



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

PEDIATRÍA

TÍTULO DE TESIS:

**TAMIZ NEONATAL AMPLIADO APLICACIÓN A LA POBLACIÓN DEL
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA EN UNA UNIDAD DE
CUIDADOS NEONATALES**

PRESENTA

DRA. MARILÚ ESTEFANÍA BOLÍVAR QUIÑONES

TUTORA DE TESIS:

DRA. ESTHER LIEBERMAN HERNÁNDEZ

ASESORES METODOLÓGICOS

**DRA. PATRICIA CRAVIOTO QUINTANA
FIS. MAT. FERNANDO GALVÁN CASTILLO**



CIUDAD DE MÉXICO 2023



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.

TITULO DE TESIS:

**TAMIZ NEONATAL AMPLIADO APLICACIÓN A LA POBLACIÓN DEL INSTITUTO
NACIONAL DE PEDIATRÍA EN UNA UNIDAD DE CUIDADOS NEONATALES**

**DR. LUIS XOCHIHUA DIAZ
PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA**

**DR. GABRIEL GUTIERREZ MORALES
ENCARGADO DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO**

**DRA. ESTHER LIEBERMAN HERNÁNDEZ
TUTORA DE TESIS**

**DRA. PATRICIA CRAVIOTO QUINTANA
ASESORA METODOLÓGICO**

**FIS. MAT. FERNANDO GALVAN CASTILLO
ASESOR METODOLÓGICO**

ÍNDICE

-
1. Resumen
 2. Antecedentes
 3. Planteamiento del Problema
 4. Justificación
 3. Objetivo General y Específico
 4. Material y Métodos
 5. Resultados
 6. Discusión
 7. Conclusión
 8. Bibliografía
 9. Anexos

Resumen del protocolo para el Comité de Enseñanza.

| Componentes de la tesis. | Descripción |
|--------------------------|-------------|
|--------------------------|-------------|

| | |
|---------------------------------------|---|
| Título de tesis | Tamiz neonatal ampliado aplicación a la población del Instituto Nacional de Pediatría en una Unidad de Cuidados Neonatales. |
| Autor y Tutor | Dra. Marilú Estefanía Bolívar Quiñones Tutora de Tesis: Dra. Esther Lieberman Hernández |
| Introducción | Los errores innatos del metabolismo (EIM), son un grupo de enfermedades caracterizadas por su baja incidencia y por su forma de presentación. La aplicación del tamiz neonatal ampliado ha permitido la detección temprana de recién nacidos afectados previniendo así las complicaciones de estas enfermedades las cuales generarían mayor costo en salud pública. |
| Justificación | En México existe poca información sobre la incidencia de los EIM dada la falta de relevancia del escrutinio de estos padecimientos en los profesionales de la salud es por esto que se debe de crear conciencia de la importancia del tamiz neonatal. |
| Planteamiento del problema | El tamiz neonatal ampliado es una herramienta fundamental para la detección oportuna de los EIM y así evitar sus complicaciones las cuales en la mayoría de los casos son irreversibles. |
| Objetivo general y específicos | Conocer la aplicación del Tamiz neonatal ampliado en una Unidad de Cuidados neonatales en un hospital pediátrico federal de tercer nivel de atención para realizar una detección oportuna, diagnóstico, tratamiento de EIM en la población pediátrica. |
| Tipo de estudio | Observacional, Retrospectivo, Transversal y Descriptivo. |
| Criterios de selección | Recién Nacidos |
| Análisis estadístico | Se recabará la información de Expedientes Clínicos de todos los recién nacidos a los cuales se les realizó la prueba de Tamiz Neonatal en el INP de enero 2018 a septiembre 2021. |

Antecedentes

Los errores innatos del metabolismo (EIM), son considerados dentro del grupo de las enfermedades caracterizadas por su baja incidencia y por su forma de presentación. En ocasiones pueden manifestarse en el período neonatal. Los adelantos en su conocimiento y el disponer de métodos diagnósticos bioquímicos más precisos han permitido el diagnóstico oportuno de EIM que tiempo atrás pasaban absolutamente desapercibidos al nacimiento. Existen más de 300 EIM, todos monogénicos, causados por la deficiencia de una enzima funcional, un transportador de membrana, receptor o cofactor específico. El bloqueo de la ruta metabólica provoca la acumulación de los sustratos sin degradar o la deficiencia de los productos finales, anomalías que originan distintos mecanismos fisiopatológicos.[4] Para su identificación de manera oportuna, se creó una prueba denominada tamiz neonatal la cual es un conjunto de pruebas de laboratorio que se utiliza para la detección temprana de estas enfermedades en recién nacidos afectados pero sin haber presentado aún evidencia de la enfermedad en el período neonatal, y así evitar un diagnóstico tardío y progresión de la enfermedad.

El escrutinio de estas enfermedades inició con el estudio de la Alcaptonuria por Archibald Garrod en 1902, quien señaló la posibilidad de la herencia de defectos químicos específicos en el metabolismo. Siendo la Fenilcetonuria, padecimiento descrito en 1934, la primera enfermedad que se buscó identificar en forma temprana durante la infancia, inicialmente a través de pruebas de tamizaje de la orina, utilizando cloruro férrico. En 1961, el Dr. Robert Guthrie desarrolló la prueba de tamiz mediante la recolección de gotas de sangre en papel filtro para la detección de fenilcetonuria. La prueba se basa en un ensayo de inhibición bacteriana, utilizando un antimetabolito análogo de la fenilalanina. Posteriormente, el mismo principio fue empleado para identificar otras anomalías del metabolismo de histidina y otros aminoácidos como: metionina, lecitina, tirosina. En el año de 1963, Guthrie y Susi reportaron los resultados del diagnóstico de errores innatos del metabolismo en la etapa perinatal con el uso de un método rápido, que se podría utilizar como prueba de escrutinio. A raíz de estos hallazgos, tomó interés la implementación de las pruebas de tamizaje neonatal.

La prueba de tamiz neonatal se inició en los Estados Unidos de Norteamérica ese mismo año. En México, el tamiz neonatal para enfermedades metabólicas se realizó por primera vez en 1973 por Velázquez et al. Inicialmente estaba dirigido para la detección neonatal de Fenilcetonuria, Galactosemia, Enfermedad de orina de jarabe de arce, Homocistinuria y Tirosinemia. Este programa fue cancelado en 1977, a pesar de que se demostró su factibilidad y de que tuvo como resultado el descubrimiento y tratamiento oportuno de estos padecimientos en neonatos afectados. (Barba EJR. Tamiz neonatal)

En 1988 se emitió la primera norma técnica que estableció la obligatoriedad para realizar el tamizaje neonatal en todas las instituciones que atienden a recién nacidos. En 1995 dicha norma se transformó en la Norma Oficial Mexicana NOM-007-SSA2-1993 para la atención de la mujer durante el embarazo, parto y puerperio y del recién nacido; en ambas normas sólo se enunció como obligatoria la detección del hipotiroidismo congénito, a lo que se le denominó "tamiz neonatal básico". [3] (Trigo-Madrid, 2014).

El término “tamiz neonatal ampliado” se refiere a aquel que detecta otras enfermedades adicionales al hipotiroidismo congénito, especialmente aquellos EIM que pueden producir manifestaciones tales como: crisis agudas en el metabolismo intermediario en las primeras semanas o meses de vida (i.e. desequilibrio hidroelectrolítico en la variedad perdedor de sal de la hiperplasia suprarrenal congénita), cuadros sépticos o similares al Síndrome de Reye (i.e.enfermedad de orina de jarabe de arce), trastornos del ciclo de la urea, acidemias orgánicas como la propiónica, metilmalónica, isovalérica) trastornos neuromusculares, cardíacos o muerte súbita (trastorno de la carnitina y de la B-oxidación de ácidos grasos), errores innatos de la inmunidad (defectos de la adenosina deaminasa o de la biotinidasa), síndromes colestásicos (galactosemia), o problemas pulmonares y digestivos (fibrosis quística). Aunque individualmente estos padecimientos son poco frecuentes, en conjunto no lo son; aproximadamente uno de cada mil recién nacidos presenta uno de ellos. [1]

El 24 de junio de 2014 se emitió una nueva norma mexicana para la prevención y control de los defectos al nacimiento, en ella se establece como obligatorio el tamiz neonatal ampliado para la detección de errores innatos del metabolismo.[3] (Trigo-Madrid, 2014).

El tamiz neonatal se divide en tres fases de atención preanalítica y postanalítica. La fase pre analítica es responsabilidad del personal de salud de las unidades médicas en las entidades federativas; comprende desde la toma de muestra, hasta el envío al laboratorio para su procesamiento. Cada uno de los pasos intermedios de esta fase es de gran relevancia para conseguir un resultado oportuno que permita la identificación de sospechosos. La toma de muestra se debe llevar a cabo entre el tercer y quinto día de nacimiento. El tiempo promedio de este indicador ha mejorado en los últimos años y actualmente es de 5.1 días. La calidad de la muestra es fundamental para el adecuado proceso; sin embargo, es aceptable tener como máximo 1% de muestras inadecuadas, de 2012 a la fecha este porcentaje ha disminuido gradualmente hasta alcanzar 0.3% durante el primer semestre de 2018.(García-Flores EP, 2018).

Se realiza con gotas de sangre fresca capilar, usualmente obtenidas del talón cuando los recién nacidos tienen entre cuatro y siete días de vida extrauterina. Se colocan de tres a cuatro gotas de esta sangre sobre un papel filtro (SM905) específico (tarjeta de Guthrie), que a su vez se pone en un medio de cultivo especial que contiene Bacillus subtilis, y se deja secar al medio ambiente. Se obtiene un disco de 3 mm de diámetro de la mancha de sangre. [2]

La fase analítica es responsabilidad del laboratorio que efectúa el análisis de las muestras de sangre seca colectadas en papel filtro, inicia con la llegada de muestras y termina con la emisión de los resultados.

Y por último la fase postanalítica inicia con la búsqueda de los recién nacidos sospechosos notificados por el laboratorio, para realizar la toma y el procesamiento de pruebas confirmatorias, la emisión de resultados y termina con el inicio del tratamiento y seguimiento de los enfermos.

Epidemiología y estadística

Dada la singularidad de los errores innatos del metabolismo y ya que en su gran mayoría el diagnóstico no se realiza de manera oportuna, existe poca información epidemiológica acerca de la incidencia de estas enfermedades. En un estudio reciente realizado por el Instituto Nacional de Pediatría para dar a conocer los avances del Tamiz Neonatal en base a registros de la Secretaría de Salud del 2012 a junio de 2018 donde reportan más de 5.7 millones de recién nacidos para hipotiroidismo congénito, 5.4 millones para Hiperplasia suprarrenal congénita y Fenilcetonuria, 5.2 millones para Galactosemia, así como 1.7 millones y 1.2 millones para fibrosis quística y deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa, respectivamente.[5] García-Flores EP, et al. En un estudio realizado en el Líbano sobre el costo-beneficio de la aplicación del cribado neonatal en su población se argumenta que los costos directos e indirectos que se ahorran mediante la detección temprana de estos trastornos son lo suficientemente importantes como para justificar el cribado universal, es decir que el beneficio es mayor a largo plazo si se detecta de manera temprana.[18]

Fisiopatología

Los EIM se deben clasificar como enfermedades raras debido a su baja prevalencia en la población. Según la OMS, una enfermedad rara tiene una prevalencia de menos de 5 individuos en 10,000 habitantes. Los EIM son padecimientos de origen genético, monogénico, la mayoría tienen un mecanismo de herencia autosómico recesivo y solo algunos EIM su mecanismo está ligado al X. La fisiopatología de cada padecimiento está relacionada con la vía metabólica involucrada, el tipo de sustrato acumulado, su tamaño y composición química así como el producto faltante o disminuido en su concentración precisamente por la deficiencia o ausencia de la enzima en cuestión.[18]. El fenotipo bioquímico y clínico resultante será la sumatoria de todos estos factores.

A continuación se mencionan características de algunos de los padecimientos que son analizados en el tamiz neonatal.

Hipotiroidismo Congénito

El hipotiroidismo congénito (HC) es una patología que resulta del déficit de hormonas tiroideas (HT) causado por alteraciones en el desarrollo de la glándula. La importancia de diagnosticar el HC radica en que es una causa prevenible de retraso mental si se inicia tratamiento antes de la segunda semana de vida extrauterina. Noventa y cinco por ciento de los recién nacidos con HC son asintomáticos o pueden presentar síntomas muy sutiles como fontanela posterior abierta (0.5cm), por lo que es esencial realizar el tamiz neonatal con TSH con el fin de identificarlos y tratarlo en forma oportuna. Si el diagnóstico se retrasa, el RN desarrollará en forma progresiva hipotonía, succión débil, hipotermia, ictericia persistente (más de dos semanas), piel seca, hernia umbilical, llanto ronco. El retraso en el neurodesarrollo en general, es irreversible, como consecuencia a la demora en el inicio de la levotiroxina mayor de 15 días.[14]

El diagnóstico de HC comprende dos etapas, en la primera se hace una prueba de tamizaje que identificará al RN sospechoso y la segunda es la determinación sérica confirmatoria de TSH y T4 total o libre. El Tamizaje neonatal que se realiza en sangre de talón utilizando papel filtro, lo ideal sería entre el día 2-5 de vida extrauterina. La medición de TSH se obtiene a través de un ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) o por fluoroinmunoensayo (DELFA), en ambos se considera positivo si es mayor o igual a 10 $\mu\text{U}/\text{mL}$. Si se utiliza un ensayo por enzimoimmunoanálisis (EIA), este punto de corte se eleva a 20 $\mu\text{U}/\text{mL}$, el cual identificará el caso sospechoso. En el caso de falta de tamizaje dentro de las primeras dos semanas de vida debe realizarse el perfil tiroideo completo. Particularmente en México el tamizaje neonatal se hace con ELISA y el punto de corte debe ser mayor o igual a 10 $\mu\text{U}/\text{mL}$ para considerarlo positivo. En el caso de los prematuros, el tamiz debe repetirse a las dos semanas de vida extrauterina o a las 36 semanas de edad gestacional corregida en caso de los prematuros extremos y en RN de muy bajo peso al nacer. Debe considerarse también que para esta prueba existe otro falso negativo como en el caso de RN con hipotiroidismo central. En algunos países como Japón, este problema se ha solucionado determinando al mismo tiempo la TSH y la T4 libre en la gota de sangre seca en papel.[14]

Hiperplasia suprarrenal congénita

La insuficiencia suprarrenal es la incapacidad en la formación o síntesis de cortisol, aldosterona o testosterona. Engloba un grupo de siete enfermedades monogénicas autosómicas recesivas causadas por variantes patogénicas en los genes que codifican las vías enzimáticas de la biosíntesis de cortisol: 21-hidroxilasa (21OH), 11 β -hidroxilasa (11 β OH), 17 α -hidroxilasa (17 α OH, también conocida como 17, 20-liasa), 3 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2 (3 β HSD2), proteína reguladora de la esteroidogénesis aguda (StAR, por sus siglas en inglés), enzima de escisión de la cadena lateral del colesterol P450 (SCC) y oxidoreductasa P450 (POR). El defecto común de todos estos trastornos es la disfunción de la síntesis de cortisol, que provoca hipersecreción de hormona liberadora de corticotropina (CRH) y hormona adrenocorticotropa (ACTH) consecuentemente hiperplasia de las glándulas suprarrenales. [16]

Se han descrito formas severas (clásicas) y leves (no clásicas) según el grado de afección de la enzima involucrada. Formas clásicas, con déficit enzimático absoluto se manifiestan en la etapa neonatal; las formas no clásicas con deficiencias enzimáticas parciales casi siempre son de manifestación tardía (infancia, adolescencia o adultez), o incluso permanecen asintomáticas (formas crípticas).

Más de 95% de los casos de hiperplasia suprarrenal congénita son producidos por una deficiencia de 21OH, caracterizada por menor producción de cortisol y aldosterona y exceso de andrógenos.[16]

La incidencia de hiperplasia suprarrenal congénita clásica varía entre 1:10,000 a 1:20,000 recién nacidos y la forma perdedora de sal tiene una incidencia de 1:13,000 y ocurre en el 75% de los casos de hiperplasia suprarrenal congénita. La frecuencia de la forma virilizante simple es cerca de 1:40,000 recién nacidos y sucede en el 25% de los casos. En México, el IMSS a nivel nacional reporta una incidencia de 1: 8,743.

Los programas de tamiz neonatal tienen como objetivo la identificación presintomática y el tratamiento temprano de los defectos metabólicos congénitos tratables, para reducir la morbilidad y mortalidad y las posibles discapacidades asociadas con esas enfermedades. Sin

embargo, el tamiz neonatal para esta enfermedad es complejo y tiene importantes dificultades, entre ellas la baja especificidad de los métodos analíticos inmunológicos que cuantifican la 17aOHP y que pueden tener una reacción cruzada con los esteroides.

La 17aOHP puede elevarse por el estrés secundario a cualquier enfermedad, sobre todo en los recién nacidos prematuros

El tamiz neonatal para hiperplasia suprarrenal congénita se realiza a nivel nacional desde 2011, de conformidad con lo establecido en el artículo 61 de la Ley General de Salud.[17]

Los resultados de diferentes programas de tamizaje en el mundo, demuestran que la Hiperplasia Suprarrenal Congénita (HSC) es relativamente común. En la mayoría de las poblaciones la deficiencia de 21-hidroxilasa se detecta en aproximadamente 1 en 16,000 nacimientos. La prevalencia en Estados Unidos es de 1:15,500, afroamericanos es de 1:42,000. En Cuba se reporta una incidencia 1:15,931. En Brasil la incidencia reportada es variable, de 1:10,300. En México, el IMSS a nivel nacional reporta una incidencia de 1:8,743. En los últimos años el pronóstico de la HSC ha mejorado sustancialmente, se evitará la muerte por crisis adrenal en aquellos pacientes detectados en forma temprana y los mismos tendrán una asignación correcta de sexo, lo que permitirá una integración social temprana acorde al sexo establecido y los familiares podrán recibir orientación genética adecuada. [17]

Defectos del metabolismo de aminoácidos y ácidos orgánicos

Se debe a un error del metabolismo caracterizado por la ausencia o disminución significativa de las enzimas específicas que rompen las cadenas de aminoácidos o que son necesarias para la conversión de grasa en energía. Existen procedimientos convencionales para la cuantificación mediante espectrometría de masa en tándem y también se han desarrollado nuevas técnicas, como la electroforesis capilar. Deficiencia de alfa-1-antitripsina Alteración frecuente, poco diagnosticada cuya frecuencia se ha calculado aproximadamente en 1 por cada 5,000 caucásicos norteamericanos, y en 1 por 500 en población europea, presentándose con enfermedad hepática y enfisema temprano. El diagnóstico puede hacerse mediante fenotipificación del ADN.[2]

Fenilcetonuria

El defecto primario en la Fenilcetonuria es la ausencia o deficiencia de la enzima hidroxilasa de fenilalanina hepática, que provoca que la fenilalanina no pueda convertirse en tirosina, por lo que tampoco pueden realizarse las conversiones subsecuentes. Los individuos con este tipo de trastorno muestran signos escasos hasta que desarrollan retraso en el neurodesarrollo que puede no ser apreciable hasta el segundo año de vida, cuando es irreversible. Este involucro neurológico se debe a un desarrollo encefálico anormal; la mielinización de las vainas nerviosas es defectuosa, se produce degeneración quística de la materia gris y de la blanca y se perturba la laminación cortical. Se piensa que la disminución en la producción de melanina es la causante del aspecto fenotípico de los pacientes de Fenilcetonuria, ya que éstos presentan, por lo regular, cabello rubio, piel clara y ojos azules. El tamizaje precoz durante la lactancia, seguido de la rápida administración de una dieta baja en fenilalanina, es el único sistema para mejorar la evolución de los niños nacidos con esta patología.

La frecuencia en poblaciones nórdicas es aproximadamente de 1 en 10,000 nacimientos, mientras que en España, de donde procede la mayoría de los genes caucásicos de la población mexicana, es de 1 en 22,792.[1]

Defectos en el metabolismo de los hidratos de carbono

Galactosemia

Se trata de una rara enfermedad autosómica recesiva caracterizada por la reducida capacidad de convertir galactosa de la dieta en glucosa. Debido a la deficiencia de alguna de las tres enzimas necesarias para la canalización de esta conversión (galactocinasa, galactosa 1-fosfato uridiltransferasa [GALT], uridindifosfato galactosa epimerasa [UDP]) puede estar asociada con enfermedad clínica. La mayoría de los casos son resultado de la deficiencia de GALT. Los síntomas generalmente aparecen en los primeros días o semanas de vida y puede ser mortal debido a que causa hepatotoxicidad aguda, diátesis hemorrágica y predisposición a sepsis por *Escherichia coli*. Mediante un mecanismo desconocido, la acumulación de galactosa-1-fosfato causa daño cerebral, aminoaciduria y lesiones del hígado en la forma de un proceso cirrótico y de crecimiento. El tratamiento consiste en remover la galactosa de la dieta tanto como sea posible para corregir la disfunción hepática, abolir el futuro desarrollo de cataratas y prevenir el retardo profundo. Sin embargo, a largo plazo existen efectos enigmáticos que incluyen: dispraxia, retardo del crecimiento y desarrollo, falla ovárica, así como signos y síntomas neurológicos. [1]

Defectos del metabolismo de los aminoácidos de cadena ramificada.

La valina, la leucina y la isoleucina son aminoácidos de cadena ramificada; la deficiencia de enzimas involucradas en su metabolismo induce a la acumulación de ácidos orgánicos, con acidosis metabólica.[13]

Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce

Este es un grupo de trastornos causados por deficiencia de una o más subunidades de una deshidrogenasa activa en el segundo paso del catabolismo de los aminoácidos de cadena ramificada. Las manifestaciones clínicas son olor de los líquidos orgánicos similar al de miel de maple (particularmente intenso en el cerumen) y enfermedad fulminante en los primeros días de vida, que inicia con vómitos y letargo y progresar a convulsiones, coma y muerte. Los pacientes con formas más leves de la enfermedad pueden manifestar síntomas sólo durante episodios de estrés (p. ej. infección, cirugía). El tratamiento a largo plazo es la restricción de aminoácidos de cadena ramificada, el trasplante hepático es curativo. [13]

Deficiencia de la Glucosa -6-fosfato-deshidrogenasa

La deficiencia de la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD), es el defecto enzimático más común en los seres humanos, alrededor de 400 millones de personas padecen esta enfermedad, siendo esta deficiencia uno de los trastornos con mayor heterogeneidad genética con más de 400 mutaciones.

La prevalencia en México es de 0.95%, con mayor frecuencia en las regiones tropicales y subtropicales.[5] Se estima que 10% de la población mundial porta un gen deficiente de G6PD.[6] En la figura 1 se esquematiza el ciclo de la G6PD sin embargo se ha documentado que su principal función es en la producción de NADPH [10]

La deficiencia de la enzima provoca un daño oxidativo irreversible en el eritrocito causando su muerte; La vida media de esta enzima es de 60 días y refleja paso a paso la edad del glóbulo rojo, ya que éste es incapaz de formar nuevas moléculas proteicas y es por esto que el reticulocito tiene cinco veces más actividad enzimática que los glóbulos senescentes.

Los pacientes son usualmente asintomáticos y sólo presentan manifestaciones clínicas cuando ingieren fármacos o químicos que desencadenan hemólisis masiva intravascular como sulfamidas, antipiréticos, nitrofuranos, primaquina y cloroquina. Por lo tanto, la expresión clínica depende tanto de la variante de G6PD como de los factores exógenos [11] **Figura 2.** Las manifestaciones clínicas en la deficiencia de G6PD incluyen: hiperbilirrubinemia neonatal, anemia hemolítica aguda (AHA) inducida por drogas o alimentos y AHNEC. La consecuencia clínica más severa es la hiperbilirrubinemia neonatal que puede provocar kernicterus (infiltración de bilirrubina al cerebro) y la muerte del individuo. El tratamiento de la deficiencia de G6PD contiene tres puntos principales: anular las causas de estrés oxidativo, dar suplemento de ácido fólico y hierro, y no practicar esplenectomía.

Deficiencia de la cadena media de acil-CoA deshidrogenasa

Existe un gran número de desórdenes relacionados con la oxidación de los ácidos grasos, siendo la deficiencia de la cadena media de acil CoA deshidrogenasa el más común. Se caracteriza por la dificultad de mantener los niveles de glucosa sanguínea durante los periodos de estrés metabólico. Durante las infecciones agregadas o lesiones, los niños afectados pueden desarrollar hipoglucemia profunda, encefalopatía y disfunción hepática. Por lo común, inicialmente son asintomáticos. La deficiencia no se sospecha hasta que el niño presenta un episodio agudo y generalmente fatal por descompensación. Estos episodios son más frecuentes en los primeros dos años de vida y rara vez después de los cinco años y se asocian a una alta morbilidad. Se estima que el 20 a 30% de los casos permanecen sin diagnosticar. La espectrometría de masas en tándem provee un método de tamizaje de alta sensibilidad y especificidad. El método se basa en la detección y cuantificación de acilcarnitinas. El análisis del ADN para detectar la mutación A985G puede ser utilizado, pero no debe considerarse como la primera opción de laboratorio.[2]

Fibrosis Quística

Se sabe que es una enfermedad genética, autosómica recesiva, resultado de la mutación de un gen ubicado en el brazo largo del cromosoma 7, que codifica la producción de una proteína compleja llamada CFTR por su sigla en inglés ("*cystic fibrosis transmembrane regulator*"), presente en numerosos epitelios y que funciona como un canal o poro para el paso del ión cloro (Figura1). Se clasifican en 6 grupos, dependiendo del mecanismo de producción del defecto de la proteína. La incidencia reportada es de 1/3500 recién nacidos vivos en caucásicos y de 1/8000 en hispanos.

La falla del CFTR en distintos epitelios explica las manifestaciones multisistémicas, incluyendo las respiratorias, digestivas, hepáticas, metabólicas y reproductivas.

Por lo que es ideal llegar al diagnóstico en los primeros meses de vida, de ahí la importancia del tamizaje neonatal para FQ, que se realiza en la mayor parte de los países desarrollados y que permite detectar todos los casos y por lo tanto la verdadera incidencia de la enfermedad. Las estrategias son variadas, y consisten en tomar Tripsina inmunoreactiva (IRT) de una muestra de sangre del talón al recién nacido de término a las 48 a 72 horas de vida (a los 7 días en el prematuro).

Si resulta elevado, (sobre 60 ng/ml) el paso siguiente es repetir IRT a la segunda o tercera semana de vida (nueva muestra), o realizar estudio molecular del gen CFTR (de la primera muestra) o medir PAP (proteína asociada a pancreatitis). Finalmente, todos los casos sospechosos deben confirmarse con 2 test del sudor con la técnica de Gibson y Cook.[6]

Otros desórdenes

- Trastornos en el metabolismo de las purinas .
- Alteraciones en péptidos y proteínas: incluye las hemoglobinopatías.
- Desórdenes lisosomales y peroxisomales. Incluyen los siguientes: cadenas muy largas de ácidos grasos y ácidos biliares.
- Trastornos en el metabolismo del colesterol, esteroides y lípidos.
- Alteraciones lisosomales.
- Desórdenes congénitos de glicosilación.[2]

Planteamiento del problema

Ya documentado el impacto poblacional de los errores innatos del metabolismo y de cómo son un grupo de enfermedades heterogéneas que dependen de la realización del tamiz neonatal para un diagnóstico temprano y así evitar la progresión y complicaciones irreversibles de las mismas. El escrutinio de estas enfermedades como indica la Norma Oficial Mexicana NOM-007-SSA2-1993 debe aplicarse en todos los centros de salud sin embargo. Si bien son de baja prevalencia a nivel individual, su incidencia colectiva es alta; realizar únicamente el tamiz neonatal básico dejaría un grupo de enfermedades sin diagnóstico en los primeros días de vida. A nivel mundial se ha visto el beneficio de aplicar el tamiz neonatal ampliado a todos los recién nacidos no solo por el tratamiento oportuno si no a nivel de salud pública el costo de los tratamientos a largo plazo de las complicaciones de las mismas enfermedades es menor por lo que el costo beneficio de aplicar el escrutinio a la población pediátrica es mayor una vez que se logra ver el panorama a largo plazo.

Pregunta de Investigación

¿Cuál es el impacto de aplicar el tamiz neonatal ampliado en los recién nacidos?

Justificación

En México existe poca información sobre la incidencia de los errores innatos del metabolismo dada la falta de relevancia del escrutinio y desconocimiento de estas enfermedades. Las pruebas de tamizaje neonatal sirven para detectar a recién nacidos portadores de alguna patología endocrina o errores del metabolismo, antes de que la enfermedad se manifieste y para prevenir, de ser posible, alguna discapacidad física, mental o la muerte.

Los progresos en su conocimiento y el disponer de métodos bioquímicos más precisos están permitiendo diagnosticar enfermedades metabólicas que hace un tiempo eran desapercibidas.

Objetivo general

Conocer la aplicación del Tamiz neonatal en una Unidad de cuidados neonatales de un hospital pediátrico federal de tercer nivel de atención para realizar una detección oportuna, diagnóstico, tratamiento de enfermedades innatas del metabolismo en la población pediátrica.

Objetivo específico

- Estimar la frecuencia de Errores innatos del metabolismo y cuáles son las mas prevalentes en el Instituto Nacional de Pediatría a través de la realización de tamizaje neonatal en la unidad de cuidados neonatales
- Describir las complicaciones identificadas al momento del diagnóstico de pacientes con un Error innato del metabolismo en dicha unidad neonatal.

Diseño de estudio

- a) Se trata de un estudio Observacional, Retrospectivo, Transversal y Descriptivo, que se llevará a cabo de enero del 2018 a septiembre 2021 en el Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México.
- b) Universo de Estudio (población a estudiar):
 - Dentro de los criterios de inclusión se encuentra pacientes femeninos y masculinos de <28 días de vida extrauterina sin tamiz neonatal. Pacientes con diagnóstico de error innato del metabolismo diagnosticado en el Instituto Nacional de Pediatría.
 - Criterios de exclusión todo paciente femenino o masculino de <28 días de vida extrauterina con diagnóstico corroborado de error innato del metabolismo fuera del Instituto Nacional de Pediatría, en tratamiento.
 - Criterios de eliminación de pacientes sin Tamiz neonatal del Instituto Nacional de Pediatría. No contar con información suficiente en el expediente.

Las variables que se incluirán en el presente estudio se enumeran a continuación:

| Nombre de la Variable | Definición Conceptual | Tipo de Variable | Medición de la Variable |
|-------------------------|---|-----------------------|----------------------------|
| Edad Gestacional | Se define como el número de semanas entre el primer día del último período menstrual normal de la madre y el día del parto. Más exactamente, la edad gestacional es la diferencia entre 14 días antes de la fecha de concepción y el día del parto. | Nominal Dicotómica | 1=Término 2= Pretérmino |

| | | | |
|--|--|-------------------------|---|
| | | | |
| Diagnóstico | Proceso en el que se identifica una enfermedad, afección o lesión por sus signos y síntomas | Nominal Policotómica | 0= Error innato del metabolismo 1= Deshidratación hipernatrémica 2= Quirúrgicas 3= Otras |
| Errores innatos del metabolismo | Son afecciones monogénicas producidas por la deficiencia de una enzima funcional, un transportador de membrana o una proteína o cofactor específico. El bloqueo de la ruta metabólica provoca la acumulación de los sustratos sin degradar o la deficiencia de los productos finales, anomalías que originan distintos mecanismos fisiopatológicos | Nominal Policotómica | 1= Hipotiroidismo 2= Deficiencia de Glucosa 6 Fosfato Deshidrogenasa 3= Fenilcetonuria 4=Hiperplasia suprarrenal congénita 5= Otras 6= No aplica |
| Sexo | Estará acorde a los genitales externos del paciente. Ésta variable es importante para determinar la frecuencia en el género. | Nominal Dicotómica | 1= Femenino 2= Masculino |
| Tamiz neonatal | Estudio para detectar alteraciones del metabolismo que los hace distintos a los demás | Nominal Dicotómica | 1=Si 2= No |
| Tratamiento | El tratamiento se define como el conjunto de medios que se utilizan para aliviar o curar una enfermedad o deformidad | Nominal Dicotómica | 1.- Si 2.-No |

| | | | |
|-----------------|--|-------------------------|--|
| Secuelas | Se considerará a cada una de las complicaciones (lesiones o afecciones) que tras una enfermedad y a consecuencia de ella, permanecen durante más o menos tiempo. | Nominal Policotómica | 1= Neurológica 2= Cardiovascular 3= Infecciosa 4= Pulmonar 5= No |
|-----------------|--|-------------------------|--|

Análisis Estadístico

Plan de procesamiento de datos

A partir de la información obtenida de Expedientes y de los reportes de las pruebas realizadas de Tamiz neonatal se integrará dicha información en el programa Excel 2013 para el procesamiento de la información la cual se exportará al paquete estadístico SPSS versión 21 para su posterior análisis.

Plan de presentación de la información

En la fase descriptiva se analizaron las variables así como los resultados se presentarán a manera de tablas y gráficas para su correcta y fácil interpretación.

Plan de análisis estadístico

En la fase analítica de los datos se realizará a través de Software estadístico SPSS utilizando la prueba estadística.

Resultados

Se solicitaron los expedientes de la Unidad de Cuidados Intermedios e Intensivos Neonatales. Se recabaron un total de 504 pacientes. De los cuales se excluyeron cuatro pacientes por no encontrarse con la información suficiente en el expediente así como otros dos por contar con diagnóstico de error innato del metabolismo extra INP. Quedando un total de 498 pacientes.

En la siguiente gráfica podemos observar que de los 498 pacientes el 73% de recién nacidos son pretérmino y un 27% de ellos son de término. Por lo anterior durante su hospitalización se realizó el cribado una vez que cumplieran los días a término.

| | | Edad Gestacional | | | |
|--------|------------|-------------------------|------------|-------------------|----------------------|
| | | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje válido | Porcentaje acumulado |
| Válido | Término | 133 | 26.7 | 26.7 | 26.7 |
| | Pretérmino | 365 | 73.3 | 73.3 | 100.0 |
| Total | | 498 | 100.0 | 100.0 | |

Tabla 1. Frecuencia y porcentaje de recién nacidos a Término y Pretérmino ingresados al INP

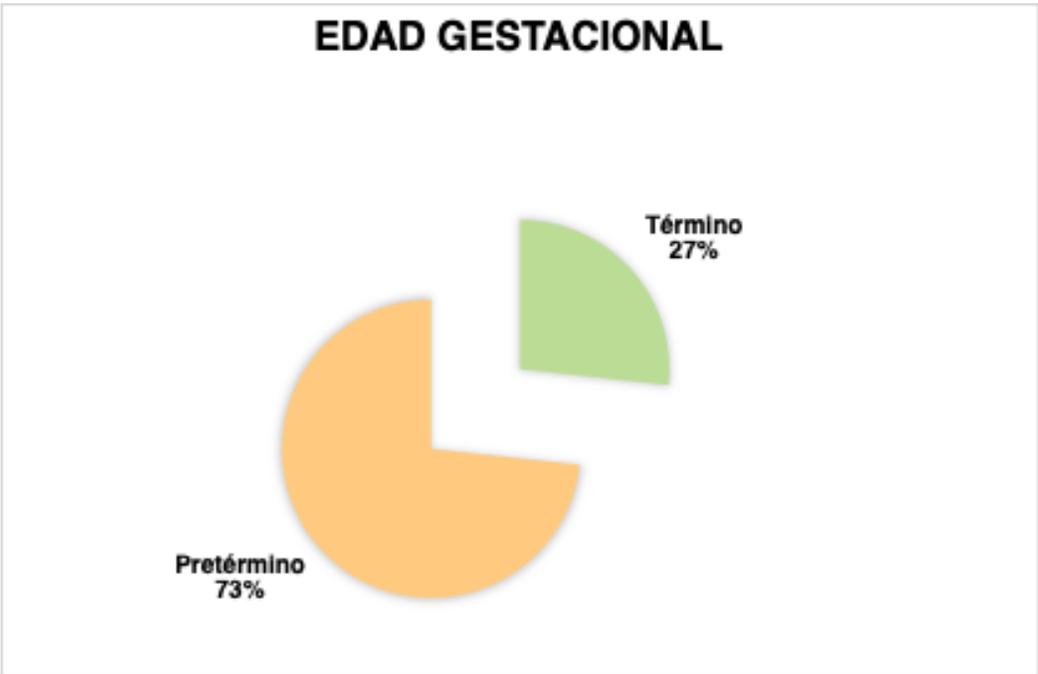


Gráfico 1. Edad gestacional al momento del ingreso al INP

La siguiente gráfica representa de los 498 pacientes el 57.4% de lo ingresos corresponden a género masculino por lo tanto un 42.6% son de género femenino

| | | Género | | | |
|--------|-----------|---------------|------------|-------------------|----------------------|
| | | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje válido | Porcentaje acumulado |
| Válido | Masculino | 286 | 57.4 | 57.4 | 57.4 |
| | Femenino | 212 | 42.6 | 42.6 | 100.0 |
| Total | | 498 | 100.0 | 100.0 | |

Tabla 2. Género de los pacientes ingresados a la Unidad de Cuidados neonatales del INP

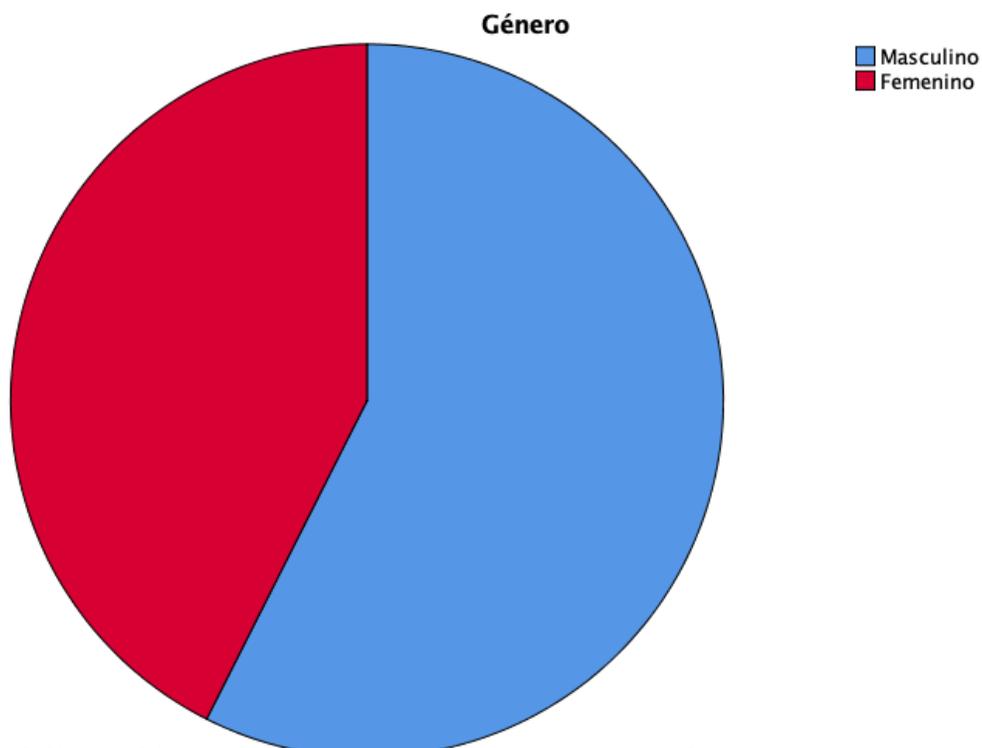


Gráfico 2. Género de los pacientes ingresados a la Unidad de Cuidados Neonatales del INP

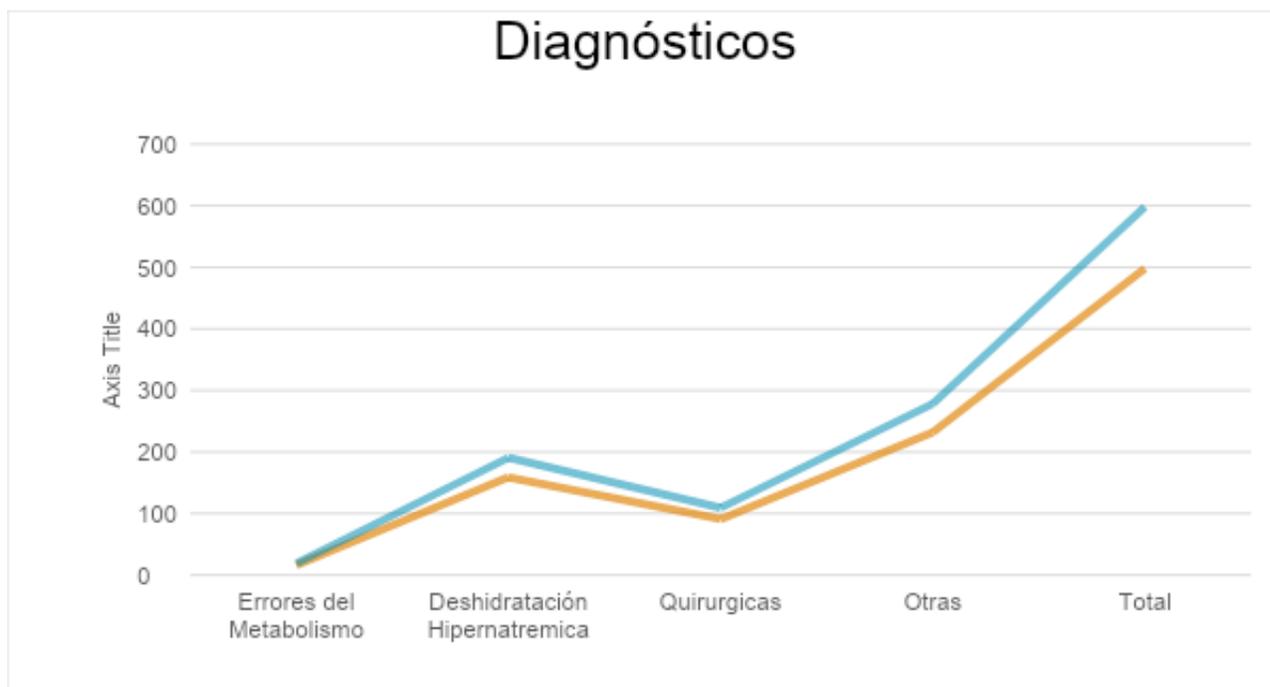


Gráfico 3. Diagnósticos recabados de los expedientes del INP de los pacientes ingresados a una Unidad de Cuidados Neonatales. Englobando Errores innatos del metabolismo; Deshidratación hipernatremica, ;Patologías que requerían tratamientos quirúrgicos. Así como otras patologías.

Diagnóstico

| | | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje válido | Porcentaje acumulado |
|--------|-------------------------------|------------|------------|-------------------|----------------------|
| Válido | Errores del Metabolismo | 16 | 3.2 | 3.2 | 3.2 |
| | Deshidratación Hipernatremica | 159 | 31.9 | 31.9 | 35.1 |
| | Quirurgicas | 91 | 18.3 | 18.3 | 53.4 |
| | Otras | 232 | 46.6 | 46.6 | 100.0 |
| | Total | 498 | 100.0 | 100.0 | |

Tabla 3. Diagnósticos de los pacientes ingresados a una Unidad de Cuidados Neonatales. Englobando Errores innatos del metabolismo; Deshidratación hipernatremica, ; Patologías que requerían tratamientos quirúrgicos como Atresia duodenal, hipertrofia pilórica. Así como otras dentro de las que englobamos sepsis neonatal, trastornos respiratorios y cardiopatías congénitas.

En la gráfica anterior podemos observar los diagnósticos más frecuentes al momento del ingreso de los pacientes siendo un 46.6% para otros diagnósticos dentro de los cuales a pesar de que no especificarlos engloban a enfermedades respiratorias e infecciosas, en segundo lugar se encuentra la deshidratación hipernatremica con un 31.9%. En menor proporción con un 3.2% corresponden a los errores innatos del metabolismo en general.

En la siguiente tabla se exponen las principales enfermedades dentro del grupo de Error innato del metabolismo identificadas en nuestros pacientes estudiados. En primer lugar se encuentra la deficiencia de la Glucosa-6 Fosfato deshidrogenasa con un 41% y en segundo lugar el Hipotiroidismo congénito con 29%. En un 18% englobamos a otras enfermedades las cuales se encontraban Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce.

Error innato del metabolismo

| | | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje válido | Porcentaje acumulado |
|--------|--|------------|------------|-------------------|----------------------|
| Válido | Hipotiroidismo | 5 | 1.0 | 1.0 | 1.0 |
| | Deficiencia de la Glucosa-6 Fosfato-Deshidrogenasa | 7 | 1.4 | 1.4 | 2.4 |
| | Fenilcetonuria | 1 | .2 | .2 | 2.6 |
| | Hiperplasia suprarrenal congénita | 1 | .2 | .2 | 2.8 |
| | Otras | 3 | .6 | .6 | 3.4 |
| | No aplica | 481 | 96.6 | 96.6 | 100.0 |
| | Total | 498 | 100.0 | 100.0 | |

Tabla 4. Porcentaje y frecuencia de los Errores innatos del metabolismos identificados

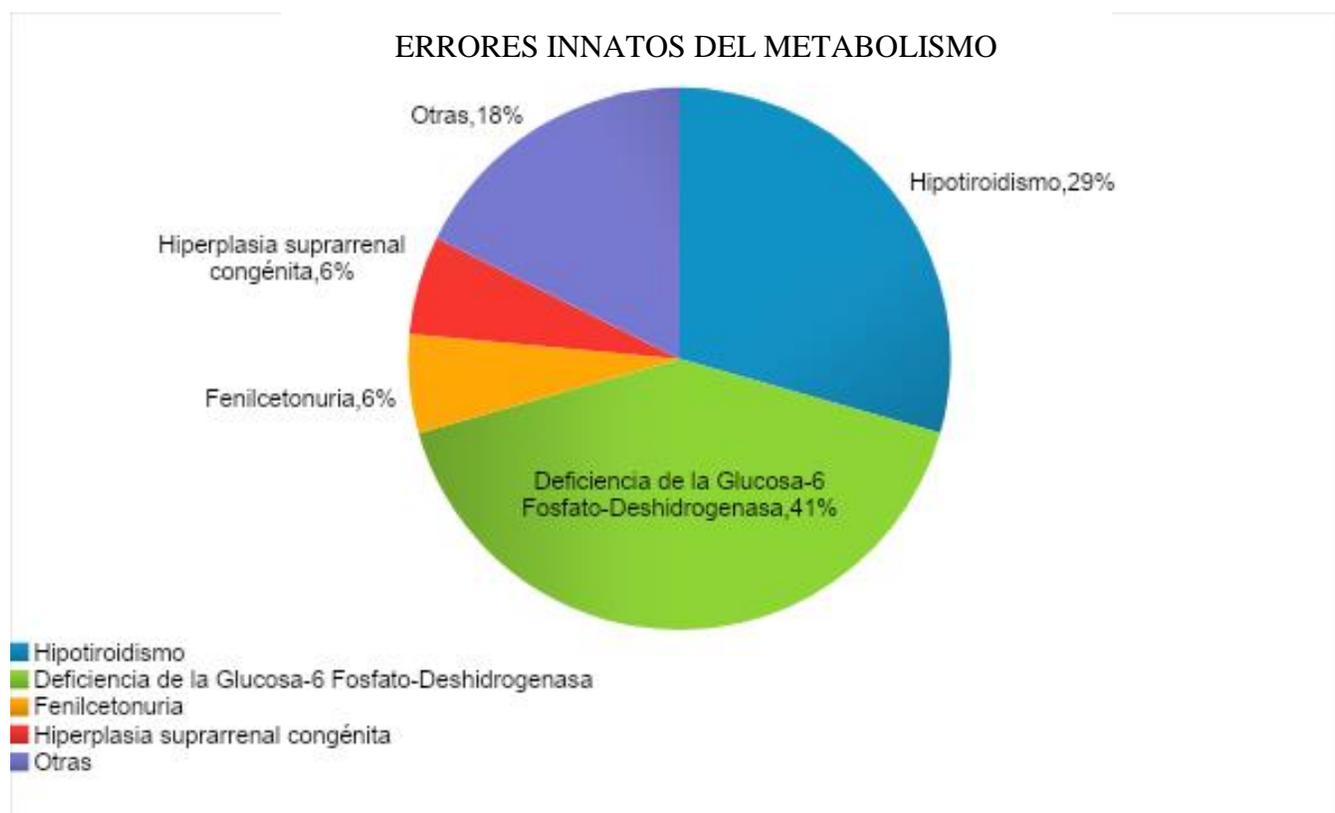


Gráfico 4. Errores innatos del metabolismos identificados a partir de la realización del Tamiz neonatal en el INP.

A todos los pacientes desde el momento de diagnóstico de Error innato del metabolismo se inició tratamiento sin embargo de las complicaciones que se identificaron fue de origen Neurológico a pesar de ser en un 1% como mencionamos previamente la mayoría de las complicaciones no se evidencian de manera inmediata, sin embargo uno de los principales síntomas que se observaron fueron la presencia de crisis convulsivas así como alteración en el estado de alerta de los pacientes. Dentro de las complicaciones pulmonares en su mayoría fueron debido al estado de inmadurez pulmonar e infecciones adquiridas durante su estancia intrahospitalaria siendo este último en un menor porcentaje. A pesar de lo anterior es importante mencionar que una vez dados de alta no se encuentra información del seguimiento del paciente en el expediente clínico.

| | | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje válido | Porcentaje acumulado |
|--------|--------------|------------|------------|-------------------|----------------------|
| Válido | Ninguna | 491 | 98.6 | 98.6 | 98.6 |
| | Neurologicas | 6 | 1.2 | 1.2 | 99.8 |
| | Pulmonar | 1 | .2 | .2 | 100.0 |
| | Total | 498 | 100.0 | 100.0 | |

Tabla 5. Porcentaje y Frecuencia de las complicaciones asociadas a Errores innatos del metabolismos identificados a partir de la realización del Tamiz neonatal en el INP.

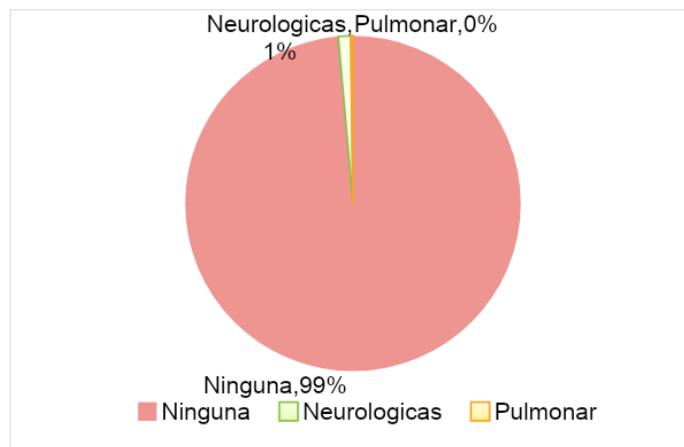


Gráfico 5. Complicaciones asociadas a un error innato del metabolismo identificados en el INP.

Discusión

Esta investigación tuvo como propósito estimar la frecuencia de los Errores innatos del metabolismo en una Unidad de cuidados neonatales, dentro de los resultados obtenidos podemos observar que el 73% de nuestra población estudiada eran pacientes pretérmino de los cuales el 57% de ellos eran del género masculino. Englobamos al momento de su ingreso como diagnóstico principal en su gran mayoría Deshidratación hipernatrémica así como otras enfermedades donde abarcamos causas infecciosas así como cardiopatías congénitas no sindrómicas. Es importante mencionar que en al menos en el 1% de nuestros pacientes con diagnóstico de un error innato del metabolismo, dado su presentación al momento de su llegada al servicio de urgencias se sospechó de primera instancia Deshidratación hipernatrémica dada su presentación sin embargo posteriormente al hacer un abordaje integral se sospecha y junto con la toma del tamiz neonatal se realiza el diagnóstico . De nuestros pacientes se encontró que el 3% correspondía a un error innato del metabolismo y de estos la Deficiencia de Glucosa-6-Fosfato Reductasa así como el hipotiroidismo congénito se encontraron dentro de las principales, recibiendo tratamiento. Dentro de las complicaciones a su ingreso en este grupo de pacientes encontramos que la más frecuente correspondía a deterioro neurológico así como la presencia de crisis convulsivas las cuales requirieron manejo anticonvulsivante, otra de las complicaciones que se encontraron fueron de origen pulmonar principalmente infecciones asociadas a cuidados de la salud así como secundarias al estado de prematurez de los pacientes. Sin embargo a partir de la revisión de los expedientes de los pacientes con diagnóstico de Error innato del metabolismo concluimos que las complicaciones podrían estar subestimadas dado que en algunos de los pacientes se perdió seguimiento así como en otros aún no podemos esclarecer la evolución de la enfermedad dado que como se mencionó en la literatura muchas de estas se observan en los primeros meses de vida y las cuales son irreversibles de ahí la importancia de la realización del tamiz neonatal ampliado.

Conclusiones

El beneficio de un programa de cribado neonatal es la prevención de discapacidades asociadas a la enfermedad. Por ello, se recomienda realizar el cribado neonatal de las enfermedades en las que se haya demostrado claramente el beneficio de la detección temprana para el recién nacido.

Los programas de tamizaje neonatal, contribuyen de manera significativa al bienestar de los recién nacidos ya que se puede detectar a tiempo una patología que pueda repercutir en su calidad de vida. No puede ser considerado sólo una prueba aislada del laboratorio, es necesario enfocarlo de manera multidisciplinaria que incluye la detección de la enfermedad, la localización inmediata del recién nacido, la confirmación del resultado, el control del tratamiento y el seguimiento de la evolución de los niños en su desarrollo físico y psicomotor. En cuanto a la relación costo-beneficio del proceso de tamizaje, la disponibilidad de los programas de tamizaje neonatal de enfermedades metabólicas son altamente eficientes ya que van a prevenir la enfermedad, prolongar la vida y promover la salud. Sin embargo para que tenga éxito el programa es necesario, que se realice un seguimiento activo y periódico de los pacientes con diagnóstico confirmado de error innato del metabolismo; es conveniente la implantación de un registro de casos que, con fines asistenciales, docentes e investigadores, recopile toda la información sobre la incidencia, la evolución, la supervivencia y otros aspectos relacionados con el cribado de enfermedades metabólicas en el periodo neonatal dado como comentamos en un inicio de este documento existe poca información estadística en el país sobre este tipo de enfermedades.

Bibliografía

1. Cedillo CB, Estrada GRA, Jonguitud DV, et al. Factores que afectan algunas de las pruebas del tamiz neonatal. *Med Univer.* 2007;9(34):3-6.
2. Barba EJR. Tamiz neonatal: Una estrategia en la medicina preventiva. *Rev Mex Patol Clin Med Lab.* 2004;51(3):130-144.
3. Trigo-Madrid M., y cols. 2014. Resultados del Programa de Tamiz Neonatal Ampliado y epidemiología perinatal en los servicios de sanidad de la Secretaría de Marina Armada de México. Instituto Nacional de Pediatría. *Acta Pediátr Mex* 35:448-458
4. Yinet Oliva López, Raúl González García . Programa de detección de errores innatos del metabolismo, Minas de Matahambre 2008-2012. *Rev Ciencias Médicas* vol.18 no.1 Pinar del Río ene.-feb. 2014
5. García-Flores EP, Herrera-Maldonado N, Hinojosa-Trejo MA, et al. Avances y logros del programa de tamiz metabólico neonatal (2012-2018) . *Acta Pediatr Mex.* 2018;39(Suppl: 1):57-65.
6. Manejo actual de la Fibrosis Quística.Fielbaum Oscar. *REV. MED. CLIN. CONDES* - 2017; 28(1) 60-71.
7. American College of Medical Genetics' Newborn Screening Expert Group. Newborn screening: toward a uniform screening panel and system. *Genet Med* 2006;8(S1):1S-252S.
8. Levy HL. Newborn screening: the genomic challenge. *Mol Genet Genomic Med* 2014;2:81-4
9. Cappellini MD, Fiorelli G. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Lancet.* 2008 Jan 5;371(9606):64-74
10. Arese P, De la fl ora A (1990). Fisiopatología de la hemólisis en la deficiencia de glucosa-6-fosfato. *Seminarios de Hematología*; 27: 1-40.
11. Lucio Luzzatto MD, FRCP, FRCPath Caterina Nannelli MSc, Rosario Notaro MD.Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, 2016-04-01, Volume 30, Issue 2, Pages 373-393.
12. García N, Romo E, Luque F, Torres M, Arámbula E. (2014). Panorama de la deficiencia de Glucosa-6-Fosfato Deshidrogenasa en México; *Revista Iberoamericana de Ciencias*; 1(2): 31-40
13. Chávez-Ocaña S y col. Errores innatos del metabolismo, una mirada a un tópico poco valorado. *Rev Hosp Jua Mex* 2018; 85(3): 159-167
14. Flores, C. Coronado, I. Tamizaje neonatal de hipotirodismo congénito, análisis de la evidencia actual y propuesta de tamizaje para la población mexicana, *Perinatol Reprod Hum*, 2018,32(1): 43-52
15. Hinojosa-Trejo M. Arguinzoniz-Valenzuela S. Aspectos relevantes del tamiz neonatal para.hiperplasia suprarrenal congénita, *Acta Pediatr Mex.* 2018 Suplemento I (39):14S-24-S.
16. Guía de Práctica Clínica, GPC. Tamizaje, diagnóstico y tratamiento del paciente con Hiperplasia suprarrenal congénita por deficiencia de 21 Hidroxilasa. Catálogo Maestro de Guías de Práctica Clínica:IMSS-715-14.

17. Cortes M.Fanny. Las Enfermedades raras.Revista de Medicina. CLIN.CONDES - 2015; 26 (4)
18. Khneisser I, Adib S, Assaad S, Megarbane A, Karam P. Cost-benefit analysis: newborn screening for inborn errors of metabolism in Lebanon. J Med Screen. 2015 Dec;22(4):182-6.
19. Pollitt RJ, Green A, McCabe CJ, Booth A, Cooper NJ, Leonard JV, Nicholl J, Nicholson P, Tunaley JR, Virdi NK. Neonatal screening for inborn errors of metabolism: cost, yield and outcome. Health Technol Assess. 1997;1(7):
20. Mak CM, Lee HC, Chan AY, Lam CW. Inborn errors of metabolism and expanded newborn screening: review and update. Crit Rev Clin Lab Sci. 2013 Nov;50(6)

Anexos

Figura 1

FIGURA 3. FORMACIÓN DEL CFTR O CANAL DEL CLORO

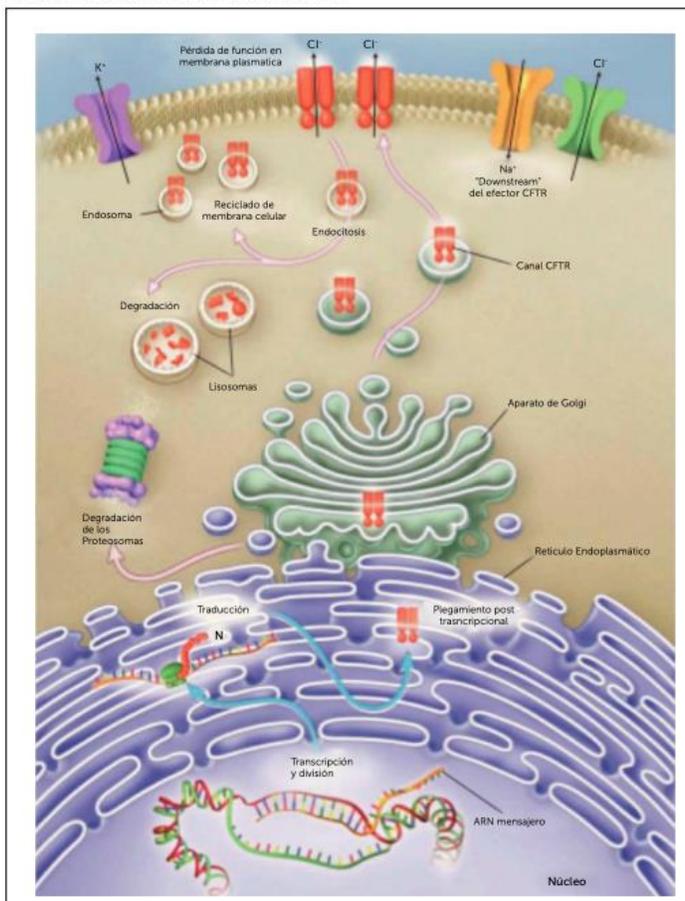


Figura 2

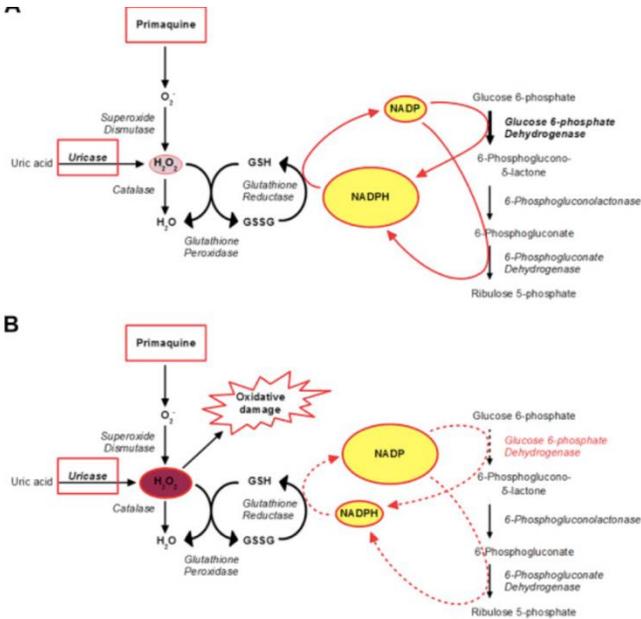


Figura 3

| Clases de deficiencia de G6PD | |
|-------------------------------|--|
| Clase I | Deficiencia severa, asociado a anemia hemolítica crónica no esferocítica |
| Clase II | Deficiencia severa (actividad residual 1-10%), asociado con anemia aguda |
| Clase III | Deficiencia moderada (Actividad residual 10-60%) |
| Clase IV | Actividad Normal (60-150%) |
| Clase V | Actividad incrementada (>150%) |

García N, Romo E, Luque F, Torres M, Arámbula E. (2014). Panorama de la deficiencia de Glucosa-6-Fosfato Deshidrogenasa en México; Revista Iberoamericana de Ciencias; 1(2): 31-40.

