ÍNDICE

Capítulo 1 Introducción. 10

Capítulo 2 Revisión Bibliográfica 13

2.1 Tamizaje neonatal 13

2. 1.1 Historia del tamizaje neonatal 13

2. 2. El avance tecnológico y el desarrollo de la espectrometría de masa en tandem 14

2.3 Procedimiento para la obtención de la muestra de sangre para el tamizaje neonatal 18

2.3.1 Obtención de la muestra 20

2.3.1.1 Procedimiento 20

2.3.1.2 Complicaciones 20

2.3.1.3 Recomendaciones 21

2.4 Programas de tamizaje neonatal 22

2.4.1 Objetivos de los programas de tamizaje neonatal 24

2.5 Beneficios añadidos de los programas de cribado neonatal 26

2.5.1 Condiciones que debe reunir un programa de cribado neonatal 27

2.6 Enfermedades detectadas por el tamizaje neonatal 30

2.6.1 Patologías endocrino-metabólicas 30

2.6.1.1 Hipotiroidismo congénito 31

2.6.1.2 Síndrome Adreno genital 35

2.6.1.3 Deficiencia de biotinidasa 40

2.6.1.4Galactosemia 42

2.6.2 Patologás asociadas al metabolismo de los aminoácidos 44

2.6.2.1 Hiperfenilalaninemia / Fenilcetonuria 44

2.6.2.2 Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce 47

2.6.2.3 Citrulinemia tipo I 50

2.6.3 Patologías asociadas al metabolismo de la oxidación mitocondrial de ácidos grasos 53

2.6.3.1 Aciduria glutárica tipo I 53

2.6.3.2 Deficiencia de carnitina/acilcarnitina translocasa 54

2.6.3.3 Deficiencia de L-3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena larga 56

2.6.4 Patologías asociadas al metabolismo de los ácidos orgánicos 62

2.6.4.1 Acidemia isovalérica 62

2.6.4.2 Acidemia metilmalónica 64

2.6.4.3 Acidemia propiónica 66

Capítulo 3 Materiales y Métodos 69

3.1 Problema 69

3.2 Objetivo 69

3.2.1 Objetivo General 69

3.2.2 Objetivo Específico 69

3.3 Hipótesis de Investigación 70

3.4 Hipótesis Estadística 70

3.5. Metodología 71

3.5.1 Diseño 71

3.5.2 Muestra 71

3.5. 3 Criterios de Inclusión 73

3. 5. 4 Criterios de Exclusión 73

3. 5. 5 Delimitación de tiempo 73

3.5. 6 Operacionalización de variables 74

3. 6 Justificación 76

3. 7 Aspectos Bioéticos 77

Capítulo 4 Resultados 78

Capítulo 5 Discusión 91

Capítulo 6 Conclusiones 98

Capítulo 7 Recomendaciones 100

ANEXOS 102

ANEXO 1 Cartilla de Tamizaje Neonatal 102

Bibliografía 103

Índice de Tablas y Cuadros

Tabla 1 Incidencia de hipotiroidismo congénito en América Latina.

Tabla 2 Incidencia de fenilcetonuria en Latinoamérica.

Tabla 3 Operacionalización de Variables.

Tabla 4 Total de neonatos de género masculino y femenino que se realizaron el tamizaje neonatal en el Instituto Andino de Enfermedades Metabólicas (I.A.E.M.) durante el período 2007-2010

Tabla 5 Neonatos que presentaron Alteraciones Metabólicas en la realización del tamizaje neonatal en el I.A.E.M. en el período 2007-2010

Tabla 6 Neonatos que presentaron Alteración Metabólica según el género en el tamizaje neonatal realizado I.A.E.M. en el período 2007-2010

Tabla 7 Edad gestacional de los neonatos que se realizaron el tamizaje neonatal en el I.A.E.M. durante el período 2007-2010

Tabla 8 Edad gestacional de los neonatos que presentaron Alteración metabólica en el I.A.E.M. durante el período 2007-2010

Tabla 9 Frecuencia de enfermedades metabólicas en neonatos que se realizaron el tamizaje neonatal en el I.A.E.M. durante el período 2007-2010

Tabla 10 Frecuencia de períodos de diagnóstico de los tamizajes neonatales realizados en el I.A.E.M. durante el período 2007-2010

Tabla 11 Alteración metabólica que presentaron los neonatos según su peso registrado al nacimiento en el I.A.E.M. durante el período 2007-2010

Índice de Cuadros

Cuadro 1 Propuesta para llevar a cabo el estudio de tamiz neonatal en México

Cuadro 2 Criterios clásicos del tamiz de enfermedades de Wilson y Junger (1968)

Índice de Gráficos

Gráfico 1 Esquema general de un espectrómetro de masa en tándem.

Gráfico 2 Calidad de las muestras de sangre obtenidas para el programa de cribado neonatal.

Gráfico 3 Zona indicada para punción del talón.

Gráfico 4 Porcentaje de neonatos de género masculino y femenino que se realizaron el tamizaje neonatal en el I.A.E.M. durante el período 2007-2010

Gráfico 5 Porcentaje de neonatos que presentaron Alteraciones Metabólicas en la realización del tamizaje neonatal en el I.A.E.M. en el período 2007-2010

Gráfico 6 Porcentaje de neonatos que presentaron Alteración Metabólica según el género en el tamizaje neonatal realizado I.A.E.M. en el período 2007-2010

Gráfico 7 Edad gestacional de los neonatos que se realizaron el tamizaje neonatal en el I.A.E.M. durante el período 2007-2010

Gráfico 8 Porcentaje de neonatos que presentaron una alteración metabólica según la edad gestacional en el I.A.E.M. durante el período 2007-2010

Gráfico 9 Distribución porcentual de enfermedades metabólicas en neonatos que se realizaron el tamizaje neonatal en el I.A.E.M. durante el período 2007-2010

Gráfico 10 Períodos de diagnóstico de los tamizajes neonatales realizados en el I.A.E.M. durante el período 2007-2010

Gráfico 11 Porcentaje de alteración metabólica según el peso que presentaron los neonatos al nacimiento registrado en el I.A.E.M. durante el período 2007-2010

Glosario de acrónimos y abreviaturas.

ADN: Ácido Desoxirribonucleico

BIOT: (Biotinidase deficiency) Deficiencia de la biotinidasa

CAH: (Congenital adrenal hyplerplasia) Hiperplasia suprarrenal congénita

Cbl a, b: (Methylmalonic acidemia A, B) Acidemia metilmalónica

CACT: Carnitina/Acilcarnitina Translocasa

CDC: Centers for Disease Control and Prevention

CIT: (Citrullinemia) Citrulinemia

CUD: (Carnitine uptake defect) Defecto de la captación de carnitina

ECM: Enfermedades Congénitas del Metabolismo

FQ: Fibrosis quística

GAI: (Glutaric acidemia type I) Acidemia glutárica tipo I

GAII: (Glutaric acidemia type II) Acidemia glutárica tipo II

GALT: (Classic galactosemia) Galactosemia

HC: Hipotiroidismo congénito

HGM: (3-hydroxy 3-methyl glutaric aciduria) Aciduria 3-hidroxi 3-metil glutárica

ILLIACS: Sistema de búsqueda para fines educacionales, (Illinois Automatic Computer)

IC: Intervalo de confianza

I.A.E.M.: Instituto Andino de Enfermedades Metabólicas

IVA: (Isovaleric acidemia) Acidemia isovalérica

LCHAD: (Long-chain hydroxyacyl-CoA dehydrogenase). Deficiencia de la

acil-CoA deshidrogenasa de cadena larga

MCAD: (Medium chain acyl-CoA dehydrogenase) Deficiencia de la acil-CoA deshidrogenasa de cadena media

MCD: (Multiple carboxylase deficiency) Deficiencia de la carboxilasa múltiple sintetasa

MS/MS: (Mass Spectrometry) (Espectrometría de masas en tándem)

MSUD: (Maple syrup urine disease) Enfermedad de jarabe de arce

MUT: (Methylmalonic acidemia) Acidemia metilmalónica (deficiencia de la mutasa)

OMS: Organización Mundial de la Salud

PKU: (Phenilketonuria) Fenilcetonuria

PUBMED: Biblioteca online de Medicina (Public Medline)

SCAD: (Short chain hydroxyacyl-CoA dehydrogenase) Deficiencia de la acil-CoA deshidrogenasa de cadena corta

VLCAD: (Very long-Chain hydroxyacyl-CoA dehydrogenase) Deficiencia de la acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga

VPP: Valor predictivo positivo

VPN: Valor predictivo negativo

RESUMEN

INTRODUCCIÓN:

Los errores congénitos del metabolismo (ECM), son considerados dentro del grupo de las enfermedades desconocidas por su baja incidencia y por su forma de presentación.[1] En ocasiones pueden manifestarse en el período neonatal. Los adelantos en su conocimiento y el disponer de métodos bioquímicos más precisos han permitido y mejorando enormemente el diagnóstico de muchos ECM que tiempo atrás pasaban absolutamente desapercibidos, y por otro, nos permiten prevenir nuevos casos mediante pruebas genéticas y el tamizaje neonatal.[2] La mayoría de ECM se heredan de forma autosómica recesiva, como la fenilcetonuria. El tratamiento es, en muchos casos, de tipo nutricional, basado en dietas con algún tipo de restricción.[5] En el presente trabajo se midió la incidencia de enfermedades metabólicas en los neonatos, que se realizaron el tamizaje neonatal que fue realizado en el Instituto Andino de Enfermedades Metabólicas (I.A.E.M.) Quito-Ecuador, aquí se detectan alrededor de dieciocho enfermedades endócrino metabólicas, las mismas que son enviadas al hospital universitario de Hamburgo-Alemania donde son analizadas en forma fluorométrica y por espectrometría de masas en tándem y luego son enviados los resultados de forma electrónica.

En nuestro país no se ha encontrado un registro de un estudio semejante, de acuerdo a la búsqueda realizada en PUBMED, y en ILLIACS. No obstante de acuerdo a los datos obtenidos en algunos países del mundo, se puede tomar como referencia los resultados para evaluar la incidencia de estas enfermedades.

Por lo tanto el objetivo es analizar la incidencia de las enfermedades metabólicas congénitas en neonatos que se realizaron el tamizaje neonatal (Cartillas del tamizaje metabólico) durante el período 01/01/2007 hasta el 31/12/2010.

MÉTODOS: Se realizó un estudio descriptivo transversal, realizado en el Instituto Andino de Enfermedades Metabólicas (I.A.E.M.) de la ciudad de Quito, durante el período de 01/01/2007 HASTA EL 31/12/2010. Se revisaron todos los tamizajes neonatales que se realizaron, durante este período.

Se realizó un muestreo no probabilístico, sistemático, no intencionado, tomando en cuenta todos los tamizajes realizados en el (I.A.E.M.) .

En el Ecuador se registra un promedio de 315 985 partos al año según el Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INEC); de los cuales en el período 2007- 2010 en el (I.A.E.M.) se han recibido aproximadamente 10000 muestras a nivel nacional.

El tamaño de la muestra fue calculado con el margen de error del 0.05 y la población fue de 10000 resultados del tamizaje neonatal. La muestra contó con 383 cartillas de tamizaje neonatal. El proceso y análisis de datos se realizó en el programa SPSS versión 17 y en Microsoft Excel 2010.

***RESULTADOS*:**

El 9.9% de la población estudiada presenta una alteración metabólica, mientras que el 90.1% tuvo un tamizaje neonatal normal. De los neonatos que presentan una alteración metabólica el 47.37% corresponden al género másculino; mientras que el 52.63% de neonatos con alteracion metabólica son de género femenino, sin ser estadísticamente significativo el ser masculino o femenino. Del total de niños prematuros que se realizaron el tamizaje neonatal el 24.75% presentaron una alteración metabólica a comparación de los neonatos con una edad gestacional normal que presentan alteraciones metabólicas en un 4.61%, siendo que la

prematuridad tiene relación directa con presentar una alteración metabólica, a comparación con la edad gestacional normal. Se observó que el Hipotiroidismo congénito se presenta en un 15.8% seguidas de Fenilcetonuria, Galactosemia, y Aciduria metilmalónica con un 13.2%. De los recién nacidos que se realizaron el tamizaje neonatal con peso muy bajo y bajo al nacer el 19.82% presentan alteración metabólica, mientras que en el normopeso y sobrepeso el 5.88% tienen una alteración metabólica; por lo tanto es estadísticamente significativo el peso muy bajo y bajo al nacer para desarrollar una enfermedad metabólica.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES: De la población estudiada la presencia de las diferentes enfermedades metabólicas hereditarias es muy relevante, desde el punto de vista de Salud Pública.

Los resultados obtenidos en los neonatos que se realizaron el tamizaje neonatal difieren de otros estudios ya que el Ecuador antes del 2012 no contaba con un programa de tamizaje neonatal estatal. Por lo que al I.A.E.M. llegaban muestras de posibles pacientes que clínicamente presentaban una patología no identificada.

El beneficio principal 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.

PALABRAS CLAVES: enfermedades congénitas del metabolismo, tamizaje neonatal, hipotiroidismo congénito, fenilcetonuria, galactosemia.

Capítulo 1

1 Introducción

Los errores congénitos del metabolismo (ECM), son considerados dentro del grupo de las enfermedades desconocidas por su baja incidencia y por su forma de presentación.[1] En ocasiones pueden manifestarse en el período neonatal. Los adelantos en su conocimiento y el disponer de métodos bioquímicos más precisos han permitido y mejorando enormemente el diagnostico de muchos ECM que tiempo atrás pasaban absolutamente desapercibidos, y por otro, nos permiten prevenir nuevos casos mediante pruebas genéticas y el tamizaje neonatal. [2]

Las enfermedades congénitas del metabolismo se deben a defectos genéticos, nucleares o mitocondriales, que se producen por la ausencia de una enzima funcional, de un transportador de membrana o de proteínas que bloquean la correspondiente ruta metabólica, por lo que puede existir una acumulación de metabolitos antes del bloqueo metabólico o una deficiencia del producto final de la ruta metabólica.[3]-[4] Ocasionando una alteración en la estructura o función del metabolismo de los aminoácidos, de los ácidos grasos o de los ácidos orgánicos de una proteína.

La mayoría de ECM se heredan de forma autosómica recesiva, como la fenilcetonuria. El tratamiento es, en muchos casos, de tipo nutricional, basado en dietas con algún tipo de restricción**.**[5]

Aunque la incidencia de cada una de las diferentes enfermedades metabólicas hereditarias es baja, su importancia colectiva es elevada desde el punto de vista de Salud Pública, y ocupan un lugar importante en la práctica pediátrica debido al

elevado número de enfermedades que ya se han identificado y que siguen identificándose; a la mejora general de los servicios de diagnóstico en pacientes asintomáticos; a las considerables mejoras en la efectividad del tratamiento, que han mejorado la supervivencia y la calidad de vida. [6]

Durante las últimas décadas se ha realizado varios estudios a nivel mundial sobre enfermedades metabólicas en neonatos utilizando el tamizaje neonatal básico que se realiza en la mayoría de centros son: hipotiroidismo congénito, galactosemia, fenilcetonuria, síndrome adrenogenital y deficiencia de biotinidasa.

Un programa de tamizaje neonatal debe estar basado en principios éticos y garantizar el acceso equitativo y universal de todos los recién nacidos, la participación informada de los padres, la protección de la confidencialidad y el acceso al diagnóstico, tratamiento y seguimiento de todos los niños afectados por las patologías cribadas.[7]

El objetivo de los análisis realizados en las muestras de sangre de los recién nacidos es identificar a aquellos que pueden tener alguna probabilidad de padecer una o más de las patologías cribadas en el contexto de una población aparentemente sana, con el mínimo número de casos falsamente positivos[7]

Son pocas las enfermedades que cumplen estos requisitos clásicos adoptados por la Organización Mundial de la Salud para ser objeto de cribado neonatal, pero los avances tecnológicos aplicados al cribado neonatal asociados al desarrollo en el diagnóstico y la incorporación de nuevos tratamientos que, aunque no sean curativos para ciertas enfermedades, sí mejoran la calidad de vida de los afectados, han abierto

nuevas posibilidades para la incorporación de otras “detecciones” en los programas de cribado neonatal, que están sufriendo grandes cambios a nivel mundial.[7]

En el presente trabajo se midió la incidencia de enfermedades metabólicas en los neonatos, que se realizaron el tamizaje neonatal que fue realizado en el Instituto Andino de Enfermedades Metabólicas (I.A.E.M.) Quito-Ecuador. Se realizan alrededor de dieciocho enfermedades metabólicas, las mismas que son enviadas al hospital universitario de Hamburgo-Alemania donde son analizadas en forma fluorométrica y por espectrometría de masas en tándem y luego son enviados los resultados de forma electrónica.

En nuestro país no se ha encontrado un registro de un estudio semejante, de acuerdo a la búsqueda realizada en PUBMED, y en ILLIACS. No obstante de acuerdo a los datos obtenidos en algunos países del mundo, se puede tomar como referencia los resultados para evaluar la incidencia de estas enfermedades.

Capítulo 2

2 Revisión Bibliográfica

2.1 Tamizaje neonatal

En medicina tamiz significa “colar” o “filtrar” en una población con el objeto de separar a los individuos que presentan alguna característica distinta a los demás.[8] El tamizaje neonatal es un procedimiento que se realiza para descubrir aquellos recién nacidos aparentemente sanos, pero que ya tienen una enfermedad que con el tiempo ocasionará daños graves, irreversibles; antes de que éstos se manifiesten, con la finalidad de poder tratarla, evitando o aminorando sus consecuencias.[9]

2.1.1 Historia del tamizaje neonatal

El término “Errores Congénitos del Metabolismo” fue acuñado por Archibald Garrod en 1902, la determinación de las distintas entidades, su caracterización, tratamiento y diagnóstico, y en especial la pesquisa precoz requirió muchos años en su desarrollo.

Fue el Dr. Robert Guthrie, a principios de la década de los 60 quién desarrolló uno de los importantes avances en el diagnóstico preventivo al idear un examen basado en el análisis de gotas de sangre seca en papel filtro que permitió el diagnóstico precoz de Fenilcetonuria inicialmente, permitiendo posteriormente expandir ese análisis a cada vez más enfermedades.[10]

El origen de los programas de cribado neonatal se desarrollo en Estados Unidos, cuando Guthrie, en los años sesenta del siglo pasado, puso en marcha un procedimiento analítico para la medición de la fenilalanina en el que utilizó como

muestra biológica sangre capilar obtenida del talón del recién nacido e impregnada en papel absorbente. El analito a medir era estable y permitía el envío de la muestra al laboratorio por correo ordinario, y así fue posible alcanzar el acceso universal de la población de recién nacidos.[11]

2.2 El avance tecnológico y el desarrollo de la espectrometría de masa en tandem

El uso de la Espectrometría de masa en Tandem (MS/MS) para las detecciones de enfermedades congénitas en el recién nacido ha sido sin duda el más importante avance en este campo desde el descubrimiento del método diagnóstico de fenilcetonuria (PKU) hace más de 40 años atrás. Sin embargo, a lo largo de las últimas décadas se han producido cambios importantes en este terreno. El primero fue un mayor conocimiento acerca de las causas y de los posibles tratamientos de muchas enfermedades genéticas; el segundo, la rápida expansión de diferentes tecnologías con posibilidad de ser utilizadas en el cribado, y el tercero, la proliferación de estrategias para incrementar el valor predictivo positivo (VPP) de la prueba.[12]

En la actualidad, son numerosas las tecnologías aplicadas a la medición de diversos analitos en sangre impregnada en papel absorbente, entre las que se puede destacar el enzimoinmunoanálisis (ELISA) o la inmunofluorescencia, métodos cromatográficos (en papel, en capa fina, cromatografía de intercambio iónico, cromatografía líquida de alta resolución [HPLC], cromatografía de gases [GC], estos últimos combinados con espectrometría de masas [HPLC-MS y GC-MS]) y la tecnología de ADN. En la última década se ha incrementado el uso de la tecnología de espectrometría de masas

en tándem (TMS), especialmente aplicada al diagnóstico de enfermedades metabólicas hereditarias en pacientes sintomáticos.[20]

La introducción de la espectrometría de masas en tándem (MS/MS) en el cribado neonatal ha mejorado la detección de los perfiles metabólicos utilizando una única determinación y con una muestra de pequeño volumen. De esta manera, hoy en día puede detectarse un elevado número de ECM, lo que permite la ampliación de los programas de cribado neonatal a una lista de más de 30 de estas patologías que afectan a los ciclos de la urea, los aminoácidos, los ácidos orgánicos y la ß-oxidación de los ácidos grasos.[13]

De forma genérica, la espectrometría de masas en tándem puede definirse como una técnica del ámbito de la química analítica que se utiliza para identificar compuestos desconocidos, cuantificar sustancias conocidas y clarificar las estructuras y propiedades físicas de los iones.[14] El espectrómetro de masas separa y cuantifica iones basándose en la razón masa molecular/ carga, mide los pesos electrónicamente y presenta los resultados en forma de espectro, que es un gráfico en el que aparece cada molécula de forma específica según su peso y su concentración.

Esta técnica es atractiva debido a su sensibilidad para detectar especies iónicas de baja concentración, su capacidad para cuantificar resultados en relación a estándares internos, su alto rendimiento y precisión y la posibilidad de medir simultáneamente múltiples especies iónicas.

La técnica analítica ha mejorado considerablemente y el análisis neonatal a partir de muestras de sangre seca se ha convertido en una de las principales aplicaciones en el contexto médico. [15]

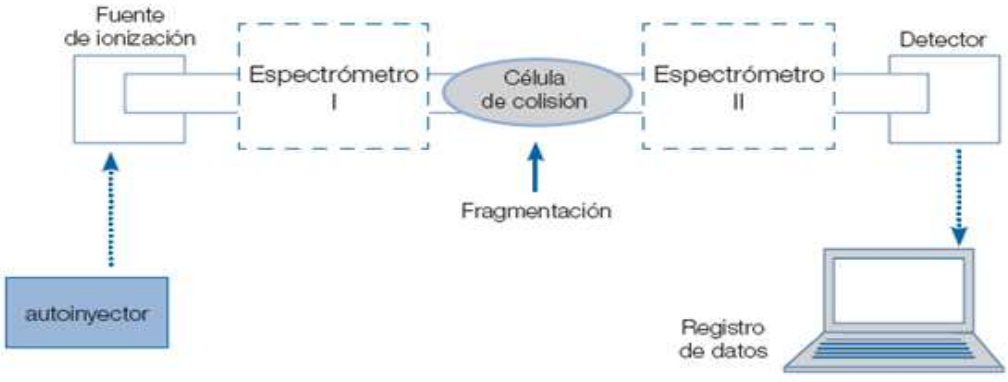
La técnica se basa en la utilización de dos espectrómetros de masa conectados en serie mediante una cámara (célula de colisión) que rompe las moléculas en sus estructuras constituyentes. El primer espectrómetro cataloga y analiza la muestra, que se fragmenta en la célula de colisión para continuación volver a catalogar y analizar los fragmentos en el segundo espectrómetro. Por lo tanto, el espectrómetro de masas está constituido por cuatro estructuras principales: una fuente de ionización, un analizador, un detector de electrones y un sistema informático acoplado al detector.[16] La ionización es una etapa clave, ya que sólo las moléculas ionizadas pueden ser identificadas por el espectrómetro. Este proceso consiste en la aplicación de una carga a las moléculas de interés, permitiendo a los iones entrar en una fase gaseosa, condición necesaria para su análisis por MS/MS. Esta ionización puede ser negativa o positiva, dependiendo la elección de la estructura química de las sustancias analizadas. Posteriormente, un campo electromagnético dirige los iones cargados hacia un analizador, constituido generalmente por tres cámaras en serie, que se corresponden con dos espectrómetros de masas separados por una cámara de colisión. La importancia de este dispositivo reside en la separación de los iones "padre" en la primera cámara, la fragmentación de las moléculas en la cámara de colisión y el análisis de los iones fragmentados "hijos" en el segundo espectrómetro de masas. Para cada molécula de interés proveniente de la mezcla inicial, la información del primer y del segundo espectrómetro de masas se emparejan (ión "padre"-ión "hijo") por sus razones de masa/carga. Por último, un detector capta esta información y la transmite a un sistema informático.[15]

La utilización del MS/MS para el cribado neonatal de los ECM se basa principalmente en el análisis de dos clases de metabolitos, los aminoácidos y las acil-carnitinas, que tras la fragmentación producen iones "hijos" característicos.

El principio del método utilizado es similar para todos los laboratorios que han desarrollado esta técnica, aunque cada uno ha introducido posteriormente variaciones y protocolos particulares.[15] Como ya se ha indicado, una de las ventajas del MS/MS para el cribado neonatal es que permite la detección simultánea de un amplio rango de sustancias químicas relacionadas con enfermedades metabólicas, en comparación con los métodos convencionales. Además, puede realizarse a partir de la misma muestra de sangre de talón que se toma en los recién nacidos para el cribado de otras enfermedades, por lo que no es necesario recoger una muestra adicional ni prepararla, y requiere poco tiempo de análisis. [5]

Gráfico 1

Esquema general de un espectrómetro de masa en tandem



Fuente:Paz Valiñas L, Atienza Merino G. (2006). Efectividad clínica del cribado neonatal de los errores congénitos del metabolismo mediante espectrometría de masas en tándem.[5]

2.3 Procedimiento para la obtención de la muestra de sangre para el tamizaje neonatal

La muestra empleada habitualmente en el tamizaje neonatal es sangre capilar. Aunque las estrategias de obtención de sangre puedan diferir de unos países a otros, todas tienen el mismo objetivo: identificar, lo antes posible, la alteración que da lugar a problemas de salud. Así, la estrategia se deberá planificar de forma que se alcance una cobertura del 100% de los recién nacidos y el tratamiento temprano del 100% de los casos detectados. Como norma general, se recomienda una extracción única de sangre a partir de las 96 horas de vida del neonato o, expresado de otra manera, una extracción al cuarto día de vida.[17] Para que la efectividad del tamiz neonatal sea máxima en la prevención de enfermedades, debe ser realizado durante las primeras dos semanas de vida del neonato (preferentemente entre cuatro y siete días de vida extrauterina); pero si esto no es posible, es todavía útil hasta los dos o tres meses de edad. En el *cuadro 1* se propone la edad en la cual se debe realizar el tamiz neonatal en México.[9-18]

Cuadro 1

Propuesta para llevar a cabo el estudio de tamiz neonatal en México

Propuesta para llevar a cabo estudio de tamiz neonatal en México.			
Enfermedad	**Edad al estudio**	**Material de estudio**	**Método**
Hipotiroidismo congénito	4-7 días	Sangre seca	ELISA & RIA (TSH & T4)
Hiperplasia adrenal congénita	4-7 días	disco 3 mm x 1	ELISA (17OHP & CORTI.)
Toxoplasmosis congénita	5-10 días		EIA Ac IgG
Neuroblastoma	6 meses		HPLC
Galactosemia	4-7 días		MFM
Fenilcetonuria	4-7 días		GUTHRIE HPLC
Enf. orina "jarabe de maple"	4-7 días		GUTHRIE HPLC

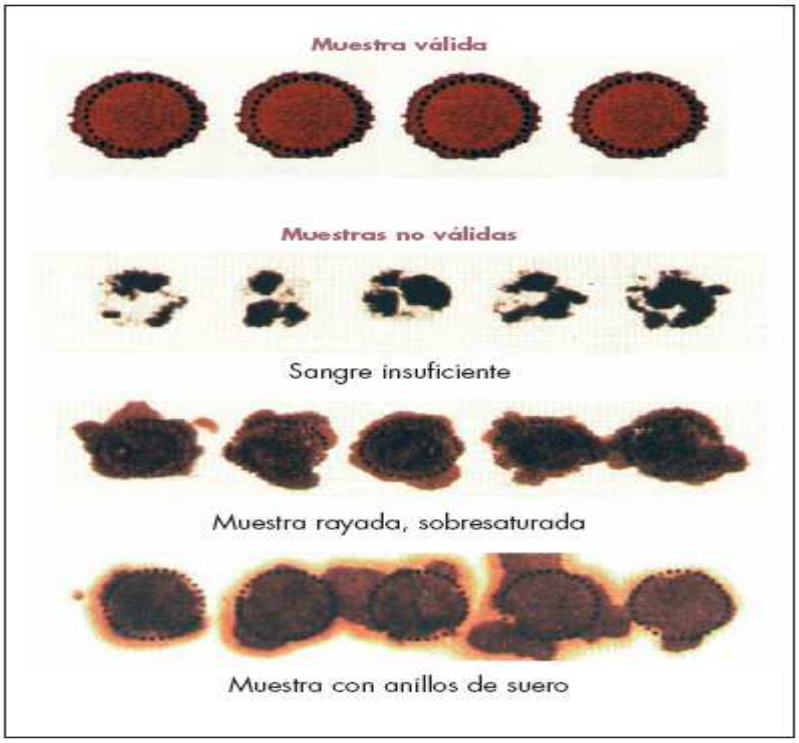
Abreviaturas: ELISA = Prueba de inmunoensayo enzimático. EIA = Inmunoensayo enzimático. HPLC = Cromatografía líquida de alta resolución. MFM = Microfluorometría. RIA= Radioinmunoanálisis.

Fuente:Barba Evia José Roberto.(2004). Tamiz neonatal: Una estrategia en la medicina preventiva.[9]

La obtención de muestras de sangre sobre papel absorbente está estandarizada[17] y requiere seguir unas determinadas pautas, así como utilizar el material adecuado y específico para evitar, en la medida de lo posible, la obtención de muestras inaceptables. La extracción de sangre la deberá realizar exclusivamente personal sanitario y nunca los padres, para evitar muestras de baja calidad, tal y como se aprecia en el gráfico 2. [20]

Gráfico 2

Calidad de las muestras de sangre obtenidas para el programa de cribado neonatal.



Fuente: Dulín-Iñigueza Elena, Espadab Mercedes e Iñaki Eguileor-Gurtubaic. (2006) Programas de Cribado Neonatal. [20]

2.3.1 Obtención de la muestra

2.3.1.1 Procedimiento

- Colocar al niño, a ser posible, con los pies más bajos que el resto del cuerpo.
- Precalentar la zona durante 3 minutos y aplicar masaje suave.
- Limpiar con alcohol de 70°. No usar povidona porque interfiere para el potasio, fósforo, bilirrubina y ácido úrico.
- Secar; el no secado interfiere con la glucosa y produce hemólisis.
- Puncionar en la zona adecuada: bordes posteriores laterales del talón (gráfico3).
- Usar lanceta de 2,4 mm para neonatos a término y lanceta de 1,5 mm para prematuros. Aunque hay lecho capilar entre 0,35 y 1,6 mm con la punción de 2,4mm la muestra es mayor y no hay riesgo de lesión en hueso ni nervio.
- Dejar que se forme una gota grande de sangre y que ésta caiga sobre el papel absorbente, de forma que la sangre se absorba y llene el círculo por completo con una sola aplicación (gráfico 2).
- Si es para muestra de papel secante, no tocar los círculos del papel.
- Aplicar compresión suave para hemostasia.[19]

2.3.1.2 Complicaciones

• Respuestas terapéuticas inadecuadas por resultados incorrectos.

• Celulitis u osteomielitis.

• Hematoma.

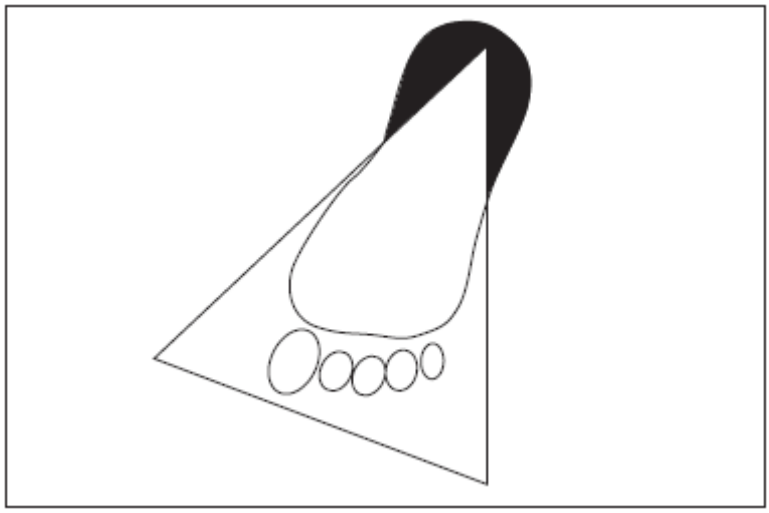
• Nódulos calcificados que aparecen 1-2 meses después.

• Dolor.

• Hemorragia.[19]

Gráfico 3

Zona indicada para punción del talón.



Fuente: Urbón Artero A., Reig del Moral C.Protocolos de neonatología.(2006). Screening neonatal. [19]

2.3.1.3 Recomendaciones

- No es recomendable el procedimiento, relativamente extendido, de recoger la gota grande con capilar y, posteriormente, dejarla caer sobre el papel sin tocarlo, ya que este método aumenta el número de muestras sobresaturadas, motivo por el cual el laboratorio tiene que reclamar una nueva extracción de sangre.
- El riesgo de rascar y levantar parte de la fibra del papel con el capilar es considerablemente alto. Todo ello repercute negativamente en la calidad del proceso.

- Debe evitarse tocar o manchar las gotas de sangre con agua, desinfectantes, jabones o alcohol, para evitar cualquier tipo de contaminación e interferencias.
- Dejar secar los círculos de sangre en una superficie horizontal plana no absorbente que esté seca y limpia, durante al menos 1 hora a temperatura ambiente (15-22 ºC). Evitar la luz solar directa.
- Las muestras, una vez obtenidas, deben enviarse al laboratorio lo antes posible, a poder ser dentro de las 24 horas siguientes a la extracción.
- No se debe colocar las muestras en recipientes cerrados herméticamente.
- Se debe evitar, siempre que sea posible, el contacto entre las muestras y utilizar, por ejemplo, un papel separador entre las tarjetas.

Hay una serie de casos especiales en los que se recomienda realizar una nueva extracción de sangre antes del mes de vida o bien al alta hospitalaria, si ésta se produjera antes del primer mes de vida. Estos casos son:

– Niños que hayan precisado exploraciones con contrastes yodados o cirugía.

– Niños prematuros o de baja masa corporal (< 1,500 kg).

– Lactantes que hayan estado ingresados durante el primer mes de vida.[20]

2.4 Programas de tamizaje neonatal

Tradicionalmente, los programas de cribado neonatal estaban establecidos para la detección de enfermedades graves, frecuentes y tratables, de acuerdo con los criterios establecidos en los años 60 (Wilson y Jungner 1968). Son pocas las enfermedades

que cumplen estos requisitos clásicos adoptados por la Organización Mundial de la Salud para ser objeto de cribado neonatal, pero los avances tecnológicos aplicados al cribado neonatal asociados al desarrollo en el diagnóstico y la incorporación de nuevos tratamientos que, aunque no sean curativos para ciertas enfermedades, sí mejoran la calidad de vida de los afectados, han abierto nuevas posibilidades para la incorporación de otras "detecciones" en los programas de cribado neonatal, que están sufriendo grandes cambios a nivel mundial.

Los programas de tamizaje neonatal están reconocidos en el sistema sanitario como programas esenciales de prevención en Salud Pública, entendiendo como Salud Pública "La ciencia y el arte de prevenir la enfermedad, prolongar la vida y promocionar la salud mediante los esfuerzos organizativos de la sociedad". [21]

La misión de la Salud Pública es garantizar las condiciones que permiten a las personas tener salud, para lo que desarrolla una serie de actividades enmarcadas fundamentalmente en 3 líneas de actuación: *a)* evaluación y seguimiento de la salud; *b)*formulación de programas y políticas públicas, y *c)* garantía de acceso, a toda la población, a los servicios adecuados coste efectivos.[22]

Cuadro 2

Criterios clásicos del tamiz de enfermedades de Wilson y Jungner (1968)[57]

1. La condición buscada debe ser un problema importante de salud
2. Debe existir tratamiento aceptado para los pacientes con la enfermedad reconocida
3. Los métodos diagnósticos y el tratamiento deben estar disponibles

4. La enfermedad debe tener una etapa sintomática latente o temprana reconocible

5. La prueba de tamiz debe ser adecuada

6. La prueba debe ser aceptable para la población

7. La historia natural de la condición, desde su período latente hasta la enfermedad declarada, debe ser bien conocida

8. Debe existir consenso sobre el tratamiento

9. El costo del hallazgo de los casos (incluyendo la confirmación diagnóstica y el tratamiento) debe estar económicamente equilibrado en relación al gasto total de la asistencia médica

10. La búsqueda de los casos debe ser un proceso continuo y no un proyecto "de vez en cuando"

2.4.1 Objetivos de los programas de tamizaje neonatal

Los objetivos de los programas de tamizaje neonatal (PTN) se dirigen a la identificación presintomática de determinados estados genéticos, metabólicos o infecciosos mediante el uso de pruebas que puedan aplicarse a toda la población de recién nacidos. Los PTN están considerados como una actividad esencial en el contexto de las actuaciones preventivas en Salud Pública, cuyo objetivo es la identificación temprana y el tratamiento de los individuos afectados, de forma que la intervención médica a tiempo evite el daño neurológico y reduzca la morbilidad, mortalidad y las posibles discapacidades asociadas a dichas enfermedades. [20]

Todo PTN debe garantizar el acceso equitativo y universal de todos los recién nacidos (cobertura del 100%), con la participación informada de los padres. Asimismo, se debe garantizar la protección de la confidencialidad y la integración de unidades de seguimiento que aseguren el tratamiento de todas las enfermedades incluidas, como requisitos fundamentales para la eficacia del programa en el cumplimiento de los objetivos y la obtención de beneficios asociados. [20]

El propósito de los análisis utilizados en el tamizaje neonatal es identificar a todos los neonatos presuntamente positivos y clasificarlos respecto a la probabilidad de que tengan un trastorno concreto en una población aparentemente sana, con un mínimo aceptable de resultados falsos positivos. Es importante resaltar que las pruebas de tamizaje neonatal no son procedimientos de diagnóstico. Los individuos que presenten un resultado positivo requerirán procedimientos diagnósticos posteriores, y para ello se debe contar con el apoyo de clínicos especializados en el diagnóstico y el tratamiento de cada una de las enfermedades sometidas a cribado neonatal. [20]

Por tanto, el tamizaje neonatal no debe identificarse sólo con un procedimiento de laboratorio, sino con una actividad multidisciplinar cuya coordinación con el sistema sanitario asistencial resulta imprescindible para asegurar su eficacia y eficiencia.

Son pocas las enfermedades que cumplen con los criterios clásicos establecidos por la Organización Mundial de la Salud para ser objeto del tamizaje neonatal. Fundamentalmente, los criterios se pueden resumir en 5 puntos: [23]

a) La enfermedad da lugar a una morbilidad grave (mental y física) o una mortalidad, si no se diagnostica en el período neonatal.

b) La enfermedad no se detecta clínicamente por un simple examen físico en el período neonatal.

c) Hay un tratamiento efectivo disponible.

d) La enfermedad tiene una incidencia relativamente alta (> 1/10.000-15.000 recién nacidos).

e) Hay un procedimiento analítico de tamizaje rápido, fiable y de bajo coste.

Las 2 únicas para las que hay un consenso total respecto a su inclusión en los PTN son las hiperfenilalaninemias y el hipotiroidismo congénito. [17]

2.5 Beneficios añadidos de los programas de cribado neonatal

Hay otros beneficios para el sistema sanitario, además de los relacionados con las enfermedades objeto de cribado entre los que se pueden citar, como ejemplo:

a) La centralización de base de datos perinatales completas del recién nacido, con la recopilación de datos fundamentales, como el peso, el APGAR, la mortalidad, la lactancia, etc., permite su utilización para programas de vacunaciones, actividades de evaluación epidemiológica, planificación de servicios, evaluación de la calidad en oferta y demanda asistencial.

b) La ejecución de otras acciones en Salud Pública, como son la educación sanitaria, otros programas como hipoacusia neonatal, garantizar la universalidad de dicha prestación y establecer una base de datos de todos los programas de cribado neonatal (PCN).

c) La realización de estudios epidemiológicos mediante el sistema de anónimos no relacionables para conocimiento de la incidencia prevalencia de enfermedades

infecciosas, como el virus de la inmunodeficiencia humana; estudios de bocio endémico; exposición a riesgos ambientales; como el plomo; estudios nutricionales; etc.

Todas estas acciones son una muestra del potencial de los PCN como base de la calidad del estado del conocimiento y área de experiencia en el análisis de muestras clínicas dentro de la Salud Pública. [20-24]

2.5.1 Condiciones que debe reunir un programa de cribado neonatal

Aún en el caso de que una enfermedad cumpla los requisitos que permita incluirla en un programa de cribado, y aún disponiendo de pruebas diagnósticas apropiadas, no es posible asegurar que dicho programa sea recomendable necesariamente. Para ello, hay que tener en cuenta que incluya todas las etapas, desde la identificación de la población en situación de riesgo hasta el diagnóstico de la enfermedad, o de sus pródromos en algunas personas, y el posterior tratamiento de éstas. Será necesario, pues, tener un plan perfectamente diseñado tanto para el diagnóstico como para el seguimiento y el tratamiento de aquellas personas con una prueba positiva. Por todo ello, antes de decidir la implantación de un programa de cribado en la población general, habrá que evaluar su eficacia, su factibilidad y coste-efectividad.[5]

- Cualquier programa de cribado deberá asegurar que el beneficio en la población a la que se dirige sea superior a los daños que pudiera ocasionar [25], ya que hay que tener en cuenta que la mayoría de las personas que acuden al mismo están sanas y sólo una pequeña proporción de ellas se benefician, mientras que otras sufren las consecuencias de un diagnóstico equivocado.[26]

De ahí que en los programas de cribado deba existir una evidencia firme de que el diagnóstico precoz y el tratamiento posterior proporcionarán mayores beneficios que posibles daños.[27]

- Efectividad clínica del tamizaje neonatal de los errores congénitos del metabolismo ya que sólo una pequeña proporción de ellas se benefician, mientras que otras sufren las consecuencias de un diagnóstico equivocado.[26] De ahí que en los programas de cribado deba existir una evidencia firme de que el diagnóstico precoz y el tratamiento posterior proporcionarán mayores beneficios que posibles daños.[27]
- El cribado neonatal es un caso especial en todos los aspectos, ya que sus participantes no son conscientes de que están siendo sometidos a este procedimiento y, por tanto, no acuden libremente al mismo, ni dan su consentimiento informado, ni sufren la angustia o el estrés que puede generar la incertidumbre ante la posibilidad de padecer una determinada enfermedad.
- En este caso, son los padres del recién nacido los que toman la decisión de que sus hijos se sometan a una determinada prueba de cribado, corriendo el riesgo de sufrir los potenciales daños inherentes a este proceso, como la ansiedad de poder tener un hijo con la enfermedad, en el caso de un resultado falso positivo. Tampoco deben olvidarse la estigmatización y otros posibles daños a los que pueden tener que enfrentarse los pacientes por la administración de un tratamiento que pueden sufrir los pacientes. Por otra parte, en el caso de que el niño no padezca la enfermedad pero sí sea portador de una mutación, puede que aparezca el estrés en los miembros de la familia,

por lo que deberá proporcionarse tanto el consejo genético como el psicológico a todas las personas implicadas.[5]

En el año 2006, se publicó un informe realizado por el American College of Medical Genetics (ACMG)[12] en el que, tras realizar un análisis de la literatura científica sobre la efectividad del cribado neonatal y recopilar opiniones de expertos, establecieron una serie de principios y recomendaciones para su desarrollo:

• El cribado neonatal universal es una responsabilidad esencial de los Servicios de Salud Pública para la mejora de los resultados de salud de los niños afectados.

• La política debería estar dirigida, en primer lugar, hacia el interés del recién nacido afectado y, de forma secundaria, hacia los intereses de los niños no afectados, los familiares, los profesionales de la salud y la población en general.

• El cribado neonatal es mucho más que la realización de una prueba de cribado en sí. Es un sistema coordinado y exhaustivo, que conlleva una serie de aspectos como la educación, el propio cribado, el diagnóstico, el tratamiento y el manejo del paciente, su seguimiento a largo plazo, así como la evaluación del programa.

• Debe existir una estrecha relación entre los diferentes componentes del cribado (Atención Primaria, Especializada, laboratorios de determinación, etc.) para asegurar la confirmación de la prueba de cribado y el seguimiento y el cuidado apropiados de los recién nacidos identificados.

• Las recomendaciones sobre la idoneidad de unas patologías determinadas para la aplicación del cribado neonatal deberían basarse en la evaluación de la evidencia científica y en la opinión de expertos.

Para que una enfermedad sea considerada de cara a su inclusión en un nuevo programa de cribado neonatal, debería cumplir los siguientes criterios:

• Deberá ser identificada en un periodo de tiempo en el que no se detecta ordinariamente de forma clínica y antes de que se produzca un daño irreversible.

• Debe disponerse de un test de cribado con una sensibilidad y una especificidad adecuadas.

• Deben existir beneficios demostrados de la detección precoz, de la intervención y del tratamiento.

• El programa de cribado debería comunicar otros resultados de importancia clínica.

• Es necesario centralizar los datos para evaluar longitudinalmente los programas específicos de cribado.

• El control de calidad debería aplicarse a todos los programas de tamizaje.

• El programa tendría que presentar políticas que aseguren el almacenamiento y el uso apropiados de las muestras. Efectividad clínica del cribado neonatal de los errores congénitos del metabolismo

• La concienciación pública, junto con la experiencia de los profesionales y la educación de las familias, son responsabilidades que deben formar parte de un programa de cribado neonatal completo.[5]

2.6 Enfermedades detectadas por el tamizaje neonatal

2.6.1 Patologías endocrino-metabólicas

- Hipotiroidismo congénito
- Síndrome Adreno genital

- Deficiencia de biotinidasa
- Galactosemia

2.6.1.1 Hipotiroidismo congénito

Antecedentes

La deficiencia de Hormona Tiroidea al nacer es una de las causas más comunes tratables de retardo mental.[10] Si el hipotiroidismo congénito no se reconoce y se trata adecuadamente dentro de los primeros 2 a 3 meses de vida puede dejar un déficit permanente en el neurodesarrollo. Desde la aparición del tamiz neonatal para hipotiroidismo congénito en 1973, el retardo mental como consecuencia de esta enfermedad se ha erradicado prácticamente entre los niños afectados cuando se detecto por tamiz dentro de las primeras 2 a 3 semanas de vida. En poblaciones yodo suficientes la incidencia es aproximadamente 1:4000. En el 70 a 80% de los casos no familiares la etiología es desconocida.[28] Su incidencia en el sexo femenino > sexo masculino (2:1**).**[7] La frecuencia de hipotiroidismo congénito ha sido estimada que es de 1:2468 en España, de 1:3600 en Estados Unidos y de 1:7700 en Japón.[9] En Ecuador no existen datos globales sino parciales que determinan que 1 de cada 1500-2000 neonatos lo tienen.[29] El hipotiroidismo materno puede afectar adversamente al feto pero rara vez causar datos de hipotiroidismo congénito ó puede estar asociado con una disminución leve del coeficiente intelectual cuando el hipotiroidismo materno ocurre durante la primera mitad del embarazo a pesar de una función tiroidea fetal o neonatal normal.[28]

Tabla 1

Incidencia de hipotiroidismo congénito en América Latina

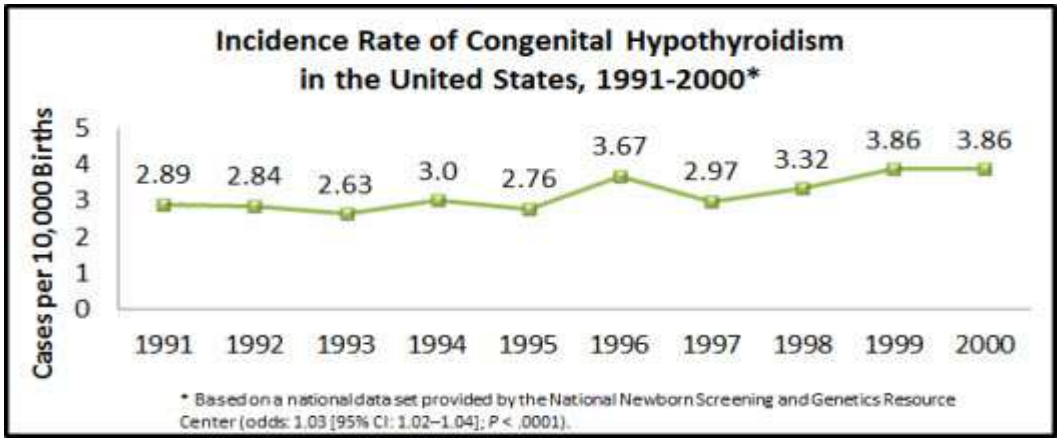
Incidencia de hipotiroidismo congénito en América Latina.[1]

País	Incidencia	Tasa por 1,000 neonatos
Brasil	1:9,390	0.105
Argentina	1:4,859	0.205
Cuba	1:2,898	0.345
Chile	1:2,514	0.397
México	1:1,586	0.630
Ecuador	1:3,840	2.600

Fuente:Barba Evia José Roberto.(2004). Tamiz neonatal: Una estrategia en la medicina preventiva. [9]

Gráfico 4

Incidencia de hipotiroidismo congénito en Estados Unidos



Fuente: http://www.cdc.gov/ncbddd/pediatricgenetics/data.html

Manifestaciones clínicas

En más del 95% de los recién nacidos con hipotiroidismo congénito, no hay síntomas o signos de hipotiroidismo congénito cuando se sospecha el diagnostico por el tamiz neonatal. Durante los primeros 2 a 6 meses de vida, un bebé con hipotiroidismo moderado a severo que no es tratado, puede presentar hiperbilirrubinemia persistente, edema, hernia umbilical, fontanelas agrandadas con una glándula tiroides ausente, hipoplásica, normal o agrandada: después gradualmente desarrolla letargia, se alimenta poco, hay macroglosia, hipotermia, constipación, piel seca y cetrina, llanto ronco y palidez.[28]

Laboratorio

Hay dos pruebas de tamiz neonatal realizadas en sangre para detectar hipotiroidismo: la determinación de hormona estimulante de tiroides (TSH) y la tiroxina (T4). Cuando hay un defecto en la glándula tiroides se conoce como hipotiroidismo congénito primario, aquí los valores de TSH están elevados y la T4 generalmente esta baja, aunque pueden encontrarse valores de T4 dentro de rangos normales en el hipotiroidismo congénito leve. El hipotiroidismo congénito primario cuenta más del 95% de los casos de esta enfermedad.

Cuando hay un defecto en la regulación hipotalámica o pituitaria de la glándula tiroides se conoce como hipotiroidismo congénito central, aquí los valores de T4 están bajos y la TSH puede estar baja, normal ó levemente elevada.

Las pruebas confirmatorias se limitan generalmente a dos: La TSH y tiroxina libre ó la FT4 (la fracción pequeña de T4 que no se limita a las proteínas séricas y representa la medida biológica más relevante). Una elevación de la TSH sérica es

diagnóstica de hipotiroidismo congénito primario, la forma más común de hipotiroidismo congénito. Una FT4 sérica baja con una TSH normal ó baja es diagnóstica de hipotiroidismocongénito central. A los niños con hipotiroidismo congénito central deben de realizarles otras pruebas para evaluarles la función hipotalámica-pituitaria desde ACTH/cortisol, hormona de crecimiento y/o gonadotropinas, deficiencias que están asociadas con hipoglicemias (típicamente dentro de las primeras horas después de nacer), y en recién nacidos varones, hipogonadismo (micropene, testículos pequeños y criptorquídea).

La imagen de la glándula tiroides se obtiene casi siempre mediante un ultrasonido tiroideo y/o un gamagrama tiroideo con radionúclidos. Estos estudios pueden determinar si la glándula esta agrandada (bocio), ausente (atirosis), pequeña (hipoplasia), malformada ó localizada en un sitio diferente a la localización normal en el cuello (ectopia). En estas situaciones, el niño casi siempre tiene una forma permanente de hipotiroidismo primario. En especial en los casos de hipotiroidismo congénito familiar y en el hipotiroidismo congénito transitorio, la glándula tiroides se ve en el ultrasonido de tamaño normal y en su localización normal en el cuello (eutópica).[28]

Tratamiento

El tratamiento del hipotiroidismo congénito no es complicado. Tan pronto como las pruebas confirmen el diagnóstico de hipotiroidismo congénito, se debe comenzar con levotiroxina (L-tiroxina). El hipotiroidismo congénito central puede requerir manejo

adicional basado en algunos hallazgos asociados. La evaluación y el monitoreo debe realizarse en conjunto con un endocrinólogo pediatra.

Herencia

Aproximadamente el 15 a 20% de los niños afectados con hipotiroidismo congénito tiene una o varias formas heredadas de hipotiroidismo congénito conocidas colectivamente como dishormonogénesis tiroidea familiar. Estas enfermedades están causadas por mutaciones en las enzimas que se requieren para la síntesis, metabolismo y sensibilidad final de los órganos para la hormona tiroidea y se heredan de forma autosómica recesiva. Las mutaciones en los genes de la síntesis de hormonas hipotalámicas-pituitarias y sus receptores se heredan también de forma autonómica recesiva e infrecuentemente causan hipotiroidismo congénito. Hay mutaciones muy raras en los genes que regulan la embriogénesis de la glándula pituitaria y tiroidea. La forma de herencia se desconoce. La deficiencia de la globulina fijadora de tiroxina TBG, que no es causa de hipotiroidismo congénito, es causada por mutaciones en el gen que se requiere para la síntesis de la proteína fijadora mayor plasmática de T4. El modo de herencia generalmente es ligado a X, aunque se han reportado algunas formas de deficiencia de TBG heredadas de forma autosómica recesiva.[28]

2.6.1.2 Síndrome adrenogenital (SAG)

Antecedentes

La deficiencia de una de las 5 enzimas que requiere la vía esteroidogénica para la biosíntesis del cortisol (hidrocortisona) resulta en un grupo de enfermedades

conocidas colectivamente como hiperplasia adrenal congénita. Como resultado del deterioro en la síntesis de cortisol por la corteza adrenal, la pituitaria secreta excesivamente hormona adrenocorticotrópica (ACTH), la cual estimula a la corteza adrenal para sintetizar y secretar más cortisol.[30]

La estimulación de ACTH causa una hiperplasia difusa de la glándula adrenal y la enfermedad se reconoce en la infancia. Más del 90% de los casos de hiperplasia adrenal congénita son causados por la reducción o la ausencia de actividad de la enzima esteroidea 21 hidroxilasa, conocida como CY21, ó hiperplasia adrenal congénita clásica.

Esta forma de hiperplasia adrenal congénita se presenta en la infancia temprana, en la niñez temprana o en la adolescencia, dependiendo de la magnitud de la deficiencia de la actividad enzimática. En casos severos, una actividad muy baja de CY21 causa disminución en la secreción de aldosterona, pérdida de sal e hipovolemia. Si no se reconoce la enfermedad y se trata adecuadamente la combinación de hipotensión e hipoglicemia por la deficiencia de cortisol puede llevar a un niño a la muerte durante el primer mes de vida. La vía que sintetiza los andrógenos no requiere de la actividad de la CYP21, por lo que el exceso de secreción de andrógenos, viriliza a los fetos femeninos causando varios grados de ambigüedad sexual al nacimiento.[30]

Manifestaciones clínicas

Los varones recién nacidos con hiperplasia adrenal congénita son normales al nacer. En los casos severos, la pérdida de sal se hace evidente dentro de los primeros 7 a 10 días.

Alrededor de las 2 a 3 semanas los niños empiezan con falla en el crecimiento, vómitos inexplicables, se alimentan poco, hay hipovolemia y pueden desarrollar choque. La misma secuencia de síntomas se desarrolla en las recién nacidas no tratadas con hiperplasia adrenal congénita, solo que la ambigüedad sexual que presentan al nacimiento puede alertar para hacer un diagnóstico temprano de la enfermedad y dar un tratamiento adecuado en muchas pacientes. Sin embargo puede presentarse al nacimiento una completa virilización de una niña con un fenotipo clínico de un varón con criptorquidia bilateral. En este tipo de presentación el diagnóstico de hiperplasia adrenal congénita puede pasar desapercibido y asignarle un sexo incorrecto al recién nacido.[31]

Aproximadamente el 75% de los niños con hiperplasia adrenal congénita clásica tienen la hiperplasia adrenal congénita perdedora de sal. Las formas leves de la hiperplasia adrenal congénita, llamada hiperplasia adrenal congénita de virilización simple, tienen una secreción normal de aldosterona y se presentan con virilización en las niñas en la etapa de la infancia, pero el diagnóstico en los niños puede no ser evidente sino hasta la niñez cuando el exceso de andrógeno causa precocidad sexual sin agrandamiento de los testículos. Un diagnóstico tardío se asocia inicialmente con una maduración esquelética marcadamente avanzada y un crecimiento lineal acelerado, pero después con una pubertad temprana y finalmente una estatura corta. En la forma más leve de hiperplasia adrenal congénita (atenuada, o deficiencia de 21 hidroxilasa de inicio tardío), tanto el cortisol como la secreción de aldosterona son normales, pero a expensas de una producción excesiva de hormonas androgénicas crónica, de leve a moderada. Estos niños presentan en la infancia o adolescencia

vello sexual de inicio temprano (pubertad prematura) o hirsutismo, las mujeres tienen oligomenorrea y acné y la infertilidad puede estar presente en ambos sexos.[32]

Laboratorio

La 17 hidroxiprogesterona (17-OHP) es el precursor esteroideo inmediato en la hiperplasia adrenal congénita y el sustrato para la CYP21. La medición de 17 hidroxiprogesterona en gotas de sangre del recién nacido puede discriminar a los niños con la hiperplasia adrenal congénita o con simple virilización de los niños no afectados. El tamiz neonatal usualmente no detecta la forma atenuada o los pacientes con hiperplasia adrenal congénita no clásica de inicio tardío. Cuando los valores exceden el rango normal, se debe repetir el análisis de la 17 hidroxiprogesterona usando extracción orgánica para remover las sustancias que pueden interferir. Los valores normales de 17 hidroxiprogesterona varían con el peso al nacimiento y la edad gestacional, por lo que se deben ajustar de acuerdo a esto.

La prueba confirmatoria en suero incluye repetir el valor de la 17 hidroxiprogesterona, buscar otros precursores esteroideos para asegurarse de que una elevación leve de la 17 hidroxiprogesterona no sea causada por otra forma de hiperplasia adrenal congénita (por ejemplo la deficiencia de 11 hidroxilasa), y hacer pruebas relacionadas a la pérdida de sal como el sodio y potasio séricos y la actividad de la renina. También está disponible la prueba confirmatoria de ADN.[33]

Tratamiento

El tratamiento de elección para la hiperplasia adrenal congénita es el reemplazo oral con hidrocortisona a dosis fisiológicas. Los glucocorticoides más potentes están contraindicados en el niño en crecimiento y el adolescente debido a lo difícil que es

determinar la dosis fisiológica de la dosis farmacológica. En los niños con hiperplasia adrenal congénita perdedora de sal, la 9 fluorohidrocortisona debe mantenerse normal en un balance electrolítico sin excesivos efectos natriuréticos o glucocorticoides. El monitoreo de los niveles plasmáticos de 17 hidroxiprogesterona y de androstenediona, de la velocidad de crecimiento y de la toma ocasional de una edad ósea ofrecen las herramientas básicas para un tratamiento adecuado y efectivo.

Cuando los pacientes viajen, se recomienda que sus padres lleven una guía de tratamiento escrita de su médico tratante, además estos niños deben llevar puesto una pulsera o un collar por si ocurre una emergencia puedan ser identificados como pacientes con deficiencia de cortisol.[35]

Herencia

Cada una de las formas de hiperplasia adrenal congénita se heredan de forma autosómica recesiva. Está ya disponible la prueba de portador de ADN para hacerlo en los familiares y para hacer un diagnóstico prenatal. Es importante la identificación temprana de los fetos afectados para evitar la virilización de los fetos femeninos. En las familias en riesgo de un bebé afectado, la dexametasona oral se comienza tan pronto como se diagnostica el embarazo. Si se comienza antes de las 6 semanas de vida fetal se previene la virilización o se limita considerablemente. Una vez que se determina el sexo del feto, se descontinúa la terapia materna si el feto es varón; y una vez que la prueba de ADN se conoce en el feto femenino, se puede descontinuar la terapia materna si la bebita no está afectada.[34]

2.6.1.3 Deficiencia de biotinidasa

Antecedentes

La biotina es parte del complejo de la vitamina B que funciona en el hombre como cofactor para 4 enzimas carboxilasas. Cuando la biotina se liga covalentemente a un residuo de lisina en las carboxilasas, se activan las enzimas. Se produce biotinil-lisina cuando las enzimas carboxilasas se degradan. La biotinidasa subsecuentemente hidroliza la biotinil lisina para liberar biotina permitiendo que sea reciclada y la hace disponible para activar nueva síntesis de enzimas carboxilasas. En ausencia de una actividad normal de biotinidasa, el paciente desarrolla una deficiencia funcional de biotina y presenta síntomas clínicos. La deficiencia de biotinidasa también es conocida como deficiencia de carboxilasa múltiple de inicio tardío, diferente a la forma temprana que es causada por la deficiencia de holocarboxilasa sintetasa.[35]

Manifestaciones clínicas

Los recién nacidos con deficiencia de biotinidasa se ven normales al nacimiento. Con el tiempo la deficiencia de biotina provoca síntomas clínicos en los pacientes al cabo de pocas semanas o incluso cuando el niño ya tiene varios años de vida. Si no se trata la enfermedad, los pacientes desarrollarán cetoacidosis metabólica y aciduria orgánica. Los síntomas incluyen ataxia, hipotonía, retraso en el desarrollo, conjuntivitis, rash, alopecia, crisis convulsivas, pérdida auditiva, problemas para respirar y atrofia óptica. La expresión variable de los síntomas se relaciona probablemente a la ingesta de biotina en la dieta y al grado de actividad enzimática residual de la biotinidasa. La deficiencia parcial de biotinidasa aparece como una

enfermedad más leve donde los pacientes manifiestan principalmente síntomas cutáneos particularmente cuando se encuentran bajo estrés metabólico.[36]

Laboratorio

El tamiz metabólico neonatal realizado en gotas de sangre seca, detecta la actividad de la biotinidasa y puede identificar a pacientes afectados con esta enfermedad tan pronto como inmediatamente después del nacimiento. Pueden detectarse tanto la deficiencia parcial como la completa. El diagnóstico se confirma midiendo la actividad de la biotinidasa en suero o analizando el DNA para detectar los genotipos más comunes. En los casos sintomáticos clínicamente, el análisis urinario por cromatografía de gas y espectrometría de masa identifica la elevación del beta hidroxiisovalerato, lactato, beta metilcrotonilglicina, beta hidroxipropionato y metil citrato. Estas se acumulan debido a la inactividad de la biotina que las 4 enzimas requieren.[36]

Tratamiento

La deficiencia de biotinidasa es tratada con suplementos orales de biotina, la cual previene el desarrollo de los síntomas clínicos.[36]

Herencia

Esta enfermedad se hereda de forma autosómica recesiva. Para que una persona afectada con una enfermedad autosómica recesiva manifieste síntomas tiene que tener 2 copias del gen de la enfermedad, cuando la persona solo tiene una copia del gen de la enfermedad se le conoce como portador y generalmente no muestra síntomas, sin embargo pasa el gen de la enfermedad a sus hijos. Cuando ambos

padres son portadores del gen de la enfermedad tienen un 25% de oportunidad con cada embarazo de tener un hijo afectado con la enfermedad.[28]

2.6.1.4 Galactosemia

Antecedentes

Los individuos que eran intolerantes a la ingesta de galactosa se describieron desde 1908, pero no fue hasta 1935 en que la eliminación de la galactosa de la dieta mostró que revertía el síndrome de toxicidad aguda asociada con la galactosemia. La vía de Leloir, la principal vía del metabolismo de la galactosa se aclaró a principios de los años cincuentas.

En 1955 se demostró la acumulación de galactosa 1 fosfato en los eritrocitos de los niños con alteración en el metabolismo de la galactosa. Posteriormente se fueron desarrollando métodos para medir la galactosa 1 fosfato uridil transferasa (GALT) y la galactosa 1 fosfato en una muestra de sangre seca del recién nacido.

Más del 95% de las galactosemias son debidas a la deficiencia de galactosa 1 fosfato uridil transferasa. Aunque se han documentado muchas mutaciones en el gen de la galactosa 1 fosfato uridil transferasa, la mayoría de los casos de deficiencia de esta enzima son debidas a unas pocas mutaciones de alta frecuencia. En el 5% de los casos de galactosemia, el defecto metabólico esta en la galactoquinasa (GALK), y muy rara vez, el defecto se encuentra en la uridil difosfato galactosa epimerasa (GALE).[37]

Manifestaciones clínicas

La deficiencia de galactosa 1 fosfato uridil transferasa casi siempre se presenta como una enfermedad que amenaza la vida del bebé dentro de las primeras 2 semanas de vida. Los síntomas iniciales son pobre ingesta de alimento, poca ganancia de peso, vómitos, diarrea, letargia e hipotonía. A la exploración física los niños se ven ictéricos con hepatomegalia, pueden tener una fontanela llena y tener sangrado prolongado después de que se les toma una muestra de sangre venosa o arterial. Casi siempre los niños tienen cataratas. Los exámenes de laboratorio revelan enfermedad hepática, disfunción tubular renal y anormalidades hematológicas. Puede haber anemia hemolítica y septicemia. Las complicaciones a largo plazo incluyen alteraciones en el desarrollo neuropsicológico y complicaciones neurológicas tardías. En las mujeres algo común es la falla ovárica debido a los efectos tóxicos prenatales de la galactosemia y esto no es reversible.[9]

En la deficiencia de galactoquinasa (GALK) el único hallazgo clínico consistente son las cataratas. En la deficiencia de la uridil difosfato galactosa epimerasa (GALE) son asintomáticos salvo muy raras excepciones y crecen y se desarrollan normalmente.

Laboratorio

El tamiz para galactosemia incluye la prueba para la galactosa total (galactosa más galactosa 1 fosfato) y la medición de la actividad enzimática de la galactosa 1 fosfato uridil transferasa. El encontrar la galactosa total elevada y/o reducida la actividad de la galactosa 1 fosfato uridil transferasa debe alertar para evaluar adicionalmente a este paciente. El nivel de galactosa puede ser fraccionado en galactosa libre y galactosa 1 fosfato, y el análisis de DNA para las mutaciones más comunes asociadas

con la deficiencia de galactosa 1 fosfato uridil transferasa se pueden realizar en las gotas de sangre de la muestra inicial. El hacer esta combinación de estudios hace que de una sola gota de sangre seca rápidamente se pueda demostrar si la galactosemia se debe a una deficiencia de galactosa 1 fosfato uridil transferasa, a una deficiencia de galactoquinasa o a una de uridil difosfato galactosa epimerasa. La prueba confirmatoria generalmente incluye estudios en sangre de galactosa y la actividad enzimática asociada para caracterizar el fenotipo del paciente.[28]

Tratamiento

Ante la sospecha de galactosemia, rápidamente se debe excluir la galactosa de la dieta del bebé (ya sea la leche materna o la leche de vaca). Se recomienda usar fórmulas de soya a menos que el bebé tenga enfermedad hepática significativa. Además se debe asumir que el paciente cursa con sepsis por gran negativos y se deben empezar a dar los antibióticos apropiados por vía intravenosa.[9]

Herencia

Esta enfermedad se hereda de forma autosómica recesiva.[28]

2.6.2 Patologás asociadas al metabolismo de los aminoácidos

- Hiperfenilalaninemia / Fenilcetonuria
- Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce
- Citrulinemia tipo I

2.6.2.1 Fenilcetonuria (PKU)

Antecedentes

Fenilcetonuria (PKU) es un desorden del metabolismo de los aminoácidos que se reconoció como un defecto genético desde 1930. La fenilalanina es un aminoácido

esencial que se convierte en tirosina por la acción de la enzima fenilalanina hidroxilasa. Cuando se bloquea esta reacción debido a una actividad enzimática deficiente de la fenilalanina hidroxilasa se produce la Fenilcetonuria que ocasiona síntomas severos que involucran al sistema nervioso central. La fenilalanina hidroxilasa requiere tetrahidrobiopterin como cofactor y su deficiencia causada por un defecto enzimático en la síntesis o reciclado de la tetrahidrobiopterin, pueden también resultar en Fenilcetonuria.[28] En caucásicos la incidencia de la fenilcetonuria es de aproximadamente uno en 12,000 personas. 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.[38]

Tabla 2

Incidencia de fenilcetonuria en Latinoamérica

Incidencia de fenilcetonuria.[3]		
País	**Incidencia**	**Tasa por 1,000 neonatos**
México	1:70,082	0.014
Brasil	1:13,585	0.073
Argentina	1:1,467	0.681

Fuente: Barba Evia José Roberto.(2004)Tamiz neonatal: Una estrategia en la medicina preventiva. [19]

Manifestaciones clínicas

Los niños con fenilceturia se ven normales al nacimiento y durante el periodo neonatal. Posteriormente empiezan con manifestaciones como irritabilidad, tienen aumentados los reflejos tendinosos profundos, huelen a ratón, tienen posturas inusuales y vomitan. Su cabello y piel van desarrollando una pigmentación pálida, y pueden tener crisis convulsivas. La fenilalanina se va acumulando durante los

primeros días de vida y los niveles de tirosina tienen a estar bajos. Aunque están presentes varios metabolitos de la fenilalanina, por si misma la fenilalanina parece ser una molécula tóxica en la Fenilcetonuria. Los niveles altos de fenilalanina previenen el transporte de otros aminoácidos a través de la barrera hematoencefálica, inhibiendo la síntesis de neurotransmisores e interrumpiendo la síntesis proteica en el cerebro. Esto produce un retardo mental severo y enfermedad de la materia blanca.

Las mujeres con Fenilcetonuria no tratada que llegan a embarazarse corren un gran riesgo de dar a luz bebés con daño neurológico. Esto se debe a que la fenilalanina en niveles altos atraviesa la placenta durante el embarazo y ésta es tóxica para el feto en desarrollo de una mujer con Fenilcetonuria. Las mujeres con Fenilcetonuria tienen que estar en una dieta especial antes de embarazarse para evitar los efectos tóxicos de la fenilalanina en su bebé.[9]

Laboratorio

El tamiz neonatal para Fenilcetonuria comenzó con un bioanálisis bacterial y ha progresado al uso de espectrometría de masa tandem. Esta sensible tecnología permite medir tanto fenilalanina como tirosina, mostrando niveles elevados de fenilalanina aunado a un incremento en el radio de fenilalanina a tirosina lo cual es indicativo de Fenilcetonuria. Esta metodología hace el tamiz para Fenilcetonuria efectivo, confiable y eficiente. Varios cientos de mutaciones en el gen de la fenilalanina hidroxilasa pueden causar Fenilcetonuria (98%), el otro 2% es debido a mutaciones en otros genes necesarios para la producción de tetrahidrobiopterin. Todos los recién nacidos con Fenilcetonuria deben ser estudiados para defectos del tetrahidrobiopterin. En pacientes sin Fenilcetonuria, la hiperalimentación con

suplementos de aminoácidos parenterales producen niveles elevados de fenilalanina, pero el radio de fenilalanina a tirosina no esta elevado. Algunos niños tienen mutaciones en la fenilalanina hidroxilasa que provocan una hiperfenilalaninemia leve sin enfermedad neurológica seria.[28]

Tratamiento

Para mantenerse normales, los pacientes con Fenilcetonuria tienen que tener unos niveles fisiológicos de fenilalanina y tirosina de por vida. Los estudios han mostrado que los periodos donde la fenilalanina esta elevada afectan el desarrollo y la función cerebral. Los recién nacidos que se diagnostican con Fenilcetonuria deben comenzar con un tratamiento dietético lo antes posible. Ya están disponibles varias fórmulas comerciales y alimentos para pacientes con Fenilcetonuria. La fenilalanina (y la tirosina) deben medirse regularmente para el seguimiento de la dieta.[7]

Herencia

Esta enfermedad se hereda de forma autosómica recesiva.[28]

2.6.2.2 Enfermedad de orina con olor a jarabe de arce

Antecedentes

La enfermedad de orina del jarabe de arce se describió por primer vez en 1954, en una familia con 4 recién nacidos afectados sucesivamente; cada uno falleció en las primeras semanas de vida padeciendo una enfermedad neurológica progresiva. La enfermedad de orina del jarabe de arce es causada por una deficiencia en la habilidad de descarboxilar aminoácidos de cadena ramificada. La actividad enzimática reside

en el complejo de la deshidrogenasa cetoácida de cadena ramificada en la membrana mitocondrial.[29]

En el mundo, no existe consenso sobre la prevalencia de este trastorno al nacimiento pero se estima cercana a 1:100,000 recién nacidos. Sin embargo, en la población Amish de Pensilvania la prevalencia es de 1:176 recién nacidos.[39]

Manifestaciones clínicas

La forma más común de la Enfermedad de orina del jarabe de arce se presenta con síntomas muy patentes durante los primeros días de vida. El niño se ve normal al nacimiento, pero posteriormente tiene dificultades para comer, vomita y evoluciona a letargia y coma. El niño puede tener un llanto agudo y sus pañales tienen un olor a jarabe de arce. Típicamente hay acidosis metabólica y un incremento en el anión-gap y se ven aminoácidos de cadena ramificada (leucina, isoleucina y valina) en plasma. También puede ocurrir hipoglicemia. El deterioro neurológico es rápido y progresivo. El edema cerebral da lugar a encefalopatía que se manifiesta por una alternancia de hipertonía e hipotonía, piernas en tijera, opistótonos, respiración anormal, coma y muerte. Si el paciente sobrevive a este periodo, cualquier infección o alteración metabólica puede poner en peligro su vida. Se han reportado otro tipo de presentaciones de la enfermedad, que son menos agudas, entre ellas una forma intermitente asociada con episodios de ataxia y acidosis y una más forma más suave que es la forma crónica intermitente con acidosis menos severa. Los síntomas neurológicos son típicamente evidentes alrededor de los 2 años de edad en todas las formas de ésta enfermedad. En un paciente dado puede haber fenotipos variables de

diferentes mutaciones del complejo de la deshidrogenada cetoácida de cadena ramificada y capacidad metabólica residual.[39]

Laboratorio

El tamiz metabólico neonatal realizado en gotas de sangre seca usando espectrometría de masa tandem mide la valina y la suma de leucina, isoleucina y aloisoleucina, los aminoácidos de cadena ramificada. La leucina, isoleucina y la valina son aminoácidos nutricionalmente requeridos. En la enfermedad de orina de jarabe de arce, estos aminoácidos no se metabolizan (descarboxilan) y se acumulan en niveles muy altos, el más alto de todos es la leucina. La descarboxilación oxidativa es el segundo paso en la vía metabólica de degradación, ésta se encuentra bloqueada en esta enfermedad y da lugar a la acumulación de 3 ácidos orgánicos: el ácido 2 oxoisocaproico de la leucina, el ácido 2 oxo 3 metilvalérico de la isoleucina y el ácido 2 oxoisovalérico de la valina, los cuales se detectan en la orina de los pacientes afectados en grandes cantidades. Durante una crisis, los pacientes están acidóticos porque el lactato y los ácidos orgánicos están elevados y típicamente están cetócicos. El diagnóstico de esta enfermedad se basa en la elevación en plasma de los aminoácidos de cadena ramificada junto con aloisoleucina, y los ácidos orgánicos urinarios anormales.[28] La deficiencia de la actividad del complejo enzimático de la deshidrogenasa cetoácida de cadena ramificada puede medirse en cultivo de fibroblastos. El diagnostico prenatal se puede realizar midiendo la actividad enzimática en células de vellosidades coriónicas o en cultivo de amniocitos.[40]

Tratamiento

El tratamiento consiste en una dieta cuidadosamente regulada que proporcione aminoácidos ramificados suficientes ya que son esenciales para garantizar el crecimiento y desarrollo sin exceder la capacidad de degradación enzimática del paciente.[41] El tratamiento nutricional debe ser prescrito por un equipo especializado en tratamiento del metabolismo y con experiencia en la administración de fórmulas metabólicas especiales. También es importante complementar con 50 a 300 mg/día de tiamina (vitamina B1), durante cuando menos 3 semanas, dado que dicha vitamina es el cofactor del complejo enzimático de la deshidrogenasa de α-cetoácidos de cadena ramificada; además para algunos pacientes es terapéutica (fenotipo respondedor a la tiamina), pues logra restablecer el metabolismo de los aminoácidos ramificados y no tiene efectos adversos conocidos.[42]

Herencia

Esta enfermedad se hereda de forma autosómica recesiva.[28]

2.6.2.3 Citrulinemia tipo I

Antecedentes

El ciclo de la urea es una ruta metabólica por la que se realiza la detoxificación del amonio. En él intervienen cinco reacciones, y pueden existir defectos en cada una de ellas: 1) deficiencia de la carbamoilfosfato sintetasa, 2) deficiencia de ornitina transcarbamilasa, 3) deficiencia de arginosuccínico sintetasa (citrulinemia), 4) deficiencia de arginosuccinasa (aciduria argininosuccínica) y 5) deficiencia de

arginasa (argininemia). La incidencia de estas enfermedades es de 2,5 casos/100.000 nacimientos.[3]

Existen dos tipos de citrulinemia descritos hasta ahora. La Citrulinemia Tipo I (citrulinemia clásica) puede ser diagnosticada durante los primeros días de vida, y es diagnosticada en 1 de cada 57,000 nacimientos. La Citrulinemia Tipo II se ha diagnosticado principalmente en Japón, este de Asia, y Medio Oriente. Este tipo de citrulinemia es más rara y es diagnosticada aproximadamente en 1 de cada 100,000 a 230,000 individuos de estas regiones.[43]

Manifestaciones clínicas

La interrupción del ciclo de la urea conlleva la acumulación del ión amonio, que es altamente tóxico, por lo que la mayoría de estas alteraciones comparten una presentación clínica similar. Las formas leves tienen un comienzo gradual, mostrando los niños enfermos vómitos frecuentes, poca ganancia de peso, retraso en el desarrollo y cabello seco o frágil, pudiendo presentarse en forma de episodios, permaneciendo prácticamente asintomáticos entre los mismos. La forma grave se ha observado en niños con gestación completa que presentan efectos de hiperamoniemia en los primeros días de vida, con anorexia, letargia, vómitos, hipotonía, espasmos, convulsiones, e incluso la posibilidad de llegar al coma. Pueden presentarse también hemorragias pulmonares y gástricas con riesgo elevado de fallecimiento.[5]

Tratamiento

En lo que respecta al tratamiento, existe una alta incertidumbre sobre su efectividad, aunque la restricción a largo plazo de proteínas en la dieta y la administración oral de

sodio fenilbutirato en algunas alteraciones del ciclo de la urea, como la deficiencia de la ornitina transcarbamilasa y la citrulinemia, ha producido mejorías clínicas y de la tasa de supervivencia. Para otras patologías, como la aciduria arginosucínica, la deficiencia de arginasa y la hiperornitinemia, no existe información de tratamientos efectivos.[5]

Herencia

La citrulinemia pertenece a una clase de enfermedades genéticas conocidas como desórdenes del ciclo de la urea.

La citrulinemia tiene sus orígenes en transtornos genéticos que pueden ser hereditarios. Los genes afectados en esta enfermedad son el ASS y el SLC25A13. Cada gen produce un tipo distinto de citrulinemia.

La citrulinemia tipo I es producida por el gen ASS, el cual se encarga de sintetizar la enzima argininosuccinicosintetasa. Debido a la reducida actividad de esta enzima se comienza a acumular en el torrente sanguíneo amonio y otros productos del ciclo de la urea, llevando a los típicos síntomas de la citrulinemia.

La citrulinemia tipo II es producida por el gen SLC25A13, la cual se encarga de la síntesis de la citrina, una proteína encargada del transporte de ciertas moléculas a través de la membrana mitocondrial. Algunas de estas moléculas son parte de procesos encargados de la biosíntesis de proteínas y nucleótidos. El mal funcionamiento de la citrina inhibe el ciclo de la urea, además de que afecta la biosíntesis de proteínas y nucleótidos.[43]

2.6.3 Patologías asociadas al metabolismo de la oxidación mitocondrial de ácidos grasos

- Aciduria glutárica tipo I
- Deficiencia de carnitina/acilcarnitina translocasa
- Deficiencia de L-3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena larga
- Deficiencia de L-3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga

2.6.3.1 Aciduria glutárica tipo 1

Manifestaciones clínicas

La mayoría de los individuos homocigotos para la mutación patogénica en el gen de la deshidrogenasa glutaril-CoA esencialmente desarrollan enfermedad neurológica, crisis encefalopática agudizada o, con menor frecuencia, un curso insidioso. La enfermedad neurológica de esta entidad consiste en un desorden extrapiramidal de grado variable; muchos individuos que han tenido una crisis encefalopática tienen distonía severa con marcada incapacidad. La inteligencia usualmente permanece intacta. El mecanismo patogénico se desconoce, pero se distinguen dos momentos patogénicos.

No existe correlación entre la atrofia frontotemporal de grado variable en un infante y el subsiguiente daño neurológico. Una complicación común es el hematoma subdural, el cual puede confundirse con sospecha de abuso infantil. La degeneración del ganglio basal, en particular del cuerpo estriado, es clínicamente lo más relevante.[9]

Diagnóstico

El diagnóstico temprano permite un adecuado consejo genético previo a futuros embarazos. Se ha estimado una incidencia en la población general de Europa y Norteamérica por debajo de 1:40,000. El tratamiento no siempre previene las manifestaciones de la enfermedad en todos los casos. [9]

2.6.3.2 Deficiencia de la carnitina/acilcarnitina translocasa

Antecedentes

La deficiencia de Carnitina/Acilcarnitina Translocasa (CACT) es un desorden de la oxidación de los ácidos grasos. La oxidación de los ácidos graso genera ATP en la mitocondria y provee acetil-CoA para la gluconeogénesis. CACT normalmente actúa transportando acilcarnitina de cadena larga a través de la membrana mitocondrial interna hacia la matriz mitocondrial donde ocurre la beta oxidación. CACT también facilita la salida de carnitina libre fuera de la mitocondria donde puede ser utilizada para la formación de acilcarnitinas. La deficiencia en este trasporte proteico resulta en una falla en la oxidación de ácidos grasos de cadena larga y causa acumulación de acilcarnitinas de cadena larga fuera de la mitocondria y en el plasma. Los ácidos grasos de cadena corta y media no requieren CACT para entrar dentro de la mitocondria y por lo tanto están disponibles para el metabolismo energético.[44]

Manifestaciones clínicas

Hay dos presentaciones clínicas de la deficiencia de CACT. La forma severa tiene un inicio en la etapa neonatal y se manifiesta con síntomas cardiorespiratorios agudos en los primeros días de vida. Si los pacientes sobreviven a la enfermedad inicial, sufren

de debilidad muscular crónica, hipertrofia cardiaca, hipoglicemia e hiperamonemia. La carnitina plasmática esta baja. La muerte puede ocurrir debido a complicaciones de la cardiomiopatía. Estos pacientes no tienen actividad de CACT medible.

Un segundo fenotipo de la enfermedad puede tener síntomas más leves debido a que poseen algo de actividad residual de CACT. Estos pacientes cursan con hipoglicemia, la cual puede conducir a una muerte temprana, pero sin síntomas cardiacos. En la autopsia se ha reportado esteatosis severa en el hígado, corazón y riñones.[45]

Laboratorio

El Tamiz metabólico neonatal en gotas de sangre seca usando espectrometría de masa Tandem revela elevaciones de algunas acilcarnitinas de cadena larga (por ej. C16, C18, C18:1 Y C18:2). Estos hallazgos son característicos pero no definitivos de la deficiencia de CACT, porque la deficiencia de la enzima Carnitina Palmitoil Tranferasa II tiene resultados similares. La determinación cuantitativa de ácidos orgánicos urinarios generalmente no es de ayuda, como las elevaciones en los ácidos grasos de cadena larga, incluyendo los ácidos dicarboxílico y el 3 hidroxidicarboxílico están contrariamente presentes. El perfil de acilcarnitina plasmática puede confirmar elevaciones de las acilcarnitinas. El diagnostico definitivo de deficiencia de CACT requiere cultivo de fibroblastos o realizar el análisis de la mutación del gen. El diagnostico prenatal puede hacerse usando un análisis de ADN si se conocen las mutaciones en los padres.[28]

Tratamiento

Esta rara enfermedad se trata previniendo la hipoglicemia y supresión de la necesidad de oxidación de ácidos grasos de cadena larga. La dieta con aceite de triglicéridos de cadena media puntea el paso de CACT en la oxidación de ácidos grasos y provee calorías seguras. El tratamiento de soporte agresivo en el periodo neonatal y durante una enfermedad intercurrente es muy importante ya que cualquier infección puede poner en peligro la vida del niño.[28]

Herencia

Esta enfermedad se hereda de forma autosómica recesiva.

2.6.3.3 Deficiencia de L3-hidroxi acil-coa deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena larga (LCHAD)

Antecedentes

La deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena larga (LCHAD) es un desorden de la oxidación mitocrondrial de los ácidos grasos. La acil-CoA deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena larga es una de las dos enzimas que interviene en el tercer paso de los cuatro que forman la beta-oxidación de los ácidos grasos. La otra enzima es llamada acil-CoA deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena corta, y actúa sobre sustratos de cadena más corta. La actividad de la LCHAD reside en la proteína trifuncional mitocondrial, la cuál actúa catalizando tres pasos secuenciales en la beta-oxidación. La deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa ocurre como un defecto aislado junto con la deficiencia de las otras dos enzimas de la deficiencia de la proteína trifuncional mitocondrial. La deficiencia de LCHAD altera

la oxidación de los ácidos grasos de cadena larga endógenos (16 carbonos ó más) y de los provenientes de la dieta.**7** Incidencia estimada: mayor de 1:75.000.[7]

Manifestaciones clínicas

La deficiencia de LCHAD puede estar presente clínicamente desde el primer día hasta los tres años de edad. Dos escenarios clínicos han sido descritos. Un grupo de pacientes con deficiencia de LCHAD presentan síntomas de cardiomiopatía, los cuáles pueden conducir a la muerte. Diversos problemas cardiacos han sido descritos, incluyendo cardiomegalia, hipertrofia ventricular izquierda y pobre contractilidad. El comienzo puede ser agudo ó crónico. Un segundo grupo de pacientes, usualmente progresan rápidamente con hipoglucemia no cetógena, vómitos, hipotonía y hepatomegalia. Puede ocurrir rabdomiólisis. Ambas presentaciones son altamente variables, y las características pueden sobreponerse. Los síntomas pueden inicialmente simular una enfermedad inocua (un resfriado ó una otitis), conduciendo a un ayuno prolongado. Los síntomas a menudo preceden el comienzo de la hipoglucemia. La hipoglucemia ocurre por una inhabilidad para conocer los requerimientos gluconeogénicos durante el ayuno, a pesar de la activación de una vía alterna de la producción de sustratos, la proteólisis. El examen físico de un niño agudamente enfermo puede revelar leve a moderada hepatomegalia y debilidad muscular. El examen de la sangre puede evidenciar hipoglucemia, elevación de CK y transaminasas anormales. Única entre los desordenes de la oxidación de los ácidos grasos, los pacientes con LCHAD pueden desarrollar una neuropatía sensomotora periférica y retinopatía pigmentaria al mismo tiempo. En la autopsia se puede

observar un hígado graso, que a menudo conduce al diagnóstico erróneo de Síndrome de Reye ó muerte súbita del lactante.

El síndrome de HELLP (hemólisis, elevación de enzimas hepáticas y plaquetas bajas) puede ocurrir en el embarazo cuando un feto esta afectado con LCHAD.[44]

Laboratorio

El Tamiz metabólico neonatal usando espectrometría de masa Tandem realizado en una muestra de sangre seca identifica los niveles elevados de varias hidroxiacilcarnitinas de cadena larga (C16-OH, C16:1-OH, C18-OH, C18:1-OH, C18:2-OH y generalizado C12 a través de las especies C14). El estudio bioquímico de la sangre y orina para carnitina, acilcarnitinas, acilglicinas y ácidos orgánicos es diagnóstico de éste desorden. Los ácidos dicarboxílico e hidroxicarbocílico son usualmente encontrados con análisis de los ácidos orgánicos en orina, pero puede ser normales cuando el paciente no está agudamente enfermo. El análisis de la actividad de la acil-CoA deshidrogenasa en fibroblastos puede revelar a individuos afectados comparados con portadores heterocigotos y líneas de fibroblastos normales. La actividad de LCHAD debe ser probada después de la precipitación de la actividad de SCHAD, debido al traslado en el reconocimiento del sustrato.

Los pacientes con deficiencia con LCHAD tienen una mutación común (1528G>C) en la subunidad de la proteína trifuncional mitocondrial. La detección de mutaciones en el DNA de los individuos afectados permite confirmar los resultados de las pruebas bioquímicas y una exacta detección de portadores asintomáticos entre los miembros de la familia. El diagnóstico prenatal es posible por medio del ensayo enzimático de cultivos de amniocitos ó por pruebas in vitro de la vía de la beta-

oxidación. El análisis del DNA puede también ser usado para el diagnóstico prenatal de fetos afectados en los embarazos de alto riesgo cuando ambos padres son portadores de una mutación conocida.[28]

Tratamiento

La parte fundamental del manejo médico de LCHAD es evitar el ayuno prolongado, particularmente durante los periodos de alto estrés metabólico, como durante una enfermedad. El ayuno durante la noche no debe ser mayor a doce horas y los niños deben recibir alimento ya muy noche para reducir este periodo. La adición de maicena mezclada con líquido puede ayudar a algunos niños a disminuir la frecuencia de hipoglucemia matutina. Debe evitarse las dietas altas en grasas naturales. La suplementación con triglicéridos de cadena media permite el bloqueo metabólico y provee calorías seguras.

La suplementación con L-carnitina no ha mostrado beneficio para evitar ó aminorar los síntomas clínicos.

La ingesta alta de carbohidratos debe ser favorecida durante la enfermedad, iniciando con la suplementaciòn de glucosa intravenosa si por alguna razón la hidratación oral no es exitosa. En la LCHAD, es imperativo que el paciente letárgico reciba dextrosa intravenosa para evitar la hipoglucemia durante la evaluación.[7]

Herencia

Este desorden se hereda con un patrón autosómico recesivo.

2.6.3.4 *Deficiencia de acil-coa deshidrogenasa de cadena muy larga* (VLCAD)

Antecedentes

La VLCAD es una alteración de la ß-oxidación de los ácidos grasos. La deficiencia enzimática es una de las cuatro deshidrogenasas mitocondriales acil-CoA que llevan a cabo la deshidrogenización inicial en la ß-oxidación de los ácidos grasos. La VLCAD impide la oxidación de los ácidos grasos de la dieta y los endógenos de cadena larga (16 carbonos o mayores). El aumento de los productos intermedios de ácidos grasos de cadena larga acil-CoA resulta en efectos tóxicos para el metabolismo normal. El gen está localizado en el cromosoma 17 y codifica para una proteína que actúa en la membrana mitocondrial interna. Incidencia estimada: mayor de 1:75.000.[7]

Manifestaciones clínicas

Se han reportado dos presentaciones generales, aunque ambas pueden variar considerablemente. Los niños se pueden presentar con síntomas severos parecidos a sepsis, semejante al síndrome de Reye, el cual casi siempre es mortal. El paciente puede estar hipoglicémico con el ayuno y tener acidosis metabólica, aumento de enzimas hepáticas con hepatomegalia (debido a esteatosis), colestasis, cardiomiopatía hipertrófica, proteinuria y hematuria. Una segunda presentación puede tener un inicio más tardío con letargia y coma con el ayuno. Estos pacientes tienen hipoglicemia hipocetócica, hepatomegalia e infecciones recurrentes, fatiga fácil que resulta en dolor muscular recurrente. Algunos presentan rabdomiólisis inducida por el ejercicio.[44]

Laboratorio

El tamiz neonatal usando espectrometría de masa Tandem detecta niveles aumentados de acilcarnitinas C14:1, C16 y C12, indicando un probable caso de VLCAD. Al examen clínico puede haber hipoglicemia con elevaciones de lactato, piruvato, amonio y CK. La elevación de ácidos dicarboxílicos, saturado e insaturado, se observan frecuentemente en el análisis urinario de ácidos orgánicos cuando el paciente está enfermo. También se pueden realizar estudios enzimáticos en fibroblastos cultivados para detectar indirectamente la actividad de VLCA usando un marcador para ß-oxidación.

Tratamiento

Estos pacientes se tratan con suplementos de carnitina y con evitar estrictamente el ayuno prolongado. El mantener la homeostasis de la glucosa se logra mediante comidas frecuentes, restringir grasa de la dieta y aumentar carbohidratos, usando suplemento de aceite de triglicéridos de cadena media (MCT oil) y posiblemente si es necesario jarabe de maíz para prevenir la hipoglicemia. En el abordaje de un paciente con VLCAD se tiene que descartar una deficiencia de Acil-CoA deshidrogenasa de cadena media (MCAD) o una Aciduria glutárica tipo II (GA-II) porque el suplemento con MCT oil está contraindicado para estas enfermedades. En pacientes con VLCAD que presenten letargia, es imperativo que reciban glucosa parenteral para evitar hipoglicemia.[28]

Herencia

Este desorden se hereda con un patrón autosómico recesivo.

2.6.4 Patologías asociadas al metabolismo de los ácidos orgánicos

- Acidemia isovalérica
- Acidemia metilmalónica
- Acidemia propiónica

2.6.4.1 *Acidemia isovalerica* (IVA)

Antecedentes

La Acidemia Isovalérica resulta de un defecto en el metabolismo del aminoácido leucina. El primer paciente con esta enfermedad se describió en 1966 y la deficiencia de la actividad de la Isovaleril-CoA deshidrogenasa se encontró años más tarde. Esta enzima funciona en la matriz mitocondrial interna. El gen está localizado en el cromosoma 15.[28] Presenta una incidencia de 1/62500 en algunas regiones de Alemania a 1:250000 en USA.[7]

Manifestaciones clínicas

Esta deficiencia tiene dos presentaciones. La primera ocurre dentro de los primeros días o semanas de vida como una enfermedad aguda, intensa, con vómitos y cetoacidosis que progresa a letargia, coma y muerte en más del 50% de los pacientes. Otros hallazgos de laboratorio incluyen hiperamonemia, hipocalcemia, neutropenia, trombocitopenia y pancitopenia. Un segundo grupo tiene un inicio tardío durante el primer año de vida o después. Estos pacientes desarrollan una enfermedad crónica, intermitente, que se desencadena por alguna infección o por una alta ingesta de proteínas. Ambos grupos de pacientes son susceptibles a infecciones. Comúnmente

los pacientes tienen un olor característico a pies sudorosos durante la enfermedad, esto debido al ácido isovalérico volátil que se acumula.[46]

Laboratorio

Se pueden detectar recién nacidos con Acidemia Isovalérica mediante el tamiz neonatal usando espectrometría de masa Tandem en una muestra de sangre seca. El hallazgo de encontrar elevaciones de acilcarnitina C5 indica ya sea, Deficiencia de Isovaleril-CoA deshidrogenasa o deficiencia de Deshidrogenasa 2-MetilButiril-CoA. Se requieren más estudios para diferenciar estas dos patologías. El análisis urinario de ácidos orgánicos en pacientes con Acidemia Isovalérica muestra elevación de isovalerilglicina con menos aumento de ácido 3-hidroxiisovalérico. El Isovalerato aromático se encuentra en muestras de orina sólo en la etapa aguda de enfermedad cuando los niveles son significativos. Dada su volatilidad (la razón del olor), se pierde algo antes y durante la preparación del espécimen para la determinación de ácidos orgánicos en orina. En contraste, pacientes con Deficiencia de Deshidrogenasa 2-Metilbutirilglicina-CoA tienen 2-metilbutirato y 2 metilbutirilglicina en la orina. El diagnóstico prenatal se hace si se mide la isovalerilglicina en líquido amniótico y midiendo la actividad de la enzima Isovaleril-CoA deshidrogenasa en vellosidades coriónicas o en cultivos de amniocitos. También se puede medir la actividad en fibroblastos y leucocitos.[28]

Tratamiento

El tratamiento implica la reducción en la ingesta de proteínas, principalmente el aminoácido ramificado Leucina. Durante un evento agudo, es necesario el uso agresivo de glucosa y electrolitos. El suplemento con Glicina ha demostrado ser

benéfico porque este aminoácido se conjuga a Isovalerato, formando la menos dañina isovalerilglicina. El tratamiento con Carnitina es igualmente efectivo. El control dietético estricto y un tratamiento agresivo resulta en un desarrollo normal en algunos pacientes. Sin embargo, muchos pacientes con Acidemia Isovalérica quedan con daño neurológico en el evento agudo.[7]

Herencia

Esta enfermedad se hereda con un patrón autosómico recesivo.

2.6.4.2 Acidemias metilmalonicas

Antecedentes

La acidemia metilmalónica (MMA) puede ser el resultado de varios defectos genéticos, incluyendo la deficiencia de mutasa Metilmalónica-CoA y defectos enzimáticos en el metabolismo de la cobalamina (Vitamina B12). La MMA es uno de los problemas metabólicos más estudiados**,** siendo el primer caso reportado en 1967. La incidencia se estima que es de 1 en 48,000 nacimientos pero probablemente sea mayor ya que muchas veces no se reconoce y por lo tanto no se diagnostica. Se han identificado múltiples mutaciones de DNA para MMA.[28]

Manifestaciones clínicas

Debido a la dependencia de la actividad de la Metilmalonil-CoA Mutasa en el metabolismo y función de la cobalamina, los diferentes defectos que producen MMA tienen una presentación clínica similar. El cuadro de la MMA como vómitos recurrentes, deshidratación, dificultad respiratoria, hipotonía y letargia que puede progresar a coma y muerte, frecuentemente se ve en la primera semana de vida. La

acidosis metabólica es muy marcada. También podemos encontrar cetoacidosis, hiperglicemia, hipoglicemia, hiperamonemia, leucopenia, trombocitopenia y anemia. Este mismo escenario se puede presentar durante el primer mes de vida, iniciando como falla de medro y retardo mental.

Todos los pacientes que se reportan, son susceptibles a infección. Una complicación a largo plazo de la MMA es la insuficiencia renal.[47]

Laboratorio

Se pueden identificar pacientes con MMA por medio del tamiz metabólico utilizando espectrometría de masa Tandem en una muestra de sangre seca tomada del talón. El hallazgo de encontrar una elevación de 3-acilcarnitina (C3) indica un probable defecto metabólico, ya sea MMA o Acidemia Propiónica. En la MMA, también podemos encontrar la acilcarnitina C4-dicarboxílica. Sin embargo, para hacer el diagnóstico se requiere de más estudios. El análisis de ácidos orgánicos en orina en pacientes con MMA muestra una elevación masiva de ácido Metilmalónico junto con los metabolitos precursores ß hidroxipropionato y metilcitrato. Estos y otros metabolitos inhiben la función mitocondrial. La función de la Metilmalonil-CoA Mutasa y el metabolismo de la cobalamina se pueden estudiar en diferentes tejidos. Un curso de terapia con vitamina B12 tiene importancia diagnóstica para identificar pacientes que tienen defectos en el metabolismo de la cobalamina. Se puede hacer el diagnóstico prenatal midiendo el ácido metilmalónico en líquido amniótico o en orina materna y por estudios de actividad enzimática en amniocitos cultivados.[28]

Tratamiento

El tratamiento incluye la reducción en la ingesta de proteínas, particularmente los aminoácidos ramificados Valina e Isoleucina asi como Metionina y Treonina. Hay fórmulas especiales disponibles para este fin. Todos los pacientes deberán someterse a un curso de suplemento con cobalamina para evaluar la respuesta ya que el manejo de pacientes que responden a la vitamina B12 es mucho más sencillo y tienen mejor pronóstico. También se han beneficiado con suplementos con carnitina. Los antibióticos orales ayudan para controlar las infecciones e hipotéticamente reducen la flora bacteriana intestinal, la cual produce ácido Propiónico que se puede absorber en el intestino y contribuir a la producción de ácido Metilmalónico. Es crucial un estricto control durante la infancia.[7]

Herencia

Esta enfermedad se hereda con un patrón autosómico recesivo.

2.6.4.3 *Acidemia propiónica* (PA)

Antecedentes

La Acidemia Propiónica se caracteriza por la acumulación de ácido propiónico debido a la deficiencia de la enzima Propionil CoA carboxilasa, un enzima dependiente de biotina involucrada en el catabolismo de aminoácidos. El ácido propiónico también puede acumularse en la Deficiencia Múltiple de Carboxilasas y en la Acidemia Metilmalónica. Se han identificado múltiples mutaciones para la Acidemia Propiónica.

Incidencia estimada 1:75000, mayor en Arabia Saudíta (1:2000-1:5000) y en Groenlandia (1:1000).[7]

Manifestaciones clínicas

Los pacientes con Acidemia Propiónica típicamente presentan en los primeros días de vida deshidratación, letargia, hipotonía, vómitos, cetoacidosis e hiperamonemia. Pueden estar presentes crisis convulsivas, neutropenia, trombocitopenia y hepatomegalia. Los pacientes no tratados pueden progresar a coma y morir. Muchos de los pacientes que sobreviven al periodo neonatal tienen episodios de acidosis metabólica precipitados por infección, ayuno o por una alta ingesta de proteínas. En algunos casos los episodios de hiperamonemia parecen ser predominantes sobre los de acidosis metabólica. El retardo psicomotor es una complicación a largo plazo. Algunos pacientes tienen un inicio tardío en la infancia con encefalopatía y cetoacidosis asociada o retraso en el desarrollo.[7]

Laboratorio

Se puede tamizar a los neonatos para esta enfermedad, usando espectrometría de masa Tandem en una muestra de sangre seca tomada de talón. El hallazgo de encontrar elevada la acilcarnitina de 3 carbonos (C3) indica un posible defecto metabólico, ya sea la Acidemia Propiónica, una Acidemia Metilmalónica o menos probable un defecto en el metabolismo de la biotina. En la Acidemia Metilmalónica, también puede encontrarse acilcarnitina C4 dicarboxílica, lo que ayuda a distinguir esta enfermedad de la Academia Propiónica. Para hacer el diagnostico se requiere más estudios. El análisis de ácidos orgánicos en orina de un paciente con Acidemia Propiónica mostrará elevaciones masivas de ácido propiónico y compuestos

relacionados como metilcitrato, propionilglicina, Bhidroxipropionato y ácido tíglico.[47]

Tratamiento

El tratamiento de la Acidemia Propiónica implica reducir la ingesta de proteínas, particularmente de los aminoácidos Valina, Isoleucina, Metionina y Treonina que alimentan la vía defectuosa. Esto implica administrar al bebé una fórmula metabólica especial que no contenga estos aminoácidos. Hasta que el diagnostico de Academia Propiónica se establezca claramente, a todos los pacientes se les debe dar cobalamina y biotina para evaluar la respuesta. La suplementación con carnitina ha probado beneficios. Los antibióticos orales ayudan al control de infecciones e hipotéticamente reducen las bacterias intestinales, las cuales producen ácido propiónico que puede ser absorbido por el intestino y contribuir a un estrés metabólico. Es importante prevenir el estreñimiento.[28]

Herencia

Esta enfermedad se hereda de forma autosómica recesiva.

Capítulo 3

3 Materiales y Métodos

3.1 Problema

¿Será que los resultados obtenidos en los neonatos que se realizaron el tamizaje neonatal (Cartillas del tamizaje metabólico) durante el período 01/01/2007 hasta el 31/12/2010 en el Instituto Andino de Enfermedades Metabólicas (I.A.E.M.) no difieren de otros estudios por lo tanto son provisionales en el Ecuador?

3.2 Objetivo

3.2.1 Objetivo General

Analizar la frecuencia de las enfermedades metabólicas congénitas en neonatos que se realizaron el tamizaje neonatal (Cartillas del tamizaje metabólico) durante el período 01/01/2007 hasta el 31/12/2010 en el Instituto Andino de Enfermedades Metabólicas (I.A.E.M.)

3.2.2 Objetivo Específico

- Establecer la presencia de una enfermedad metabólica de acuerdo al género del neonato.
- Determinar si la edad gestacional influye en presentar una enfermedad metabólica en neonatos.
- Identificar la frecuencia de enfermedades metabólicas en neonatos y cuáles son las más prevalentes.

- Investigar en que período del estudio se diagnosticaron las enfermedades metabólicas en neonatos.
- Establecer si el peso del neonato al nacer interviene en el desarrollo de una enfermedad metabólica.

3.3 Hipótesis de Investigación

La frecuencia con que se presenta en el grupo estudiado las enfermedades metabólicas en neonatos son similares a los datos estadísticos obtenidos en otros países del mundo.

3.4 Metodología

3.4.1 Diseño

Se realizó un estudio descriptivo transversal, usando datos del Instituto Andino de Enfermedades Metabólicas (I.A.E.M.) de la ciudad de Quito, durante el período de 01/01/2007 HASTA EL 31/12/2010. Se revisaron todos los tamizajes neonatales que se realizaron, para lo cual se contó con la autorización respectiva del Director Técnico del (I.A.E.M.) el señor doctor Nicolás Eduardo Jara Orellana.

Los resultados de los tamizajes metabólicos fueron revisados por la autora de la tesis (María Belén Uribe Guzmán)

Se realizó realizó un muestreo no probabilístico, sistemático, no intencionado, tomando en cuenta todos los tamizajes realizados en el (I.A.E.M.)

3.4.2 Muestra

La razón por la cual se eligió al Instituto Andino de Enfermedades Metabólicas es por ser el laboratorio que recibe más muestras de todo el país, las mismas que son envíadas al Hospital Universitario de Hamburgo-Alemania para ser procesadas y los resultados obtenidos son enviados de forma electrónica.

En el Ecuador se registra un promedio de 315 985 partos al año según el Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INEC); de los cuales en el período 2007- 2010 en el (I.A.E.M.) se han recibido aproximadamente 10000 muestras a nivel nacional.

El tamaño de la muestra fue calculado con el margen de error del 0.05 y la población fue de 10000 resultados del tamizaje neonatal.

El *tamaño muestral* se realizó a través de la siguiente fórmula:

$$n = \frac{m}{e^2 (m-1) + 1}$$

En donde:

n= Muestra

m= Población

e = Margen de error

En éste caso fue:

$$n = \frac{10000}{(0.05)^2 (10000-1) + 1}$$

$$n = \frac{10000}{(0.0025)\ (9999) + 1}$$

$$n = \frac{10000}{24.99 + 1}$$

$$n = \frac{10000}{25.99}$$

n= **383,4**

Tamaño de la muestra= 383.4. Se trabajó con 383 muestras.

3.4.3 Criterios de Inclusión

- Todas las cartillas del tamizaje neonatal que poseen los archivos del (I.A.E.M.) durante el período 2007-201

3.4.4 Criterios de Exclusión

- Neonatos mayores a 30 días.

3.4.5 Delimitación del tiempo

- Se realizó la obtención de datos durante los meses de abril, mayo y junio del año 2011.

3.4.6 Operacionalización de Variables

Tabla 3 Operacionalización de Variables

Variable General	**Tipo**	**Categoría/escala**	**Indicador**
Edad Gestacional	Categórica	Prematuro Normal	Proporción
Género Sexual	Categórica	Masculino Femenino	Proporción.
Peso	Categórica	Muy bajo peso Bajo peso Normopeso Sobrepeso	Proporción
Fecha de diagnóstico	Cuantitativa	2007 2008 2009 2010	Proporción.

Alteración Metabólica	Categórica	Si No	Proporción.
Enfermedades detectadas por el tamizaje	Categórica	Hipotiroidismo congénito Síndrome Adrenogenital Biotinidasa Galactosa-1-P-uridiltransferasa Enfermedad de jarabe de arce Fenilcetonuria Citrulinemia Aciduria glutárica I Aciduria isovalérica Aciduria propiónica Aciduria metilmalónica Deficiencia de carnitina palmitoil transferasa I y II Deficiencia de carnitina-	Proporción.

		acilcarnitina translocasa Deficiencia de MCAD(deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media) Deficiencia de VLCAD (deficiencia de acil-coa deshidrogenasa de cadena muy larga) Deficiencia de LCHAD (deficiencia de 3-hidroxi acil-coa deshidrogenasa de acidos grasos de cadena larga)	

3.5 Justificación

El Ecuador no cuenta con datos estadísticos anteriores del tema propuesto, de acuerdo a la búsqueda realizada en PUBMED, ILLIACS por lo cual mediante esta investigación se podrá conocer la frecuencia de las enfermedades metabólicas en neonatos de nuestro país, se medirán las siguientes variables: edad, género, peso, fecha de diagnóstico, alteración metabólica y enfermedades detectadas por el tamizaje neonatal en el Ecuador.

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 muchas enfermedades metabólicas que hace un tiempo pasaban absolutamente desapercibidas.

3.6 Aspectos Bioéticos

Para la realización de esta investigación y debido a que se utilizó un archivo de datos se solicitó el respectivo permiso a la institución donde se va a realizar el trabajo científico**.**

Todos los tamizajes metabólicos que se realizan en el (I.A.E.M.) son financiados por los padres de los niños que se realizan el tamizaje.

Esta investigación a tomado en cuenta los aspectos bioéticos de la declaración de Helsinki. La misma que menciona: " La investigación médica, es deber del médico proteger la vida, la salud, la dignidad, la integridad, el derecho a la autodeterminación, la intimidad y la confidencialidad de la información personal de las personas que participan en investigación". También se basa en los principios de bioética de beneficencia y de no malevolencia.[27]

Capítulo 4

4 Resultados

Durante el período de 01/01/2007 hasta el 31/12/2010. La población fue de 10000 resultados del tamizaje neonatal; el tamaño muestral fue de 383 resultados de tamizajes neonatales que fueron obtenidos de los archivos del Instituto Andino de Enfermedades Metabólicas (I.A.E.M.) Quito-Ecuador.

Los mismos que cumplieron los criterios de inclusión mencionados anteriormente.

Obteniéndose los siguientes resultados.

Tabla 4

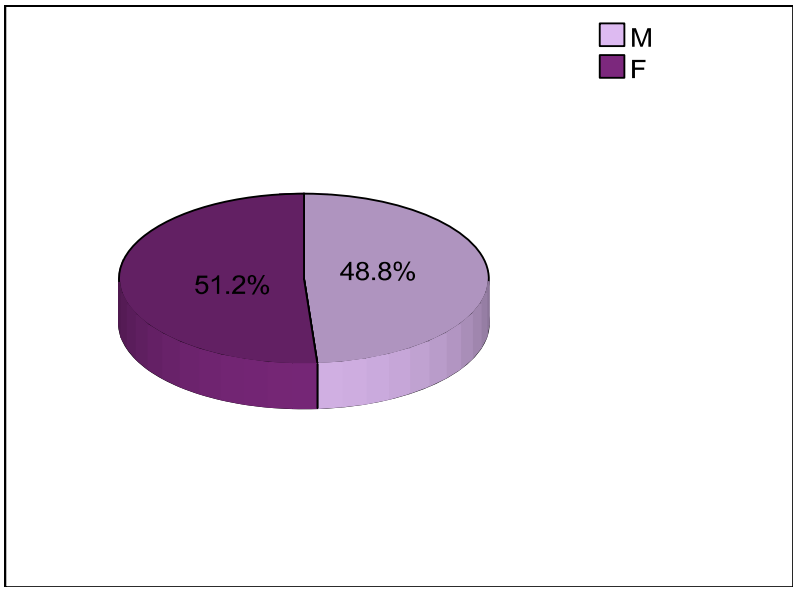
Total de neonatos de género masculino y femenino que se realizaron el tamizaje neonatal en el Instituto Andino de Enfermedades Metabólicas (I.A.E.M.) durante el período 2007-2010

Género	Frecuencia	Porcentaje
M	187	48,8
F	196	51,2
Total	383	100,0

Fuente: Cartillas del tamizaje neonatal
Elaboración: María Belén Uribe

Gráfico 4

Porcentaje de neonatos de género masculino y femenino que se realizaron el tamizaje neonatal en el I.A.E.M. durante el período 2007-2010



Fuente: Cartillas del tamizaje neonatal
Elaboración: María Belén Uribe

En el gráfico se observa que el 51.2% del sexo femenino, fue realizado el tamizaje neonatal frente al 48.8% del sexo masculino.

Tabla 5

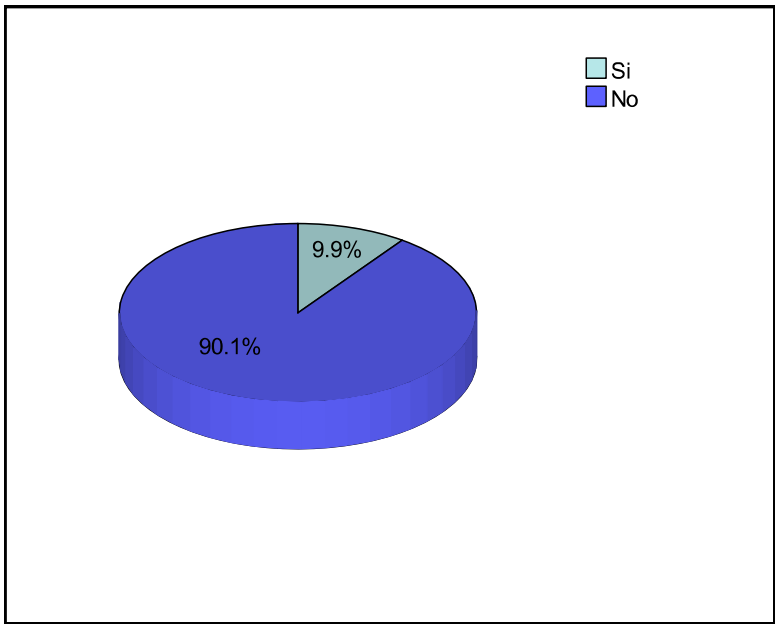
Neonatos que presentaron Alteraciones Metabólicas en la realización del tamizaje neonatal en el I.A.E.M. en el período 2007-2010

		Frecuencia	Porcentaje
Válidos	Si	38	9,9
	No	345	90,1
	Total	383	100,0

Fuente: Cartillas del tamizaje neonatal
Elaboración: María Belén Uribe

Gráfico 5

Porcentaje de neonatos que presentaron Alteraciones Metabólicas en la realización del tamizaje neonatal en el I.A.E.M. en el período 2007-2010



Fuente: Cartillas del tamizaje neonatal
Elaboración: María Belén Uribe

En el gráfico se observa que el 9.9% presenta una alteración metabólica, mientras que el 90.1% tuvo una tamizaje neonatal normal de la población estudiada.

Tabla 6

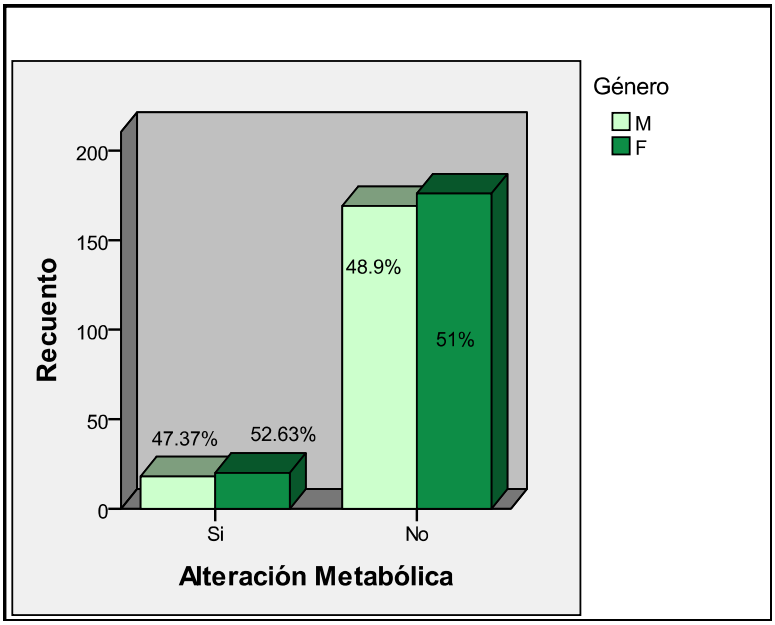
Neonatos que presentaron Alteración Metabólica según el género en el tamizaje neonatal realizado I.A.E.M. en el período 2007-2010

Alteración Metabólica		Género				
		M	%	F	%	Total
	Si	18	47.37	20	52.63	38
	No	169	48.99	176	51.01	345
Total		187	48.8	196	51.2	383

Fuente: Cartillas del tamizaje neonatal
Elaboración: María Belén Uribe

Gráfico 6

Porcentaje de neonatos que presentaron Alteración Metabólica según el género en el tamizaje neonatal realizado I.A.E.M. en el período 2007-2010



Fuente: Cartillas del tamizaje neonatal
Elaboración: María Belén Uribe

Del total de neonatos que presentan una alteración metabólica el 47.37% corresponden al género másculino; mientras que el 52.63% de neonatos con alteracion metabólica son de género femenino, sin ser estadísticamente significativo el ser masculino o femenino.

Tabla 7

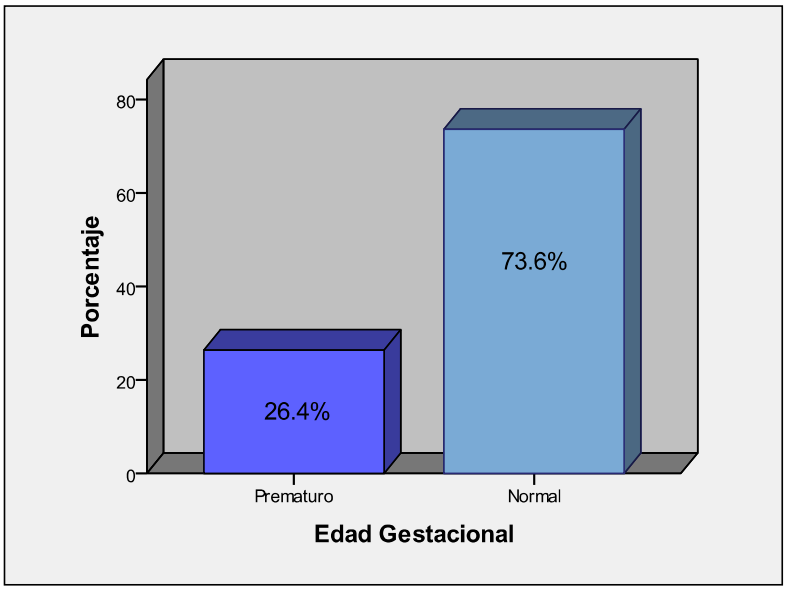
Edad gestacional de los neonatos que se realizaron el tamizaje neonatal en el I.A.E.M. durante el período 2007-2010

		Frecuencia	Porcentaje
Válidos	Prematuro	101	26,4
	Normal	282	73,6
	Total	383	100,0

Fuente: Cartillas del tamizaje neonatal
Elaboración: María Belén Uribe

Gráfico 7

Edad gestacional de los neonatos que se realizaron el tamizaje neonatal en el I.A.E.M. durante el período 2007-2010



Fuente: Cartillas del tamizaje neonatal
Elaboración: María Belén Uribe

En el gráfico se observa que el 26.4% de la población estudiada son prematuros a comparación del 73.6% que presenta una edad gestacional normal.

Tabla 8

Edad gestacional de los neonatos que presentaron Alteración metabólica en el I.A.E.M. durante el período 2007-2010

Edad Gestacional		Alteración metabólica				
		Si	%	No	%	Total
	Prematuro	25	24.75	76	75.25	101
	Normal	13	4.61	269	95.39	282
Total		38	9.92	345	90.07	383

Fuente: Cartillas del tamizaje neonatal
Elaboración: María Belén Uribe

Tabla 8.1

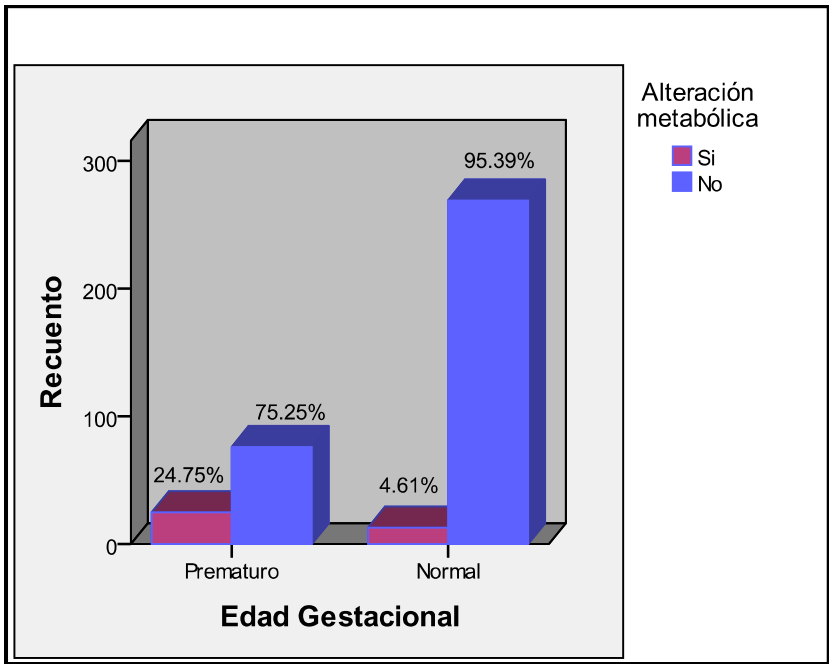
Edad gestacional de los neonatos que presentaron Alteración metabólica en el I.A.E.M. durante el período 2007-2010

	Valor	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	33,759[a]	,000		
Corrección por continuidad[b]	31,543	,000		
Estadístico exacto de Fisher			,000	,000
N de casos válidos	383			

Fuente: Cartillas del tamizaje neonatal
Elaboración: María Belén Uribe

Gráfico 8

Porcentaje de neonatos que presentaron una alteración metabólica según la edad gestacional en el I.A.E.M. durante el período 2007-2010



Fuente: Cartillas del tamizaje neonatal
Elaboración: María Belén Uribe

Del total de niños prematuros que se realizaron el tamizaje neonatal el 24.75% presentaron una alteración metabólica a comparación de los neonatos con una edad gestacional normal que presentan alteraciones metabólicas en un 4.61%, siendo que la prematuridad tiene relación directa con presentar una alteración metabólica, a comparación con la edad gestacional normal.

Tabla 9

Frecuencia de enfermedades metabólicas en neonatos que se realizaron el tamizaje neonatal en el I.A.E.M. durante el período 2007-2010

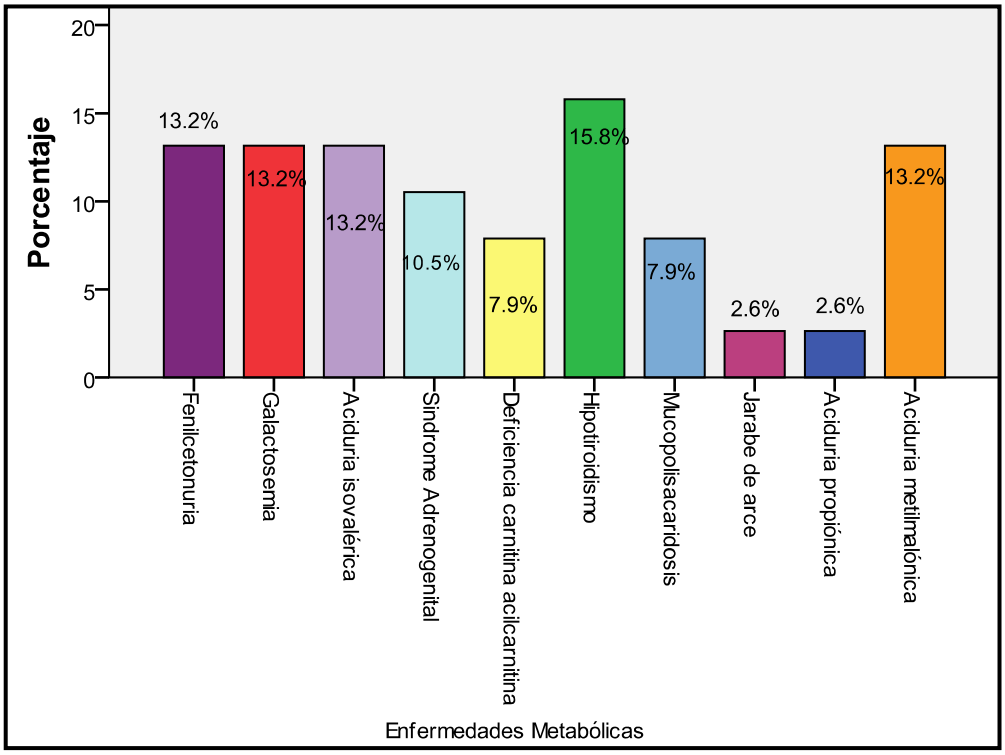
		Frecuencia	Porcentaje
Válidos	Fenilcetonuria	5	1,3
	Galactosemia	5	1,3
	Aciduria isovalérica	5	1,3
	Sindrome Adrenogenital	4	1,0
	Deficiencia carnitina acilcarnitina	3	,8
	Hipotiroidismo	6	1,6
	Mucopolisacaridosis	3	,8
	Jarabe de arce	1	,3
	Aciduria propiónica	1	,3
	Aciduria metilmalónica	5	1,3
	Total	38	9,9
Perdidos	Sistema	345	90,1
Total		383	100,0

Fuente: Cartillas del tamizaje neonatal
Elaboración: María Belén Uribe

En la siguiente tabla se puede observar cuales fueron las diferentes enfermedades metabólicas con sus porcentajes, que se presentaron en la realización del tamizaje neonatal

Gráfico 9

Distribución porcentual de enfermedades metabólicas en neonatos que se realizaron el tamizaje neonatal en el I.A.E.M. durante el período 2007-2010



Fuente: Cartillas del tamizaje neonatal
Elaboración: María Belén Uribe

En el gráfico se observa que el Hipotiroidismo congénito se presenta en un 15.8% seguidas de Fenilcetonuria, Galactosemia, y Aciduria metilmalónica con un 13.2%; presentándose con mayor frecuencia en los niños que se realizaron el tamizaje neonatal.

Tabla 10

Frecuencia de períodos de diagnóstico de los tamizajes neonatales realizados en el I.A.E.M. durante el período 2007-2010

Periodos	Frecuencia	Porcentaje
2007	77	20,1
2008	126	32,9
2009	106	27,7
2010	74	19,3
Total	383	100,0

Fuente: Cartillas del tamizaje neonatal
Elaboración: María Belén Uribe

Tabla 10.1

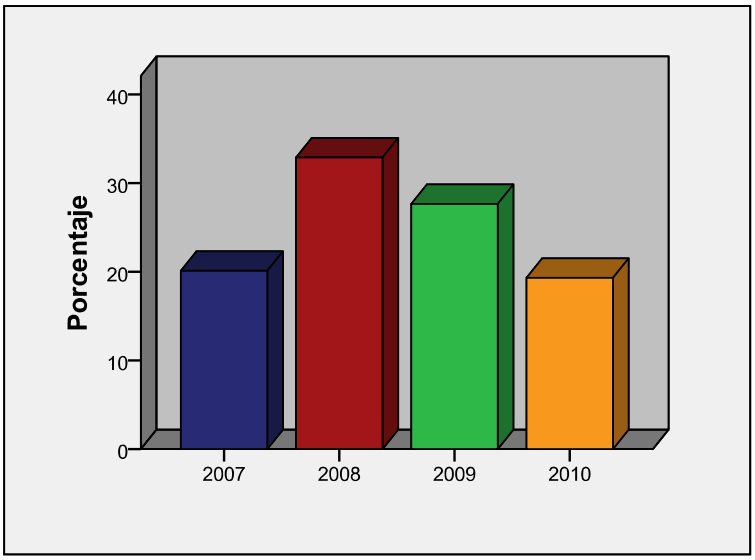
Estimación de parámetros de períodos de diagnóstico que presentaron una alteración metabólica en el I.A.E.M. durante el período 2007-2010

							Intervalo de confianza 95%	
		Estimación	Error típ.	Wald	gl	Sig.	Límite inferior	Límite superior
Umbral	[Alteración metabólica = 1]	-1,455	,297	24,041	1	,000	-2,037	-,874
Ubicación	[Fecha=1] 2007	1,212	,550	4,864	1	,027	,135	2,289
	[Fecha=2]2008	1,236	,471	6,894	1	,009	,313	2,159
	[Fecha=3]2009	,701	,435	2,590	1	,108	-,153	1,554
	[Fecha=4]2010	0[a]	.	.	0	.	.	.

Fuente: Cartillas del tamizaje neonatal
Elaboración: María Belén Uribe

Gráfico 10

Períodos de diagnóstico de los tamizajes neonatales realizados en el I.A.E.M. durante el período 2007-2010



Fuente: Cartillas del tamizaje neonatal
Elaboración: María Belén Uribe

En los periodos 2008-2009 aumentó el número de tamizajes neonatales en comparación con los periodos 2007 y 2010 que se registra un menor número de tamizajes realizados.

Tabla 11

Alteración metabólica que presentaron los neonatos según su peso registrado al nacimiento en el I.A.E.M. durante el período 2007-2010

Peso	Alteración Metabólica				Total
	Si	%	No	%	
Muy bajo Bajo peso	22	19.82	89	80.18	111
Normopeso -Sobrepeso	16	5.88	256	94.12	272
Total	38	9.92	345	90.08	383

Fuente: Cartillas del tamizaje neonatal
Elaboración: María Belén Uribe

Tabla 11.1

Alteración metabólica que presentaron los neonatos según su peso registrado en el I.A.E.M. durante el período 2007-2010

	Valor	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	17,134[a]	,000		
Corrección por continuidad[b]	15,610	,000		
Razón de verosimilitudes	15,457	,000		
Estadístico exacto de Fisher			,000	,000
N de casos válidos	383			

Fuente: Cartillas del tamizaje neonatal
Elaboración: María Belén Uribe

Tabla 11.2

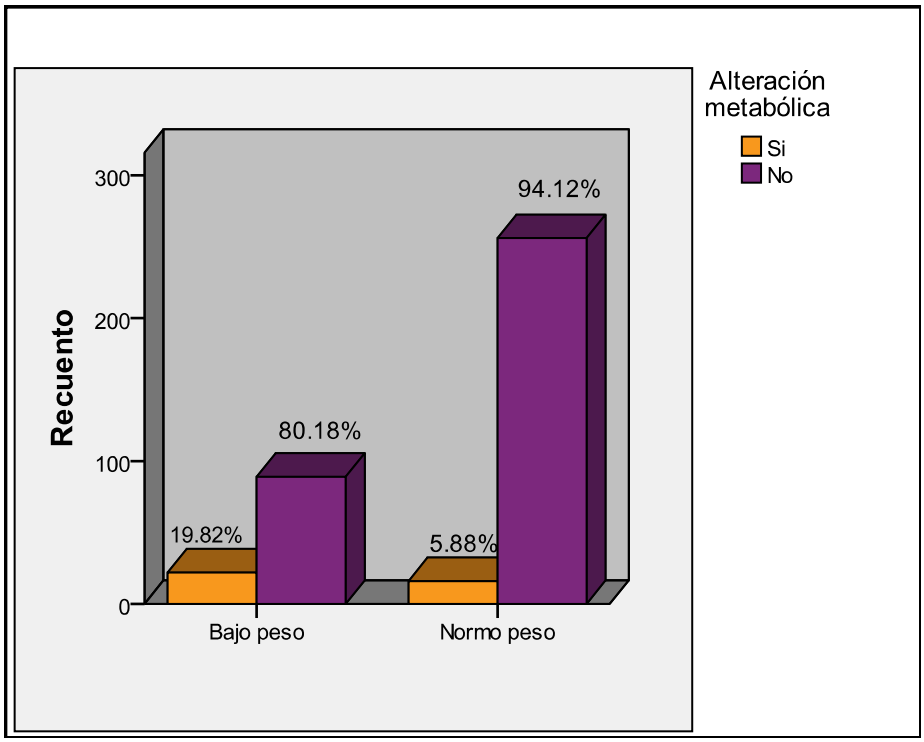
Alteración metabólica que presentaron los neonatos según su peso registrado en el I.A.E.M. durante el período 2007-2010

	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Razón de las ventajas para Bajo (1 / 2)	3,955	1,988	7,867
Para la cohorte Alteracion metabolica = Si	3,369	1,840	6,170
Para la cohorte Alteracion metabolica = No	,852	,773	,939
N de casos válidos	383		

Fuente: Cartillas del tamizaje neonatal
Elaboración: María Belén Uribe

Gráfico 11

Porcentaje de alteración metabólica según el peso que presentaron los neonatos al nacimiento registrado en el I.A.E.M. durante el período 2007-2010



Fuente: Cartillas del tamizaje neonatal
Elaboración: María Belén Uribe

De los recién nacidos que se realizaron el tamizaje neonatal con peso muy bajo y bajo al nacer el 19.82% presentan alteración metabólica, mientras que en el normopeso y sobrepeso el 5.88% tienen una alteración metabólica; por lo tanto es estadísticamente significativo el peso muy bajo y bajo al nacer para desarrollar una enfermedad metabólica.

Capítulo 5

Discusión

Las enfermedades congénitas del metabolismo presentan una incidencia baja pero a su vez muestran gran importancia en el desarrollo de un individuo, es así como en el presente trabajo se ha obtenido resultados en los cuales se puede observar que el tamizaje neonatal es indispensable realizarlo para descubrir aquellos recién nacidos aparentemente sanos, pero que ya presentan una enfermedad, que con el tiempo ocasionará daños graves, irreversibles, antes de que éstos se manifiesten, con el propósito de poder tratarlo, evitando o aminorando sus consecuencias.

En la publicación de Barba Evia (2004)[9], nos dice que el tamizaje neonatal para enfermedades metabólicas se realiza desde 1973 y quedando como Norma Oficial Mexicana en 1995, este ha demostrado su factibilidad y ha obtenido como resultado el descubrimiento y tratamiento oportuno de varios niños con estas enfermedades. El éxito de un programa de tamiz depende en gran medida de una organización efectiva, pero también se necesita que la cobertura de la población tamizada supere el 95%. En México, la Secretaría de Salud reporta que existe una cobertura del 89% del total de nacimientos en dicha institución y que más del 60% de los recién nacidos en otras instituciones no son tamizados.

En España, el primer cribado neonatal de enfermedades endocrino-metabólicas congénitas se realizó en Granada en 1968. Diez años después, el Ministerio de Sanidad estableció el Programa de Detección Precoz Neonatal de Fenilcetonuria e

Hipotiroidismo Congénito, actualmente tienen una cobertura para estas enfermedades del 99,7%.

Según Holland WW, (2006)[48] en Europa el tamizaje neonatal para hipotiroidismo congénito y fenilcetonuria constituye un requisito obligatorio en los programas de tamizaje de todos los estados miembros de la Unión Europea, en años recientes se ha verificado un creciente interés por ampliar la lista de tamizaje para incluir muchas otras enfermedades. En tal sentido, alrededor de una decena de países ya han introducido el tamizaje por masas en tándem (MS/MS) en sus programas neonatales, mientras que otros países, están realizando estudios piloto previos a su incorporación

El tamizaje neonatal se lo ha estado realizando en el Instituto Andino de Enfermedades Metabólicas (I.A.E.M.) en Quito-Ecuador desde el 2006 pero solo aún grupo muy reducido o a quienes ya presentaban alguna alteración en su organismo, esto era una desventaja ya que no todos los recién nacidos tenían acceso a este examen por falta de recursos o en gran mayoría por desconocimiento del mismo.

En el estudio de Campos Hernández (2010)[49], se expone que en varios países de Latinoamérica el tamizaje neonatal se ha instaurado como programas esenciales de prevención en Salud Pública como en Chile, Costa Rica, Cuba y Uruguay contando con programas de tamizaje neonatal bien desarrollados, supervisados por las autoridades de salud y financiados por los gobiernos respectivos. Con una cobertura superior al 98%, los mismos que se ocupan tanto del diagnóstico como del tratamiento y seguimiento de los casos detectados. El diagnóstico asintomático neonatal de esos pacientes evitaría la aparición de manifestaciones clínicas graves,

muchas veces irreversibles, de rápida progresión y eventualmente fatales; con la identificación, tratamiento y seguimiento oportuno mejorará el pronóstico de los pacientes contribuyendo así a una reducción importante de la morbilidad y la mortalidad.

Cespedes (2003)[58], expone que el Programa Nacional de Tamizaje Neonatal y de Alto Riesgo se inició oficialmente por Decreto Ejecutivo en marzo de 1990 en Costa Rica. A febrero del 2003, se ha realizado la prueba del talón a 750.803 neonatos, para una cobertura del 95.1% del total de recién nacidos del país. Se han detectado, confirmado y tratado por tamizaje neonatal a 275 niños, previniéndoles retardo mental y otras discapacidades e inclusive la muerte. En el estudio de Campos Hernández (2010)[49] nos señala que únicamente Costa Rica ha incorporado la detección por Masas en Tandem (MS/MS) para el diagnóstico de aminoacidopatías, acidurias orgánicas y defectos de la oxidación de los ácidos grasos. Estos programas, permiten además una mejor relación médico-paciente-sociedad, una práctica más eficiente y sobre todo más humana de la medicina, además de un importante ahorro económico para el Sistema de Salud financiado por el gobierno.

Es así como en nuestro país se ha establecido como norma de salud pública el Tamizaje Metabólico Neonatal en la red de los servicios del ministerio de salud pública el mismo que se inició a partir del 2 de diciembre del 2011, con el eslogan "Con pie derecho, la huella del futuro" es un programa nacional que permitirá el diagnóstico temprano de cuatro errores del metabolismo de los recién nacidos, para ser tratados oportunamente y evitar discapacidad intelectual y/o muerte prematura. Las enfermedades que van hacer detectadas son hipotiroidismo congénito,

fenilcetonuria, galactosemia e hiperplasia suprarrenal congénita, adquiridos por herencia, que por primera vez en el país se diagnosticarán a tiempo para el tratamiento especializado en forma gratuita en más de 2.000 unidades del Ministerio de Salud, en todo el país. Las muestras serán procesadas en el Instituto Nacional de Higiene y Medicina Tropical Leopoldo Izquieta Pérez, en Quito; el mismo que fue equipado con la tecnología de fluorometría. En el Ecuador se registra un promedio de 315985 partos al año. Aproximadamente se atenderá a más de 100.000 niños que nacen en las unidades de salud del Ministerio de Salud Pública, y desde el segundo semestre del 2012 se extenderá el servicio en la red pública y complementaria. Se procesará los resultados en 48 horas y se informará de forma electrónica a los equipos de salud correspondientes, para que inicien el tratamiento antes de los 30 días de nacido del bebé, así evitando cualquier daño neuronal o bioquímico que pueda generar una discapacidad en el futuro. El Tamizaje Neonatal tiene un presupuesto asignado por el gobierno estatal de 17 millones de dólares hasta el 2014, lo que incluye la implementación, el desarrollo y la sostenibilidad del programa. El Estado invertirá 6 dólares por el examen de cada niño/a. Este programa representaría un ahorro para el estado ecuatoriano de 10 millones de dólares anuales. En la red de hospitales privados esta prueba se realiza bajo el nombre de diagnóstico metabólico y el costo es de 220 dólares en promedio. El Plan tiene como objetivo el acceso gratuito al estudio.[50]-[51]

Marín Soria (2010)[7] dice que la detección precoz de la enfermedad antes del debut de la misma, evita la aparición de secuelas neurológicas irreversibles para el paciente y

permite el acceso al diagnóstico y al tratamiento pertinente pronosticando una mejora en su calidad de vida.

Pérez Hernández (2003)[52] expone que los beneficios están representados por los costes evitados que tendrían lugar como consecuencia de un hipotiroidismo o una fenilcetonuria sin tratar precozmente. Estos costes comprenden dos grandes aspectos: 1) costes relacionados con los cuidados a lo largo de la vida de una persona con una de estas enfermedades sin tratar (Beneficios directos) y las pérdidas de productividad (beneficios indirectos) resultantes de la discapacidad. El programa de detección precoz de enfermedades metabólicas en la Comunidad Autónoma de Canaria es altamente eficiente. Los beneficio-coste obtenidos en el análisis económico de este programa son significativamente más altos que en la mayoría de los estudios precedentes.

Galbe Sánchez (2003)[53] expone que hay una buena evidencia científica para recomendar el tamizaje neonatal tanto del hipotiroidismo congénito y fenilcetonuria ya que si estas enfermedades no fueran identificadas; casi todos los niños afectos, tendrían necesidades educativas y neuropsicológicas especiales durante toda su vida. Los costes derivados de los programas de tamizaje neonatal se compensan ampliamente por la mejora en calidad de vida y porvenir intelectual de estos niños, así como por una reducción de los costes derivados de la educación especial, cuidados médicos y asistencia social. Watson (2006)[54] señala que la identificación temprana de alguna enfermedad metabólica neonatal acumulará beneficios y disminuirá costos a largo plazo.

Grosse SD. (2007)[55] expone que el beneficio económico es casi 20 veces mayor que el costo de la evaluación del recién nacido en Estados Unidos. En Canadá estiman que el costo de un niño con una malformación congénita no diagnosticada puede ser de 1.5 millones de dólares.

Waisbren S. (2003)[56] observaron que los niños que se les realizaba el tamizaje neonatal presentaban resultados más favorables en relación con la derivación a cuidados intensivos y la hospitalización durante los primeros seis meses, además de que presentaban menos complicaciones médicas y puntuaciones más elevadas en los test de desarrollo. Sin embargo, hay que tener en cuenta que sólo realizaron un año de seguimiento y que los autores no especificaron en qué patologías en concreto se observaron estos beneficios, sino que sólo aportaron los datos de forma global.

En el presente trabajo se detectan alrededor de 38 recién nacidos que presentan una enfermedad metabólica las muestras fueron procesadas en el Hospital Universitario de Hamburgo-Alemania a través de fluorometría y espectrometría de masas en tándem y luego son enviados los resultados de forma electrónica.

En el artículo de Dulín-Iñigueza. (2006)[20]; propone que la inclusión de nuevas enfermedades en el cribado neonatal dependerá, entre otros aspectos, de la propia enfermedad, de su prevalencia en una determinada región, de los resultados previos del estudio piloto que deberá incluir un estudio coste/beneficio, y de las prioridades establecidas en materia de Salud Pública. Además no se debe iniciar el cribado neonatal de una enfermedad si las ventajas de una detección temprana para el neonato no están claramente definidas y sin que haya garantías de la adecuada

provisión a todos los casos detectados, de un correcto diagnóstico, seguimiento y tratamiento por parte del sistema sanitario asistencial.

Este es un punto fundamental ya que no se trata de detectar una enfermedad sino dar un oportuno y correcto tratamiento siendo remitidos a profesionales especialista en la materia quienes darán el respectivo seguimiento.

El primer estudio bio psico social clínico genético desarrollado por la Misión Solidaria "Manuela Espejo" en el año 2009 y 2010 a escala nacional identificó 294 166 personas con discapacidad. Esto representa una tasa de prevalencia de 2.43 por 100 habitantes, de ellas 24.46% tiene discapacidad intelectual, y el 75.54% presenta otro tipo de discapacidad. Del total de personas con discapacidad intelectual (68 687), en 32 784 personas su discapacidad es de origen prenatal (48%). De ellas, el 28,45% es de origen prenatal genético. El 9,8% de los casos es de origen prenatal genético monogénico, dentro del que se encuentran las enfermedades causadas por errores innatos del metabolismo.

En la publicación de Torres-Sepúlveda.(2008)[16], en el cual se incluyeron a 42 264 RN, lo que representa 23% del total de nacimientos se encontró una frecuencia calculada de EIM de 1:5000, lo que se asemeja a lo encontrado en otros países, como Estados Unidos y Australia (1:4 000-4 500). Sin embargo, existen naciones como Arabia Saudita (1:1 381) con una prevalencia alta de estos padecimientos.

En la investigación realizada en el Instituto Andino de Enfermedades Metabólicas (I.A.E.M.) Quito-Ecuador se observa que el 9.9% de la población estudiada presenta

una enfermedad metabólica teniendo como característica mayoritaria la prematuridad, la misma que es estadísticamente significativa. De igual forma el peso bajo al nacimiento presenta más riesgo de mostrar una enfermedad metabólica en comparación con el peso normal. Se encontró que el Hipotiroidismos congénito se presentan en un 15.8% de las enfermedades metabólicas más frecuentes entre las que se realizaron el tamizaje neonatal, seguidas de Fenilcetonuria, Galactosemia, Aciduria isovalérica y Aciduria metilmalónica con un 13.2%. En el estudio de Marín Soria. (2010)[7] El hipotiroidismo en España se presenta: 1:2.344, y en la población hispana de EEUU: 1:1.894, La Fenilcetonuria tiene una incidencia de 1:9.201 en la población española. La Galactosemia en la población española: 1:50.000; 1:23.000 en Irlanda. 1:100.000 en Suecia. La Aciduria isovalérica Puede variar desde 1/62500 en algunas regiones de Alemania a 1:250000 en USA. La Acidemia metilmalónica tiene incidencia estimada menor de 1/48000 nacidos vivos.Torres Sepúlveda (2008)[16] expone las siguientes incidencias en México de Fenilcetonuria es de 1:25 000, Hipotiroidismo congénito 1:1,586, Aciduria isovalérica 1:250 000, Aciduria metilmalónica 1:50 000.

Los programas de tamizaje neonatal constituyen una prioridad dentro de la atención en problemas de salud pública ya que, desde hace más de cuatro décadas, el tamizaje ha demostrado ser un procedimiento eficaz en un gran número de países desarrollados. Por lo que el programa de tamizaje neonatal que se ha implantado hace pocos meses deberá ser muy cuidadoso tanto en la toma de las muestras, procesamiento, como en su diagnóstico y su respectivo tratamiento ya que los más beneficiados serán todos los niños del nuestro país.

Capítulo 6

Conclusiones

De la presente investigación realizada en el Instituto Andino de Enfermedades Metabólicas se concluye lo siguiente:

- De la población estudiada la presencia de las diferentes enfermedades metabólicas hereditarias es muy relevante, desde el punto de vista de Salud Pública.

- La mayoría de neonatos que presentan una alteración metabólica corresponden al género femenino; sin ser significativo el ser masculino o femenino, ya que no es un predisponente para que se presente una enfermedad metabólica.

- En el presente estudio se observó que los recién nacidos prematuros tienen mayor proporción de presentar una alteración metabólica.

- Los resultados obtenidos en los neonatos que se realizaron el tamizaje neonatal difieren de otros estudios ya que el Ecuador antes del 2012 no contaba con un programa de tamizaje neonatal estatal. Por lo que al I.A.E.M. llegaban muestras de posibles pacientes que clínicamente presentaban una patología no identificada.

- El Hipotiroidismo congénito se presentan en mayor porcentaje seguidas de de Fenilcetonuria, Galactosemia, y Aciduria metilmalónica sin dejar estas de ser significativas en su presentación.

- En los periodos 2008-2009 aumentó el número de tamizajes neonatales en comparación con los periodos 2007 y 2010 que se registra un menor número de tamizajes realizados.

- Los recién nacidos con peso muy bajo y bajo al nacer presentan una alteración metabólica en mayor proporción, mientras que en el normopeso y sobrepeso las alteraciones metabólicas son menos frecuentes pero no menos significativas; por lo tanto el peso al nacer tiene una relación directa para desarrollar una enfermedad metabólica.

Capítulo 7

Recomendaciones

- El beneficio principal 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.

- El tamizaje neonatal no puede ser considerado sólo una prueba aislada del laboratorio, es necesario enfocarlo como un programa 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 para su coste-beneficio ya que no solo van a prevenir la enfermedad, prolongar la vida y promover la salud.

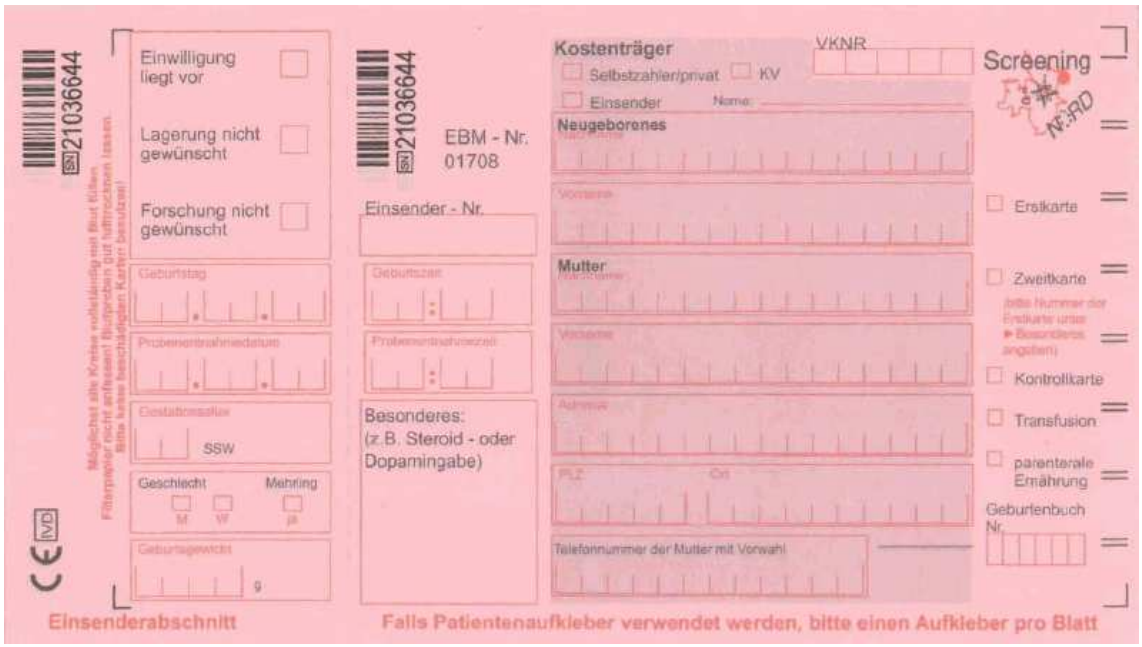
- Para que tenga éxito el programa de tamizaje neonatal es necesario, que se realice un seguimiento activo y periódico de los pacientes con diagnóstico confirmado de errores congénitos del metabolismo, se considera conveniente la implantación de un registro de casos que, con fines asistenciales, docentes 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.

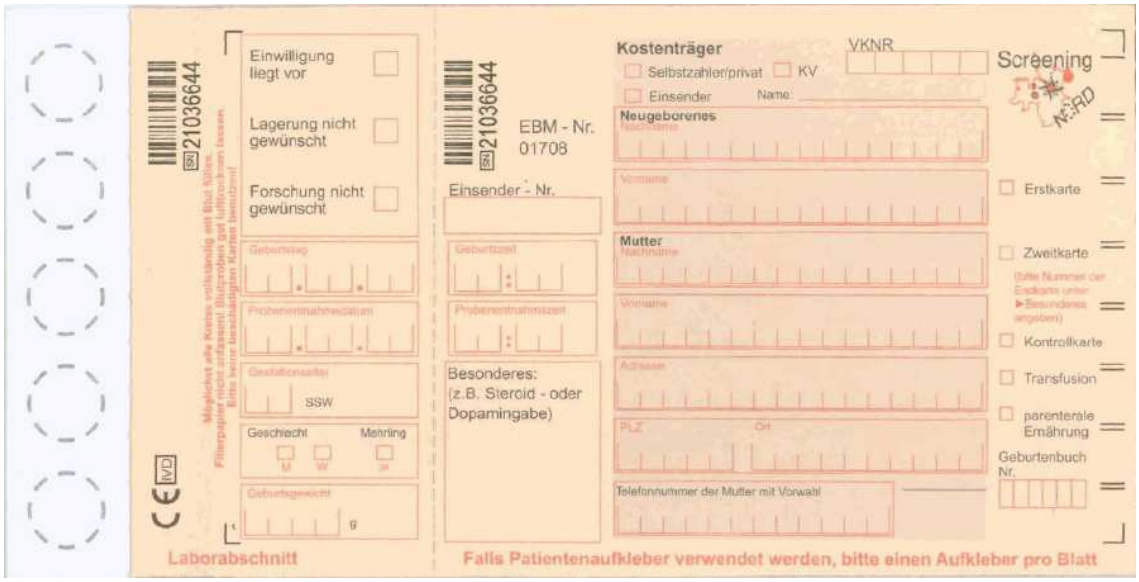
- Se recomienda que después de varios años se podría ampliar el tamizaje neonatal por masas en tamdem MS/MS ya que es una técnica de diagnóstico múltiple que facilita la inclusión de mayor número de enfermedades sin prácticamente incremento alguno en los costos por cada diagnóstico individual adicional, siempre y cuando sean aceptables la sensibilidad y la especificidad clínica para cada uno de estos diagnósticos; pero esto dependerá de la prevalencia de una determinada enfermedad, de los resultados previos de un estudio piloto, que deberá incluir un estudio coste/beneficio, y de las prioridades establecidas en materia de Salud Pública.

- Se recomienda realizar un estudio a nivel de toda la población ecuatoriana para evaluar la situación de enfermedades metabólicas en neonatos.

ANEXOS

CARTILLA DEL TAMIZAJE NEONATAL





Bibliografía

[1] Vela Amieva, Marcela.Belmont Martinez Leticia. * Q.F.B. Cynthia Fernández-Lainez,* M. en C. Carlett Ramírez-Frías,* M. en C. Isabel Ibarra-González* . Frecuencia de enfermedades metabólicas congénitas susceptibles de ser identificadas por el tamiz neonatal. Acta Pediátrica. México, 2009;30(3):156-62. Disponible en: www.medigraphic.com/pdfs/actpedmex/apm-2009/apm093e.pdf

[2] ML Couce Pico, JR Fernández Lorenzo, JM Fraga Bermúdez. Enfermedades congénitas del metabolismo en el período neonatal. Asociación Española de Pediatría.2008. Disponible en: http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/45.pdf

[3] Pandor A, Eastham J, Beverley C, Chilcott J, Paisley S. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of neonatal screening for inborn errors of metabolism using tandem mass spectrometry: a systematic review. Health Technol Assess. 2004;8(12):iii, 1-121. Disponible en: http://www.hta.nhs.uk/pdfexecs/summ812.pdf

[4] Seymour CA, Thomason MJ, Chalmers RA, Addison GM, Bain MD, Cockburn F, et al. Newborn screening for inborn errors of metabolism:a systematic review. Health Technol Assess. 1997;1(11):i-iv, 1-95.

[5] Paz Valiñas L, Atienza Merino G. Efectividad clínica del cribado neonatal de los errores congénitos del metabolismo mediante espectrometría de masas en tándem. Revisión sistemática. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo. Avalia-t. Nº 2006/07 Disponible en: www.aunets.isciii.es/ficherosproductos/110/Informetandem.pdf

[6] Hernandez Martín. Garcia Silva M., Bustos Lozano G. Enfermedades congénitas del metabolismo en el periodo neonatal. Nutrición infantil 2006; 64(8): 391-395. Disponible en : http://www.gastroinf.com/SecciNutri/NUTRICI%C3%93N%20INFANTIL%2064(8).pdf

[7] Marín Soria J. L., L. Aldamiz-Echevarría, D.E. Castiñeiras Ramos, J. Dalmau Serra, Fernández Sánchez A., González Lamuño D., Juan Fita Mª. J., Jiménez Jiménez L. M. y. Pérez-Cerdá C. Programas de cribado neonatal en España: Actualización y propuestas de futuro. Centro Español de Documentación sobre Discapacidad. Disponible en: www.cedd.net

[8] Infogen. Tamiz neonatal. 2012. Disponible en: http://www.infogen.org.mx/Infogen1/servlet/CtrlVerArt?clvart=9202

[9] Barba Evia José Roberto. Tamiz neonatal: Una estrategia en la medicina preventiva. Revista Mexicana de Patología Clínica.2004; 51 (3). Disponible en : http://www.medigraphic.com/pdfs/patol/pt-2004/pt043b.pdf

[10] Hosiasson S. Stefan. Screening auditivo y metabólico del recién nacido. Rev. med. clin. condes - 2008; 19(3) 271 -277. Disponible en: http://www.clc.cl/clcprod/media/contenidos/pdf/MED_19_3/14SCREENIGAUDITIVO.pdf

[11] Dámaso-Ortiz B et al. Examen de tamiz neonatal para el diagnóstico de hipotiroidismo congénito. Experiencia en el Instituto Nacional de Perinatología. *Bol Med Hosp Infant Mex*, volumen 52, (4) Abril, 1995: 244-248.

[12] Watson MS, LLoyd-Purvear MA, Mann MY, Rinaldo P, Howell R. Newborn Screening: Toward a Uniform Screening Panel and System. Genet Med. 2006;8(5 SUPPL. 1):12S-252S. Disponible en: http://pediatrics.aappublications.org/content/117/Supplement_3/S296.full.pdf

[13] Cocho de Juan JA, Castiñeiras Ramos DE, Fraga Bermudez JM. Cribado neonatal de los errores congénitos del metabolismo. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. 2 ed. Madrid: Ergón 2006. p. 47-61.

[14] Schulze A, Lindner M, Kohlmuller D, Olgemoller K, Mayatepek E, Hoffmann GF. Expanded newborn screening for inborn errors of metabolism by electrospray ionization-tandem mass spectrometry: results, outcome, and implications. Pediatrics. 2003;111(6 Pt 1):1399-406. Disponible en: http://pediatrics.aappublications.org/content/111/6/1399

[15] Makni H, St Hilaire C, Roob L, Larouche K, Blanquaert I. Spectrométrie de masse en tandem et dépistage néonatal des erreurs innées du métabolisme: rapport technique. [Internet]. Montreal: AETMIS 07-03A 182p. Disponible en:

http://www.aetmis.gouv.qc.ca/downdload.php?f=e840657794bdbf406fd87107dac7ee35

[16] Torres-Sepúlveda MR, martínez-de Villarreal LE, Esmer C, González-Alanís R, Ruiz-Herrera C, Sánchez-Peña A, Mendoza-Cruz JA, Villarreal-Pérez JZ. Tamiz metabólico neonatal por espectrometría de masas en tándem: dos años de experiencia en Nuevo León, México.Salud Publica Mex 2008; 50:200-206. Disponible en:www.scielosp.org/pdf/spm/v50n3/03.pdf

[17] Espada M,Dulín E; Sociedad Española de Química Clínica y Patología Molecular. Comité Científico. Comisión de Errores Metabólicos. Procedimiento para la obtención y recogida de muestras de sangre sobre papel de filtro en los programas de detección precoz neonatal de errores congénitos del metabolismo. Química Clínica. 2001;20:81-8.

[18] Banta SA et al. Tandem mass spectrometry in newborn screening: A primer for neonatal and perinatal nurses. J Perinat Neonat Nurs 2004; 18 (1): 41-59. Disponible en : http://courses.washington.edu/nutr526/news/Banta-wright.pdf

[19] Urbón Artero A., Reig del Moral C.Protocolos de neonatología. Screening neonatal.Servicio de Pediatría. Hospital General de Segovia 2006. Disponible en: http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.1/es/.

[20] Dulín-Iñigueza Elena, Espadab Mercedes e Iñaki Eguileor-Gurtubaic. Programas de Cribado Neonatal. An Pediatr Contin. 2006;4(1):61-5. Disponible en : http://www.neonatos.org/DOCUMENTOS/Cribado_neonatal.pdf

[21] Acheson D. Public health in England. The report of the Committee of inquiry into the future development of the Public Health function. Public health in England. The report of the Committee of inquiry into the future development of the Public Health function. Londres: Her Majesty's Stationery Office; 1988. p. 1-5.

[22] Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Evaluación de la efectividad de tecnologías para la promoción de la salud y prevención de la enfermedad. Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias N.º 36. Madrid, diciembre de 2002. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo. Instituto de Salud Carlos III; 2002. p. 36.

[23] Wilson JMG, Junger G. Principles and practice of screening for disease. Public Health Papers 34. Geneva:World Health Organitation; 1968.

[24] Therrel BL Jr. US Newborn policy dilemas for the twenty-first century. Mol Genet Metab. 2001;74:64-74. Disponible en : http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11592804

[25] Diagnóstico precoz. En: Sackett DL, Haynes RB, Guyatt GH, Tugwell P. Epidemiología clínica Ciencia básica para la medicina clínica. México, DF: Editorial Médica Panamericana 1991:158-75.

[26] Murray J, Cuckle H, Taylor G, Littlewood J, Hewison J. Screening for cystic fibrosis. Health Technol Assess. 1999;3(8):i-iv, 1-104. Disponible en: http://www.hta.ac.uk/fullmono/mon308.pdf

[27] Cribaje. En: Muir Gray JA. Atención Sanitaria Basada en la Evidencia. Cómo tomar decisiones en gestión y política sanitaria. Madrid: Churchill Livingstone. 1997. p. 51-9.

[28] Perkin Elmer Genetics. Programa de tamiz neonatal ampliado Genomi-k. Manual de enfermedades metabólicas y otros desórdenes hereditarios, 2008. Disponible en: http://www.genomi-k.com/CompendiodefinicionesdeficienciasTamizNeonatal.pdf

[29] Varea Terán José R. Investigación del hipotiroidismo congénito en el Ecuador. "Estudio piloto para el establecimiento del plan nacional de detección del hipotiroidismo congénito (retardo mental de causa tiroidea) en la república del Ecuador"Hospital de los Valles. Universidad San Francisco de Quito 2009-2010. Disponible en: http://www.docstoc.com/docs/25917661/INVESTIGACION-DEL-HIPOTIROIDISMO-CONGENITO-EN-EL-ECUADOR-Hospital

[30] Donohoue PA, Parker KL, Migeon CJ. Congenital Adrenal Hyperplasia. In, Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. The metabolic and molecular bases of inherited disease. New York: McGraw-Hill, 8th edition, volume III, part 18, hormones, chapter 159,2001:4077-4113. Disponible en : http://www.ommbid.com

[31] MacLaughlin DT, Donohue PA. Sex determination and differentiation. N Engl J Med 2004; 350(4): 367-378. Disponible en: http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra022784

[32] Speiser PW, White PC. Congenital Adrenal Hyperplasia. N Engl J Med 2003; 349(8): 776 88. Speiser PW, The genetics of steroid 21-hydroxylase (error decía hydrowylase) deficiency. TheEndocrinologist 2005; 15(1): 37 43. Disponible en: http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra021561

[33] Working Group on Neonatal Screenign of the European Society for Paediatric Endocrinology. Procedure for neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia due to 21- hydroxylase deficiency Horm Res 2001; 55:201-5. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11598375

[34] Pang S. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia. Pediatr Ann 2003; 32:516-523. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12942894

[35] Wolf, B., Grier, R.E., Allen, R.J., et al. Phenotypic variation in biotinidase deficiency. J Pediatrics 103:233, 1983. Disponible en: http://www.sciencedirect.com/science/journal/00223476/103/2

[36] Burton, B., Roach, E.s., Wolf, B. And Weissbecker, K. A. Sudden death associated with Biotinidase Deficiency. Pediatrics 79:482, 1987. Disponible en: http://emedicine.medscape.com/article/942055-clinical

[37] Holton JB, Walter JH, and Tyfield LA. .Galactosemia. in The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, 8th edition, 2001. Scriver, Beaudet, et al., McGraw-Hill, vol I, chapter 72, p. 1553-1587. Disponible en : http://www.ommbid.com

[38] Velázquez A et al. Tamiz neonatal para hipotiroidismo congénito y fenilcetonuria. *Sal Pub Mex* 1994; 36: 249-256. Disponible en : http://bvs.insp.mx/rsp/articulos/articulo.php?id=001358

[39] Chuang DT, Shih VE. Maple Syrup Urine Disease (Branched-Chain Ketoaciduria). En: The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease. Scriver CR, Beaudet AL, Valle D (Eds.) McGraw-Hill Inc., 8a Edición, New York, EUA, 2001, pp 1991-1995. Disponible en : http://www.ommbid.com

[40] Ibarra-González Isabel, Fernández-Lainez Cynthia, Belmont-Martínez Leticia, Vela-Amieva Marcela. Elevada mortalidad y discapacidad en niños mexicanos con enfermedad de orina con olor a jarabe de arce (EOJA). Unidad de Genética de la Nutrición, Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM e Instituto Nacional de Pediatría, México, D.F. 2007. Disponible en: http://www.medigraphic.com/pdfs/gaceta/gm-2007/gm073d.pdf

[41] Kaye CI, Committee on Genetics; Accurso F, La Franchi S, Lane PA, Hope N, Sonya P, G Bradley S, Michele A LP. Newborn screening fact sheetsn. Pediatrics 2006;118:934-963. Disponible en : http://pediatrics.aappublications.org/content/118/3/1304.full

[42] Chuang DT, Chuang JL, Wynn RM. Lessons from genetic disorders of branched-chain amino acid metabolism. J Nutr 2006;136(1 Suppl):243S-249S. Disponible en: http://jn.nutrition.org/content/136/1/243S.long

[43] Raimann B Erna, Cornejo E Verónica. Mellibosky D Dora.; López B Maria Eugenia.; Godoy P Ximena.; Colombo C Marta. Citrulinemia. Rev. Chil. Pediatr. 65 (4); 215-218, 1994. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0370-41061994000400005&script=sci_arttext

[44] Roe, C.R and Ding, J. Mitochondrial Fatty Acid Oxidation Disorders. In, The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. 8th Edition, 2001. Scriver, Beaudet, et al. McGraw-Hill. Chapter 101, pg. 2297-2326. Disponible en : http://www.ommbid.com

[45] Brivet M. Carnitine-acylcarnitine translocase deficiency; Orphanet enciclopedia, Octubre 2004. Disponible en : http://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-CACT.pdf

[46] Sweetman, L. And Williams, J.C. Branched Chain Organic Acidurias. In, The Metabolic and Molecular Bases Inherited Disease. 8th Edition, 2001. Scriver, Beaudet, et al., ed., McGraw-Hill. Chapter 93, pgs. 2125-2163. Disponible en : http://www.ommbid.com

[47] Fenton, W.A., Gravel, R.A. and Rosenblatt, D.S. Disorders of Propionate and Methylmalonate Metabolism. In, The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. 8th Edition, 2001. Scriver, Beaudet, et al. Mc Graw-Hill. Chapter 94, pg. 2165-2193. Disponible en : http://www.ommbid.com

[48] Holland WW, Stewart S, Masseria C. Policy brief: screening in Europe [Internet]. Geneva: World Health Organization, European Observatory on Health Systems and Policies; 2006. Disponible en: http://www.euro.who.int/Document/ E88698.pdf. Acceso el 5 mayo de 2009.

[49] Campos Hernández D. Tamizaje neonatal por espectrometría de masas en tándem: actualización. Rev Panam Salud Publica. 2010;27(4):309–18. Disponible en: http://www.scielosp.org/pdf/rpsp/v27n4/a10v27n4.pdf

[50] Ministerio de Salud Pública del Ecuador.Inicia el Tamizaje Metabólico Neonatal en la red de servicios del Ministerio de Salud Pública 2011. Disppnible en: http://www.msp.gov.ec/

[51] Ministerio de Salud Pública del Ecuador.Misión Manuela Espejo del Ministerio de Salud Pública 2011. Disppnible en: http://www.msp.gov.ec/

[52] Pérez Hernández Rosalía. Análisis coste-beneficio del programa de «screening» neonatal en Canarias.Universidad de la Laguna 2003. Disponible en : ftp://tesis.bbtk.ull.es/ccppytec/cp199.pdf

[53] . Galbe Sánchez José , Ventura . Cribado neonatal de metabolopatías congénitas.2003. Previnfad. Disponible en : http://www.aepap.org/previnfad/pdfs/previnfad_hipotiroidismo.pdf

[54] Watson Michael S, PhD, Mann Marie Y., MD, MPH, . Lloyd-Puryear Michele A, MD, PhD, Rinaldo Piero, MD, PhD, R. Howell Rodney, MD, Newborn Screening: Toward a Uniform Screening Panel and System—Executive Summary. American College of Medical Genetics Newborn Screening Expert Group. PEDIATRICS Volume 117, Number 5, May 2006 Disponible en: http://pediatrics.aappublications.org/content/117/Supplement_3/S296.full.html

[55] Grosse SD. AERE Newsletter. 2007; 27(2):17-21Grosse, SD et al. Med Care. 2009; 47(7 Suppl1):S94–S103 CDC. MMWR 2004; 53(3):57–59. Disponible en: http://www.cdc.gov/about/grandrounds/archives/2011/pdfs/GREHRAllFINAL18AUG2011.pdf

[56] Waisbren SE, Albers S, Amat S, Ampola M, Brewster TG, Demmer L, et al. Effect of expanded newborn screening for biochemical genetic disorders on child outcomes and parental stress. JAMA. 2003 19;290(19):2564-72.

[57] Wilson JMG, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. Geneva: WHO; 1968. Disponible en: http://www.who.int/bulletin/volumes/86/4/07-050112BP.pdf

[58] Céspedes Carlos, Saborío Manuel, Trejos Rafael, Casco Tatiana. Prevención del retardo mental y otras discapacidades por tamizaje neonatal masivo en Costa Rica. Asociación Costarricense para el Tamizaje y la Prevención de Discapacidades en el Niño(2003). Disponible en: http://sid.usal.es/idocs/F8/ART9331/prevencionderetardo.pdf