen UGT1A1 en el promotor TATA. Estudios de casos y controles

Reference	Country	Neonatal hyperbilirubinemia (n)			Control (n)		
		6/6	6/7	7/7	6/6	6/7	7/7
Asian studies							
Li <i>et al.</i> 2010 ¹⁷	China	32	6	0	36	0	0
Fu <i>et al.</i> 2009 ¹⁸	China	46	10	0	34	6	0
Chang <i>et al.</i> 2009 ²¹	Taiwan	32	3 ¹		75	15 ¹	
Huang <i>et al.</i> 2002 ¹¹	Taiwan	110	12	1	181	36	1
Huang <i>et al.</i> 2004 ¹²	Taiwan	69	3	0	87	13	0
Kanai <i>et al.</i> 2005 ¹³	Japan	29	0	0	96	20	0
Maruo <i>et al.</i> 1999 ¹⁴	Japan	23	2	0	37	11	2
Akaba <i>et al.</i> 1998 ¹⁵	Japan	42	0	0	41	8	1
Yusoff <i>et al.</i> 2010 ¹⁷	Malaysia	51	14	1	53	16	1
Yusoff <i>et al.</i> 2006 ¹⁶	Malaysia	41	10	4	43	6	1
Agrawal <i>et al.</i> 2009 ²²	India	8	49	12	25	21	4
Caucasian studies							
Ergin <i>et al.</i> 2010 ¹⁴	Turkey	10	34	6	48	6	0
Muslu <i>et al.</i> 2007 ¹⁵	Turkey	95	12	0	47	7	1
Kilic <i>et al.</i> 2007 ¹⁴	Turkey	17	4	2	12	6	5
Babaoglu <i>et al.</i> 2006 ¹⁵	Turkey	44	25	5	18	11	3
Ugenalp <i>et al.</i> 2003 ¹⁶	Turkey	35	32	8	14	19	2
Watchko <i>et al.</i> 2009 ¹²	USA	66	62	21	129	127	28
Soco <i>et al.</i> 2002 ¹³	Spain	7	11	3	61	46	8

¹Chang *et al.* provided the allele frequency of 7/7+6/7.
UGT1A1, uridine diphosphate-glucuronosyltransferase 1A1.

Polimorfismos SLCO1B1

La evidencia reciente sugiere que la bilirrubina no conjugada puede ser un sustrato para el portador de soluto transportador de aniones orgánicos SLCO1B1, un transportador sinusoidal que facilita la captación hepática de una amplia gama de sustratos endógenos y xenobióticos en un ATP independiente. Ello se deduce que la expresión del desarrollo de SLCO1B187 y variantes genéticas SLCO1B1 no sinónimos puede afectar la cinética de absorción de bilirrubina hepática y metabolismo de la bilirrubina en neonatos. Como se ha detallado anteriormente, el SLCO1B1 * alelo variante 1b se asocia con el riesgo de hiperbilirrubinemia neonatal en recién nacidos taiwanés y el acoplamiento de UGT1A1 con alelos SLCO1B1 aumenta el riesgo. Por el contrario, la homocigosis para SLCO1B1 * 1b no se observó con mayor frecuencia en neonatos con TSB > 95% en un cohorte en Estados Unidos, mientras que SLCO1B1 * 1b co-expresión con G6PD A-. Estos hallazgos subrayan aún más la importancia de la co-expresión de variantes de genes del metabolismo de bilirrubina en la génesis de riesgo hiperbilirrubinemia y sugieren que diferentes orígenes genéticos pueden llevar a diferente predisposición de hiperbilirrubinemia en la población. (19-20)

Alteraciones de la Hemoxigenasa:

- La hemoxigenasa es la enzima que convierte el grupo hemo a biliverdina.
- La variación de la longitud del dinucleótido (GT)_n y las repeticiones del polimorfismo.
- La presencia de menos de 27 repeticiones de GT se han asociado con incremento en el riesgo de en los niveles de BST.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Debido a que la presencia de ictericia en recién nacidos a término es un fenómeno fisiológico que ocurre en la mayoría de los neonatos sanos, sin factores de riesgo significativos la causa de su presencia se considera en la mayor parte de los casos de etiología multifactorial sin riesgo de severidad. Sin embargo en algunos casos los pacientes son egresados de los servicios de alojamiento conjunto y UCIREN III desarrollando hiperbilirrubinemia posterior al alta requiriendo y en algunas ocasiones requiriendo una nueva hospitalización para su tratamiento. Es por eso que se busca determinar la presencia de las mutaciones genéticas más frecuentemente, asociadas a hiperbilirrubinemia, ya documentados en otras poblaciones que interfieren en la síntesis de enzimas encargadas del metabolismo y excreción de la bilirrubina como lo son las mutaciones de la Glucosa 6-, enzima UGT1A1 y transportador SCL01B1. Ya que se ha encontrado que son un factor determinante de la severidad de hiperbilirrubinemia, pudiendo interferir con estos resultados en las recomendaciones para los recién nacidos antes del alta del paciente y disminuir así el riesgo de incidencia de Hiperbilirrubinemia severa o Kernicterus.

PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Cuál es la prevalencia de las mutaciones más frecuentemente asociadas a hiperbilirrubinemia, deficiencia de glucosa 6-P y deficiencia de la enzima UGT1A1?

JUSTIFICACION:

La hiperbilirrubinemia es una de las principales causas de reingreso hospitalario en el grupo de pacientes de término y pretérmino tardío sanos; existen factores ambientales y sociales que favorecen el desarrollo de hiperbilirrubinemia como el nivel socioeconómico, cultural, creencias, mala técnica en la alimentación, etc. Sin embargo en los últimos años se ha puesto especial atención a los factores genéticos que en conjunto con los sociales y culturales incrementan el desarrollo de hiperbilirrubinemia, entre estos se encuentran polimorfismos en los genes que favorecen la producción, el metabolismo y transporte de la bilirrubina.

Se pretende realizar este estudio con el objetivo de poder determinar la prevalencia en la población de recién nacidos, las mutaciones o polimorfismos más frecuentemente asociados a hiperbilirrubinemia, para así brindar asesoramiento genético a los familiares, antes del egreso del paciente, así también prevenir el riesgo de posibles complicaciones y rehospitalizaciones. Evitando un pequeño grupo de pacientes llega a desarrollar hiperbilirrubinemia a niveles peligrosos que pueden causar daño neurológico y discapacidad a largo plazo; por tal motivo es necesario implementar nuevas estrategias para poder identificar a los neonatos que tienen mayor riesgo de desarrollar hiperbilirrubinemia grave para implementar medidas terapéuticas preventivas.

OBJETIVOS.

OBJETIVO GENERAL:

Determinar la prevalencia de las principales mutaciones asociadas a ictericia en recién nacidos a término de un hospital de tercer nivel.

OBJETIVOS ESPECIFICOS:

- Evaluar cual es la prevalencia de los principales polimorfismos asociados a la deficiencia de la enzima glucoroniltransferasa A1 (UGT1A1).
- Determinar cuál es la prevalencia de los principales polimorfismos asociados a la deficiencia de la enzima glucosa 6-Fosfato
- Encontrar la asociación de estas mutaciones con el riesgo de hiperbilirrubinemia.

METODOS

1. Se realizara un estudio prospectivo, transversal y observacional, el cual se llevara a cabo la toma de muestras durante los meses de Julio y Agosto para identificar la presencia de las mutaciones de la glucosa G6PD , enzima UGT1A1.
2. Se debe de identificar a las mujeres con gestación a término en el servicio de consulta externa del INPER, ó las mujeres que se encuentren hospitalizadas con los recién nacidos en su puerperio inmediato en los pisos de alojamiento conjunto y UCIREN III.
3. Otorgar la información completa acerca del protocolo de investigación los beneficios de la participación de los neonatos en este estudio, como por ejemplo (conocer mutaciones en las enzimas glucoroniltransferasa de sus hijos, la heredabilidad y las precauciones con el uso de algunos medicamentos de acuerdo a los resultados)
4. Firmar un consentimiento informado para aceptar la toma de muestras a los recién nacidos así como el uso de información de su expediente clínico.
5. Se tomaran los datos demográficos del expediente del recién nacido los cuales se muestra en el Apendice 1: Formato de recolección de datos.
6. Se tomara una muestra de sangre del talón por el método de capilaridad, la cual consiste en realizar una punción con lanceta en talón y llenar capilar con aproximadamente 0.1ml de sangre el cual será procesado en los gasómetros con marca Cobas b 221 que se encuentran en los servicio de UCIN y UCIREN del encuentra estandarizado y calibrados. La muestra será tomada a las 24 y 72h de vida considerando que los pacientes que nacen por cesárea permanecen 72h en el servicio y los de parto fisiológico solo 24h, regresan a las 72h para la toma de tamiz neonatal.

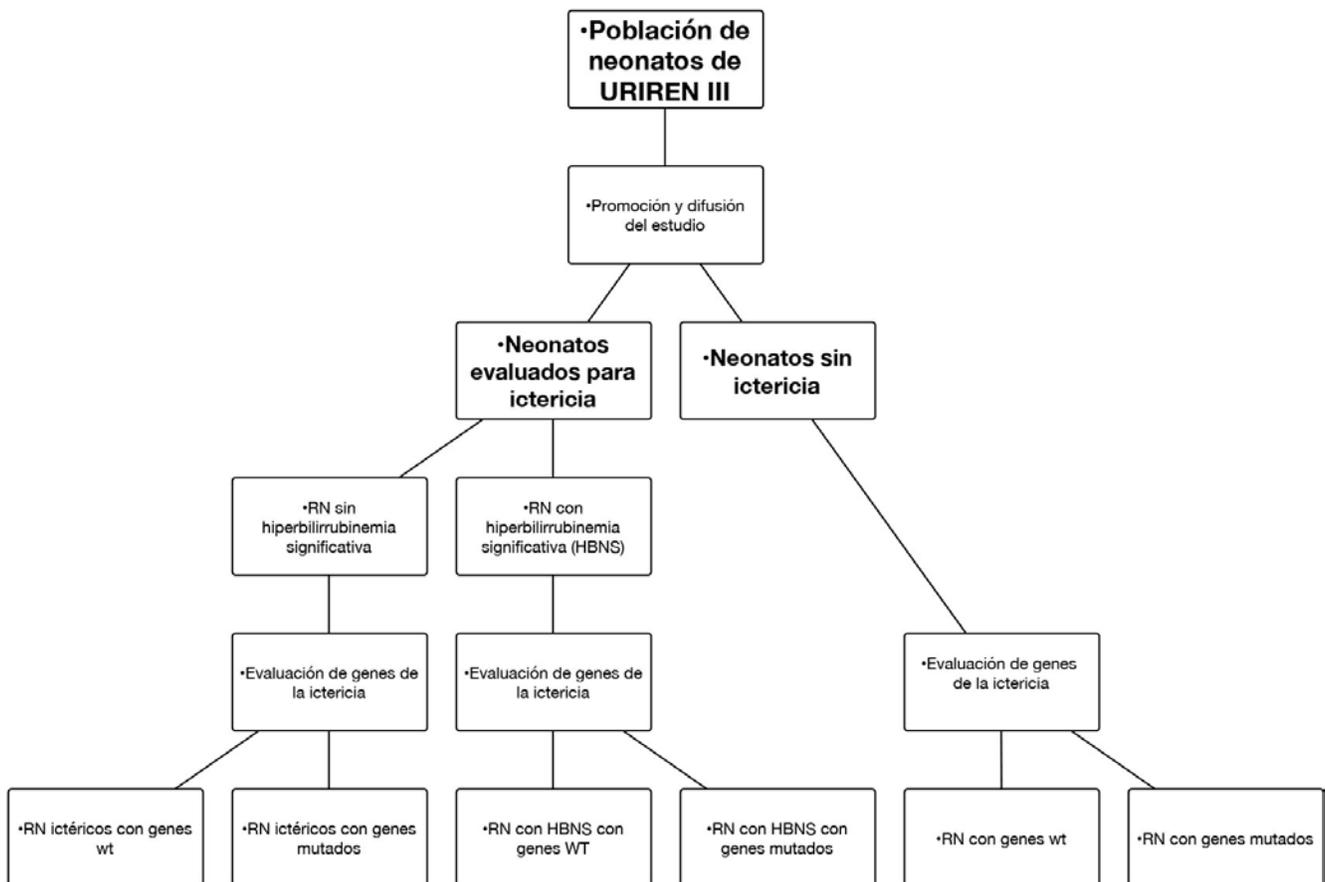
7. Se tomara una muestra mediante el raspado de la mucosa oral con un hisopo de Dacrón poliéster, obteniendo material celular de descamación para la extracción del DNA. Determinación de la concentración, pureza e integridad del DNA se realizara mediante espectrofotometría en el equipo ACTGene ASP-3700 con absorbancia a 260 nm se determinara la concentración, a 280nm y 230nm se determinara la concentración de proteína y sales contaminantes. La pureza se obtendrá a partir de la relación entre la absorbancia a 260 y 280 nm (A260/A280) cuyo valor debe oscilar entre 1.6 y 2.0. Si la relación es menor indicará contaminación con proteínas. Para conocer la integridad del DNA se verificara por medio de la separación y visualización de los ácidos nucleicos por electroforesis horizontal utilizando geles de agarosa al 2% con Midore Green Advanced DNA Stain.

8. Debido al gran número de polimorfismos asociados a las mutaciones de G6PD y enzima UGT1A1; se estableció una estrategia para el estudio molecular. Considerando los catorce polimorfismos reportados con mayor frecuencia en nuestro país para G6PD5-6. Para este reporte se seleccionó un primer bloque de cuatro polimorfismos: dos de origen africano (G202A y A376G) y dos de origen europeo (C563T y T968C), con mayor prevalencia nacional¹³⁻¹⁴. Para el procesamiento de los polimorfismos asociados a UGT1A1 se han documentado los 3 más frecuentes estudiados en la población (TA7) UGT1A1*28, (TA)8 (UGTA1A1*37 y los heterocigotos para UGT1A1 (TA6)

Se buscaran los siguientes **polimorfismos**:

GEN	Localización	Polimorfismo
G6PD	Xq28	G202A, A376G, C563T, G680A, T968C, C1159T
UGT1A1	2q37	6TA, 7TA, 8TA, G49C, T3279G, G211A, T674G, C686A, C1091T, T1456G, C1459T

Los resultados serán analizados en 2 grandes grupos los pacientes que desarrollan ictericia y los que no las presentan las muestras sanguíneas de determinación de bilirrubinas serán tomadas a todos los pacientes así como la secuenciación de ADN.



PLAN DE ANALISIS ESTADISTICO

Se realizara una estadística descriptiva de todas las variables de estudio y posteriormente se realizara una correlación usando tablas de contingencia de cada una de las variables correspondientes a factores de riesgo asociados el desarrollo de hiperbilirrubinemia obteniendo con estas la determinación de Chi cuadrada y para determinar la presencia de hiperbilirrubinemia asociada a otras variables.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes recién nacidos que hayan nacido en el Hospital de perinatología, se encuentren hospitalizados en los servicios de alojamiento conjunto y UCIREN III, del Instituto Nacional de perinatología.
- Edad gestacional de 34SDG- 42 SDG
- Contar con consentimiento informado para toma de muestra de raspado bucal y toma de bilirrubina capilar firmado por los padres.
- Nacionalidad mexicana determinado por la madre.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Pacientes que durante la realización del protocolo se nieguen a continuar en el o a la toma de alguna de las muestras requeridas para el análisis de datos.
- Extranjeros determinados por la nacionalidad de madre.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:

- Aquellos que no cuenten con consentimiento informado.
- Que no se cuente con el total de resultados para su interpretación.

TAMAÑO DE MUESTRA

UNIVERSO O POBLACIÓN:

Muestras biológicas de DNA obtenidas de células descamadas de mucosa oral de pacientes en la etapa neonatal con edad gestacional comprendida entre las 34 y 42 semanas de gestación calculada por el método de Capurro.

ESTIMACIÓN DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA:

Considerando los siguientes supuestos: error del 4 %, con nivel de confianza del 95 % y aproximadamente 1000 neonatos que ingresa al alojamiento conjunto o a UCIREN III en un periodo definido, se estima un tamaño muestral de 375 recién nacidos en más de 1000 neonatos, más pérdida aproximada de casos menor al 7 %, en total 400 recién nacidos.

CÁLCULO DEL TAMAÑO DE UNA MUESTRA

ERROR 4.0%
 TAMAÑO POBLACIÓN 1,000
 NIVEL DE CONFIANZA 95%

TAMAÑO DE LA MUESTRA = 173

$$\frac{N * (\alpha_c * 0,5)^2}{1 + (e^2 * (N - 1))}$$

		Precisión					
		1%	2.0%	2.5%	3.0%	3.5%	4.0%
N	10000	4,899	1,936	1,332	964	727	566
	11000	5,128	1,971	1,348	973	732	569
	12000	5,335	2,001	1,362	980	736	572
	13000	5,524	2,027	1,374	986	739	574
	14000	5,696	2,050	1,385	992	742	576
	15000	5,855	2,070	1,394	996	745	577
	20000	6,488	2,144	1,427	1,013	754	583
	25000	6,939	2,191	1,448	1,023	760	586
	30000	7,275	2,223	1,462	1,030	764	588
	35000	7,536	2,247	1,472	1,036	767	590
	40000	7,744	2,265	1,480	1,039	769	591
	45000	7,915	2,279	1,486	1,042	771	592
	50000	8,056	2,291	1,491	1,045	772	593
	100000	8,762	2,345	1,513	1,056	778	597
	150000	9,026	2,363	1,521	1,060	780	598
	200000	9,164	2,372	1,525	1,061	781	598
250000	9,248	2,378	1,527	1,063	782	599	
300000	9,306	2,382	1,529	1,063	782	599	

DESCRIPCION DE VARIABLES

VARIABLES INDEPENDIENTES:

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICION
EDAD	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo	Se tomara este dato de la historia clínica.	Cuantitativa o Discreta	En días
GENERO	Propiedad según la cual pueden clasificarse los organismos de acuerdo con sus funciones reproductivas.	Se tomara este dato de la información concentrada en el expediente clínico	Cualitativa	Nominal
EDAD GESTACIONAL	El período de tiempo comprendido entre la concepción y el nacimiento.	Se tomara la anotada en el expediente clínico medida por Capurro o Fecha de última menstruación.	cuantitativa	semanas
VIA DE NACIMIENTO	Método por el cual es obtenido el producto de la gestación	Determinada por el médico: Parto, Cesárea, Fórceps	Cualitativa	Nominal
PESO AL NACIMIENTO	Cantidad en gramos peso al nacimiento	Se toma el peso del expediente al nacimiento	Cuantitativa	En gramos

VARIABLES DEPENDIENTES

	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICION
ICTERICIA	La Ictericia es la coloración amarilla de la piel, escleras y mucosas debida a un incremento de la bilirrubina	Se realizara l medición con la técnica de kramer.	CUALITATIVA	Estadios de Kramer I,II,III y IV
HIPERBILIRRUBINEMIA	Acumulación de bilirrubina en sangre mayor a 5mgdl en neonatos.	Medición a través de técnica capilar procesada en gasómetro.	CUANTITATIVA	Medición en Milimol
POLIMORFISMOS	variación en la secuencia en lugar determinado de un gen.	Véase cuadro-3	CUALITATIVA	Expresión del polimorfismo

Cuadro-3 Polimorfismos identificados asociados a hiperbilirrubinemia severa

GEN	Localización	Polimorfismo
G6PD	Xq28	G202A, A376G, C563T, G680A, T968C, C1159T
UGT1A1	2q37	6TA, 7TA, 8TA, G49C, T3279G, G211A, T674G, C686A, C1091T, T1456G, C1459T

RESULTADOS:

Se cuentan hasta el momento con un total de 24 neonatos del total de la muestra que se requiere las características demográficas con las que se describen en el cuadro 1 encontrando que contamos con pacientes.

Resultados	
Total de pacientes:	24
Promedio de edad gestacional	37.2 (34-42SDG)
Peso al nacimiento	2700grs (1900-3800grs)
Sexo:	Femenino: 14 (58%) Masculino: 10 (41.6%)
Vía nacimiento:	Cesárea: 13 (54.1%) Parto: 9 (37.5%) Fórceps: 2 (8.3%)

En estos momentos se cuenta solo con la secuenciación y datos de 24 pacientes. A las muestras tomadas solo se ha realizado los polimorfismos y mutaciones asociadas del gen de la glucosa 6PD. La variante de la deficiencia de GPD6 G202A encontrada en estas 2 el cual corresponde al 8.3% de los pacientes. El resto de los pacientes no muestran alteraciones en este gen, el cual corresponde al 91.6% sin presentar mutaciones.

En la evolución neonatal, de los 24 casos tomados hasta el momento la primera evaluación realizada a las 24h de vida de los pacientes solo 8 pacientes (33%) presentaron ictericia, el resto 16 pacientes (66%) sin presentar ictericia de los cuales 5 estadio I y 3 estadio II, El promedio de bilirrubina total capilar en las primeras 24h fue de $4.2\text{mgdl} \pm 1.2$ para el grupo con ictericia, y para el grupo sin ictericia $3.9\text{mg/dl} \pm 1.3$ sin requerir manejo de fototerapia en las primeras 24h en ninguno de los casos. La segunda evaluación realizada a las 72h 19 pacientes presentaron ictericia (79.1%) y solo 5 pacientes 20.8% sin ictericia, fue evaluada clínicamente con la técnica de kramer de los cuales 3 estadio II, 13 estadio III, 2 estadio IV. A las 72h el promedio de bilirrubina en el grupo control fue de $12.2 \pm 4.4 \text{ mg/dL}$, en el grupo sin ictericia el promedio de bilirrubina total capilar es de $11.6 \pm 3.3 \text{ mg/dL}$ solo 2 pacientes requirieron fototerapia a las 72h de vida los, uno de ellos fue el que presento la mutación para G6PD.

DISCUSIÓN

Los alelos de origen ancestral africano, son predominantes en los resultados observados, G202A, el cual se reportó en los 2 pacientes con los que contamos. En nuestro medio se han identificado alrededor de 14 variantes genotípicas para la G6PD16-17, los datos que presentamos no difieren significativamente de los reportes nacionales donde se tiene documentado el origen africano de las variantes alélicas de la G6PD con elevada prevalencia. En el estudio de González y colaboradores la variante B o mediterránea de la G6PD, se reportó en neonatos originarios del Noreste de la República Mexicana, y la variante A- de origen africano, provenientes de la región del golfo de México¹⁰.

La presencia de ictericia fue observada en su mayoría a las 72h lo cual es esperado debido a que la mayoría de los pacientes son recién nacidos a término los cuales presentan su pico máximo a las 72h. La presencia de hiperbilirrubinemia en una de las paciente que presento la mutación nos habla de asociación con severidad en la hiperbilirrubinemia sin embargo por el momento debido al escaso número de pacientes no podemos evaluar esta asociación.

Hasta el momento no se cuenta con los resultados de la secuenciación de estos pacientes para la prueba de enzima UGT1A1 y sus polimorfismos nos encontramos pendientes de presentar estos resultados. Se pretende terminar la recolección de muestras en las siguientes 6 semanas para terminar el tamaño de muestra y poder realizar el análisis de variables y determinar la prevalencia de estas mutaciones y la asociación con hiperbilirrubinemia.

CONCLUSIÓN

La prevalencia de la mutación para la glucosa G6PD en los recién nacidos a término del Instituto Nacional de Perinatología se reporta en un 8.3% de los cuales la variante encontrada es el polimorfismo G202A. La presencia de asociación en la hiperbilirrubinemia correlacionada con la presencia de esta mutación aún no pude determinar debido al escaso número de muestras positivas.

Pendiente los resultados al concluir el número de muestras por recolectar.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

N°	TAREA	ACTIVIDADES	ENE	FEB	MAR	ABR	MAY	JUN	JUL	AGO	SEP
1	Recolección Información bibliográfica	Revisar en buscadores PUBMED, OVID el tema hiperbilirrubinemia y mutaciones genéticas asociadas	x	x							
2	Escritura del protocolo	Descripción método			x	x					
3	Estandarización método secuenciación DNA						x				
3	Promoción del protocolo y solicitar autorización en los servicios a realizarse	Acudir a consulta externa de Ginecología informar protocolo						x			
4	Toma de muestras y recolección de datos	Tomar muestra de raspado bucal Realizar PCR de las muestras tomadas Toma muestra de bilirrubina capilar							x	x	
5	Base de datos	Recolección base datos del patient							x	x	
6	Interpretación de resultados y conclusiones										x

BIBLIOGRAFIA

1. Burgos, A.E., et al., Readmission for neonatal jaundice in California, 1991-2000: trends and implications. *Pediatrics*, 2008. 121(4): p. e864-9.
2. Robertson, W.O., Personal reflections on the AAP practice parameter on management of hyperbilirubinemia in the healthy term newborn. *Pediatr Rev*, 1998. 19(3): p. 75-7.
3. Newman, T.B., et al., Laboratory evaluation of jaundice in newborns. Frequency, cost, and yield. *Am J Dis Child*, 1990. 144(3): p. 364-8.
4. Bhutani, V.K., et al., Predischarge screening for severe neonatal hyperbilirubinemia identifies infants who need phototherapy. *J Pediatr*, 2013. 162(3): p. 477-482 e1.
5. Maisels, M.J., et al., Endogenous production of carbon monoxide in normal and erythroblastotic newborn infants. *J Clin Invest*, 1971. 50(1): p. 1-8.
6. Kaplan, M., et al., Imbalance between production and conjugation of bilirubin: a fundamental concept in the mechanism of neonatal jaundice. *Pediatrics*, 2002. 110(4): p. e47.
7. Keren, R., et al., A comparison of alternative risk-assessment strategies for predicting significant neonatal hyperbilirubinemia in term and near-term infants. *Pediatrics*, 2008. 121(1): p. e170-9.
8. Wang FL, Boo NY, Ainoon O, Wong MK. Comparison of detection of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency using fluorescent spot test, enzyme assay and molecular method for prediction of severe neonatal hyperbilirubinaemia. *Singapore Med J* 2009;50:62-7.
9. Nkhoma ET, Poole C, Vannappagari V, Hall SA, Beutler E. The global prevalence of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: a systematic review and meta-analysis. *Blood Cells Mol Dis* 2009;42:267-78.
10. Beutler E. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: a historical perspective. *Blood* 2008;111:16-24..
11. Watchko, J.F., M.J. Daood, and M. Biniwale, Understanding neonatal hyperbilirubinaemia in the era of genomics. *Semin Neonatol*, 2002. 7(2): p. 143-52.
12. Rossi, F., et al., [Inherited disorders of bilirubin metabolism]. *Minerva Pediatr*, 2005. 57(2): p. 53-63.
13. Huang, C.S., et al., Genetic factors related to unconjugated hyperbilirubinemia amongst adults. *Pharmacogenet Genomics*, 2005. 15(1): p. 43-50.
14. Huang, M.J., et al., Risk factors for severe hyperbilirubinemia in neonates. *Pediatr Res*, 2004. 56(5): p. 682-9.
15. Strassburg, C.P., Pharmacogenetics of Gilbert's syndrome. *Pharmacogenomics*, 2008. 9(6): p. 703-15.
16. Perera, M.A., F. Innocenti, and M.J. Ratain, Pharmacogenetic testing for uridine diphosphate glucuronosyltransferase 1A1 polymorphisms: are we there yet? *Pharmacotherapy*, 2008. 28(6): p. 755-68.
17. Lankisch, T.O., et al., Gilbert's syndrome and hyperbilirubinemia in protease inhibitor therapy--an extended haplotype of genetic variants increases risk in indinavir treatment. *J Hepatol*, 2009. 50(5): p. 1010-8.
18. Zhang, D., et al., Characterization of the UDP glucuronosyltransferase activity of human liver microsomes genotyped for the UGT1A1*28 polymorphism. *Drug Metab Dispos*, 2007. 35(12): p. 2270-80.
19. Van de Steeg, E., et al., Complete OATP1B1 and OATP1B3 deficiency causes human Rotor syndrome by interrupting conjugated bilirubin reuptake into the liver. *J Clin Invest*, 2012. 122(2): p. 519-28.
20. Cui, Y., et al., Hepatic uptake of bilirubin and its conjugates by the human organic anion transporter SLC21A6. *J Biol Chem*, 2001. 276(13): p. 9626-30.

ANEXOS:

CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

“PREVALENCIA DE LAS MUTACIONES DE GLUCOSA-6-FOSFATO-DESHIDROGENASA (G6PD), LA ENZIMA URIDINADIFOSFATO GLUCORONOSILTRAFERASA UGT1A1 Y ASOCIACIÓN CON HIPERBILIRRUBINEMIA EN RECIÉN NACIDOS A TÉRMINO”

Propósito y procedimientos:

Por medio de esta página se me comunica que de la realización del protocolo de investigación que lleva por título “PREVALENCIA DE LAS MUTACIONES DE GLUCOSA-6-FOSFATO-DESHIDROGENASA(G6PD), LA ENZIMA URIDINADIFOSFATO GLUCORONOSILTRAFERASA (UGT1A1) Y ASOCIACIÓN CON HIPERBILIRRUBINEMIA EN RECIÉN NACIDOS A TÉRMINO”. En este estudio el propósito de la investigación es detectar las mutaciones que presentan en sus genes los recién nacidos mexicanos que los pueden predisponer a incremento en la coloración amarilla de la piel (ictericia o hiperbilirrubinemia) lo cual es el origen de algunas enfermedades como síndrome de Gilbert o Cligler Najjar. Este proyecto está siendo realizado por la Dra. Blanca Jessica Arteaga Delgado Residente del 2o año de la Subespecialidad de Neonatología del Instituto Nacional de Perinatología, bajo la supervisión del Dr. Héctor Baptista Hematólogo-Pediatra y Jefe del Servicio de Investigación del Instituto Nacional de Perinatología (IMPER).

- La participación consiste en la toma de información del expediente clínico que se realiza al recién nacido al ingresar al Servicio de Alojamiento Conjunto o Unidad de Cuidados Intermedios del Recién Nacido III.
- La información obtenida del expediente clínico será usada de manera confidencial utilizando como identificador un número asignado por el investigador.
- La información incluida puede ser por ejemplo: edad y sexo, raza, niveles de bilirrubina en sangre, entre otras.
- Posterior a contar con la información del paciente será tomada una muestra de la mucosa oral con un cepillo de finas cerdas lo cual no provocará daño o lesión en la zona, este instrumento es estéril utilizado únicamente para la toma de muestra de cada paciente.
- Se tomara muestra de sangre por técnica de capilaridad del talón del recién para determinación de bilirrubinas a las 24 y 72h de vida
- Las muestras tomadas serán analizadas por el servicio de Hematología del Intituto para leer las mutaciones en sus genes correspondientes.
- El proceso de las muestras es un procedimiento que conlleva tiempo por lo que para obtener resultados se esperara de 1 a 2 semanas.
- Los resultados se le podrán ser otorgados si así lo desea.

Riesgos del estudio:

- No hay ningún riesgo físico asociado con la toma de muestra, ni durante los procesos de la investigación.

Beneficios del estudio:

Como resultado de su participación se podrá otorgar una copia completa del informe y además tendrá la oportunidad de discutir alguna duda de los resultados con el investigador. No hay compensación monetaria por la participación en este estudio.

La participación voluntaria

Se me ha comunicado que mi participación en el estudio es completamente voluntaria y que tengo el derecho de retirar mi consentimiento en cualquier punto antes que el informe esté finalizado, sin ningún tipo de penalización. Lo mismo se aplica por mi negativa inicial a la participación en este proyecto.

Preguntas e información:

Se me ha comunicado que si tengo cualquier pregunta acerca de mi consentimiento o acerca del estudio puedo comunicarme con:

DATOS DEL INVESTIGADOR:

Dra. Blanca Jessica Arteaga Delgado

(Residente de 2o año de la Especialidad de Neonatología)

Dirección: Instituto Nacional de Perinatología. Montes Urales 800, colonia Lomas de Virreyes

E-mail: blanquis85@gmail.com

Teléfono: 5523976507

Nombre del Asesor: Dr. Héctor Baptista González

Dirección: Instituto Nacional de Perinatología. Montes Urales 800, colonia Lomas de Virreyes

Teléfono: Tel 55209900 ext 160

E-mail:baptistagh@gmail.com

He leído el consentimiento y he oído las explicaciones orales del investigador. Mis preguntas concernientes al estudio han sido respondidas satisfactoriamente.

Como prueba de consentimiento voluntario para participar en este estudio, firmo a continuación.

.....
Firma del participante y fecha

.....
Firma del investigador y fecha

FORMATO DE RECOLECCIÓN DE DATOS:

PREVALENCIA DE LAS MUTACIONES DE GLUCOSA-6-FOSFATO-DESHIDROGENASA (G6PD), LA ENZIMA URIDINADIFOSFATO GLUCORONOSILTRANSFERASA UGT1A1 Y ASOCIACIÓN CON HIPERBILIRRUBINEMIA EN RECIÉN NACIDOS A TÉRMINO

Nombre/Numero							
Fecha de nacimiento							
Sexo:							
Peso al nacer							
Edad gestacional:							
Grupo sanguíneo							

Ictericia 1er día	Ictericia 72h	Bilis totales 24h	Bilis total 72h	Requirió fototerapia	Dias de fototerapia

Reporte de mutaciones					
G6PD					
UGT1A1					