



REPÚBLICA BOLIVARIANA DE VENEZUELA
UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
DIRECCIÓN DE POST GRADO

FRECUENCIA DE ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO MEDIANTE TAMIZAJE NEONATAL EN UNA MUESTRA POBLACIONAL DE VALENCIA ESTADO CARABOBO. MARZO 2017 A MARZO 2018.

Trabajo Especial de Grado presentado ante la comisión de postgrado para optar al título Universitario de especialista en Pediatría y Puericultura

TUTOR CLÍNICO:

Dra. Ruth Salas

Pediatra Puericultor

Endocrinología y Metabolismo

INVESTIGADOR:

Dr. Carlos H Mujica Aponte

VALENCIA Marzo 2019



ACTA DE DISCUSIÓN DE TRABAJO ESPECIAL DE GRADO

En atención a lo dispuesto en los Artículos 127, 128, 137, 138 y 139 del Reglamento de Estudios de Postgrado de la Universidad de Carabobo, quienes suscribimos como Jurado designado por el Consejo de Postgrado de la Facultad de Ciencias de la Salud, de acuerdo a lo previsto en el Artículo 135 del citado Reglamento, para estudiar el Trabajo Especial de Grado titulado:

FRECUENCIA DE ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO MEDIANTE TAMIZAJE NEONATAL EN UNA MUESTRA POBLACIONAL DE VALENCIA, ESTADO CARABOBO, MARZO 2017 - MARZO 2018

Presentado para optar al grado de **Especialista en Pediatría y Puericultura** por el (la) aspirante:

MUJICA A., CARLOS H
C.I. V – 4864693

Habiendo examinado el Trabajo presentado, bajo la tutoría del profesor(a): Ruth Salas C.I. 11809510, decidimos que el mismo está **APROBADO** .

Acta que se expide en valencia, en fecha: **13/03/2019**


Prof. Ruth Salas (Pdte)

C.I. 11809510

Fecha 13-03-2019


Prof. Joselina López

C.I. 9448448

Fecha 13-03-2019

TG: 141-18


Prof. Indira Durán

C.I. 13988459

Fecha 13-03-2019

INDICE GENERAL

CONTENIDO	PÁGINAS
INDICE GENERAL	1
INDICE DE TABLAS	2
RESUMEN	3
INTRODUCCIÓN	4- 11
MATERIALES Y MÉTODOS	12-13
RESULTADOS	14-54
DISCUSIÓN	16
CONCLUSIONES	17
LIMITACIONES	18
RECOMENDACIONES	19
BIBLIOGRAFIA	20-22
ANEXOS	23-24

INDICE DE TABLAS

TABLAS	PÁGINAS
TABLA N°1: Distribución de neonatos según género Y mes de la prueba. Uniden Valencia, Estado Carabobo. Marzo 2017_ Marzo 2018	14
TABLA N°2: Distribución de Errores Innatos del Metabolismo Uniden, Valencia, Estado Carabobo. Marzo 2017- Marzo 2018	15
TABLAN°3: Distribución de casos confirmados de Errores Innatos del Metabolismo. Uniden, Valencia, Estado Carabobo Marzo 2017 –Marzo 2.018	15

Frecuencia de errores innatos del metabolismo mediante tamizaje neonatal en una muestra poblacional de Valencia, estado Carabobo, marzo 2017-marzo 2018.

RESUMEN

Los Errores Innatos del Metabolismo (EIM) son un grupo de enfermedades heterogéneas, de origen hereditario, de difícil diagnóstico por lo bizarro de sus presentaciones, con complicaciones y secuelas severas, que en algunos casos pueden evitarse o minimizarse con el diagnóstico precoz. Aunque de poca frecuencia en forma aislada, su frecuencia acumulada es significativa. De todo esto la importancia de la realización del tamizaje neonatal amplio como instrumento de diagnóstico precoz. Se realizó la revisión de los resultados de la prueba de Tamizaje Neonatal, realizadas en la Unidad de Estudios Neonatales (UNIDEN), entre marzo del año 2017 a marzo del 2018. El Tamizaje Neonatal constó de 5, pruebas para descartar: Fenilcetonuria (PKU), Déficit de Biotinidasa, Déficit de glucosa 6 fosfato Deshidrogenasa (G-6PDH) Galactosemia e Hipotiroidismo congénito Se estudiaron 1.956 pacientes obteniéndose una incidencia general del 0,2%, siendo el Hipotiroidismo Congénito la patología más frecuente, con el 0,10%. Se recomienda ampliar las pruebas que constituyen el Tamizaje Neonatal Nacional e incorporarlas dentro del pensum de estudios de pediatría tanto a nivel de pregrado como de post grado.

Palabras Clave: Tamizaje Neonatal, Errores Innatos del Metabolismo

INTRODUCCION

Los errores innatos del metabolismo (EIM), también conocidos como enfermedades metabólicas hereditarias, son un grupo heterogéneo de entidades de origen genético, siendo, por lo general de carácter autosómico recesivo o ligadas al sexo con afectación fenotípica y genotípica en las cuales el defecto de una enzima, de un cofactor específicos o de un sistema de transporte interfiere con el metabolismo normal de proteínas, carbohidratos o lípidos específicos, sean de origen exógeno (provenientes de la dieta) o endógenos (provenientes del metabolismo) ^{1 2}.

En la actualidad, se han reconocido más de 500 EIM, la mayoría presentes durante la infancia, y aunque en forma individual son raros, en forma colectiva son comunes con una incidencia general de 1/1000 nacidos vivos³. Al igual que otras enfermedades como las inmunodeficiencias primarias y las malformaciones congénitas múltiples, todas se pueden englobar en un grupo denominado “enfermedades raras”, cuyo concepto apareció en Estados Unidos en 1980. Caracterizándose por su baja prevalencia, según la Organización Mundial de la Salud (OMS) se corresponde a una incidencia mundial menor a 1 por cada 2.000 habitantes de una comunidad y su heterogeneidad ⁴.

Sin embargo, la dificultad en el diagnóstico radica en que los EIM se puedan presentar con una clínica muy variada, la cual, puede afectar a uno o varios órganos a cualquier edad y en cualquier escenario. En consecuencia, estos trastornos no se ubican dentro de las categorías de la clasificación tradicional de las enfermedades, basada en órganos y sistemas, lo cual hace más difícil su diagnóstico clínico⁵.

En este sentido, Saudubray JM y cols⁶ han propuesto una serie de principios básicos para orientar el diagnóstico de EIM, que incluyen: Considerar la posibilidad de la coexistencia de los mismos con otras enfermedades más comunes, analizar la persistencia de síntomas sobre todo si no son explicables después del tratamiento inicial, especialmente si se descartaron otras enfermedades que sean más comunes, recordar que generalmente se presentan como casos aislados, se debe organizar el uso de las herramientas diagnósticas iniciando con la búsqueda de EIM que produzcan metabolitos tóxicos y en caso de emergencia se da la prioridad a las medidas básicas de rescate.

En relación a las manifestaciones clínicas, los EIM se pueden agrupar de acuerdo a la etapa de la vida en que se presenta la enfermedad ⁶. Así observamos, cuando la misma se manifiesta antes del nacimiento. En este caso se sospecha cuando existe malformaciones mayores, displasias o signos de revelen alteraciones funcionales como retardo del crecimiento, hidrops fetalis entre otras ⁵.

Por otra parte, cuando se presenta en el periodo neonatal y de la primera infancia, se manifiesta con clínica neurológica, lo que se denomina encefalopatía aguda y crisis metabólica. El cual, se debe al limitado repertorio de respuestas ante una enfermedad severa. Por lo tanto, los EIM pueden presentarse como síntomas inespecíficos como un reflejo de succión débil, hipotonía, vómitos, letargo y convulsiones. El intervalo entre el nacimiento y la aparición de síntomas es variable de horas a meses siendo esta la característica más sobresaliente de este grupo. Generalmente, el primer reporte sea una succión débil y después es seguida por un deterioro neurológico progresivo que puede llegar al coma a pesar de las medidas de soporte. Otra manifestación a considerarse son las convulsiones sobre todo cuando son refractarias y sin explicación. Adicionalmente, no solo la hipotonía aislada puede estar presente (en relación con hiperlactosemias congénitas y los defectos de la cadena respiratoria) sino lo contrario como la hipertonía e hiperexcitabilidad puede también estar presentes⁵.

Entre las presentaciones hepáticas y gastrointestinales resalta la hepatomegalia con hipoglicemia y convulsiones, sin insuficiencia hepática, la Insuficiencia hepática (ictericia , coagulopatía, transaminasas elevadas, hipoglicemia edema y ascitis), Ictericia colestática con falla para el crecimiento (Alfa 1-antitripsina), Esteatosis hepática aguda, hepato esplenomegalia con otros signos de enfermedad de depósito (macroglosia, cara abotagada, hidrops fetalis, ascitis) y Diarrea congénita (deficiencia de disacaridasas). Otras manifestaciones a considerar, se encuentra la insuficiencia cardíaca y las cardiomiopatías hipertróficas dilatadas⁵.

En alrededor del 50% de los EIM, los síntomas pueden ser tardíos, el periodo libre de síntomas puede ser de más de un año, inclusive extenderse hasta la edad adulta. Las crisis pueden ser rápidamente progresivas y evolucionar hacia la mejoría espontánea o hacerse cada vez más severa y llegar a una muerte “inexplicable” a pesar de las medidas de soporte. Estas crisis pueden ser espontáneas o provocadas por un evento intercurrente como una excesiva

ingesta de proteínas, ayuno prolongado, ejercicios persistentes o cualquier condición que aumente el catabolismo de las proteínas⁶

Estudios recientes como el realizado por Parvaneh N y cols⁷, han relacionado los EIM con fenotipos inmunológicos, los cuales se deben a defectos que afectan la cantidad y calidad, por una parte, de transportadores de estructuras esenciales como los ácidos nucleicos, y por otra, los que intervienen en la economía de energía celular, contribuyendo a la afectación de la inmunidad innata y adaptativa o a ambas, jugando un papel en las variantes relacionadas con la desregulación inmune⁷.

En vista, de la variedad de las manifestaciones clínicas y del momento en que aparecen, el reto planteado es detectar y reconocer estas enfermedades precozmente para iniciar el tratamiento adecuado tempranamente, de aquí surge el concepto de Tamizaje Neonatal. Según algunos autores, este procedimiento, se ha convertido después de las vacunas, en la práctica pediátrica de mayor utilidad preventiva en todo el mundo. El tamizaje neonatal, es conocido como: tria, pesquisa, cribado o escrutinio neonatal⁸.

El inicio del Tamizaje Neonatal estuvo basado en los primeros trabajos del manejo de la Fenilcetonuria, cuando se observó que estos pacientes mejoraban cuando se hacían diagnóstico y tratamiento tempranos. En 1.963 Gultriy Sussie⁹ reportaron un método sencillo para detectar la fenilcetonuria no muy distinto al usado actualmente, recolectando la muestra de sangre en papel de filtro y colocando un fragmento del mismo en un cultivo de *Bacillus Subtilis*, método de análisis conocido como Ensayo de Inhibición Bacteriana.

Posteriormente otras pruebas se fueron aplicando para la detección de otras EIM como galactosemia, enfermedad con orina con olor a jarabe de arce y homocistinuria. Sin embargo, estudios enzimáticos se utilizaron para el diagnóstico de galactosemia en 1.968 y en 1.984 el Déficit de Biotinidasa^{10,11}.

En la década de los 80 las pruebas fluorométricas sustituyen a las de Inhibición bacteriana y en los 90 la espectroscopia de masa en tándem se inició y permitió la ampliación del número de enfermedades a detectar, revolucionando así el tamizaje neonatal reduciendo a la vez los costos y el tiempo de los resultados, facilitando la realización de las mismas con una pequeña cantidad de sangre obtenida por lo general por punción en el talón del paciente y conservada en papel de filtro por largos periodos permitiendo así, el establecimiento de los programas de Tamizaje Neonatal a grandes masas de pacientes en distintos países¹².

El-Hattab AW y cols¹³ han sugerido varios criterios a cumplir por estas pruebas para ser incluidas en el tamizaje, las cuales incluyen: deben alcanzar a la población en riesgo, ser económicas y fáciles de realizar, minimizar los falsos negativos, debe permitir la identificación de casos sospechosos que permita su posterior verificación, debe tener métodos efectivos de tratamiento que beneficien al paciente.

Para el año 2006 la Oficina de Salud Materno Fetal de la Administración de Recursos y Servicios Sanitarios y el Colegio Americano de Genética y Genómica¹⁴ publicaron una guía práctica para el Tamizaje Neonatal, con la finalidad de estandarizar las pruebas a utilizar estableciendo tres criterios mínimos: Los EIM pueden ser detectados en un momento (24-48 horas después del nacimiento) en el cual todavía no pueden manifestarse clínicamente, se debe disponer de una prueba con la adecuada sensibilidad y especificidad así como existir beneficios demostrables de su detección, tratamiento temprano y la eficacia de los mismos¹⁴.

El tamizaje neonatal, incluye el estudio de por lo menos cinco de las enfermedades relacionadas a Errores Innatos del metabolismo entre las cuales se encuentran: Déficit de la Biotinidasa, déficit de la glucosa 6 fosfato deshidrogenasa, Fenilcetonuria, Galactosemia e Hipotiroidismo congénito.

El Déficit de Biotinidasa es conocida también como la deficiencia de múltiples carboxilasas de aparición tardía, es una enfermedad hereditaria, de carácter recesivo que afecta al ciclo de la biotina, con efectos secundarios y sobre el metabolismo de aminoácidos, carbohidratos y ácidos grasos¹⁵. La incidencia general de esta enfermedad, se estima en 1:60.000 nacidos vivos¹⁶ y en Europa, basados en los programas de tamizaje de 7 países (Austria, Bélgica, Alemania, Italia, España, Suecia y Suiza), la incidencia es de 1:47486 nacidos vivos¹⁷, en Méjico está descrito 1:61.319 nacidos vivos¹⁸. No se disponen de datos locales. Para el diagnóstico por tamizaje neonatal, se usa el método semicuantitativo para la determinación de la actividad de la Biotinidasa, el cual fue desarrollado en 1.984, y ese mismo año fue incorporado al programa piloto de tamizaje neonatal en Virginia EEUU, por cumplir con los criterios para ello y posteriormente fue incluido en los programas de más de treinta países¹⁹.

Esta enfermedad es causada por la carencia o marcada deficiencia de la enzima citoplasmática Biotinidasa que libera la biotina de la biocitina en el reciclaje proteolítico normal de las 4 enzimas hidrocarboxilasas (PropionilCoAcarboxilasa, 3 metilcrotanil- CoAcarboxilasa, Piruvatocarboxilasa y acetil CoAcarboxilasa) y otras proteínas unidas a la biotina²⁰. El

diagnóstico está basado en la demostración de la deficiencia en el nivel de actividad de la enzima en el suero o en el plasma²⁰. Los pacientes que presentan déficit severo muestran menos del 10% de actividad enzimática en suero, mientras que los que tienen déficit parcial muestran una actividad enzimática entre el 10 y 30%.

La presentación clínica de la enfermedad es variable, los síntomas aparecen entre los 2 y 5 meses de edad principalmente como afectación del sistema nervioso central, más del 70% de los pacientes presentan convulsiones, hipotonía, rash cutáneo o alopecia, antes de ser diagnosticados y tratados. La mitad de los casos, desarrollan ataxia, retardo sicomotor, conjuntivitis y problemas oftálmicos incluyendo atrofia del nervio optico²¹. La hipoacusia, los problemas oftalmológicos y el retardo sicomotor no parecen ser reversibles a pesar del tratamiento en cambio si las convulsiones. Al sospecharse el diagnóstico debe iniciarse el tratamiento con Biotina a dosis farmacológicas de 10 a 30 mgrs/día²¹.

Otra entidad a estudiar como parte de los EIM, se corresponde al Déficit de glucosa 6 Fosfato deshidrogenasa (G-6PDH), la cual es una enfermedad hereditaria ligada al cromosoma X, siendo el defecto enzimático más frecuente de los glóbulos rojos, afectando a más de 400 millones de personas en el mundo²².

La G-6PDH es una enzima eritrocitaria cuya función es mantener la homeostasis del glóbulo rojo ante los ataques oxidativos, catalizando el paso oxidativo de glucosa 6 fosfato a 6 fosfogluconato y la reducción del NADP a NADPH, este último actúa como cofactor en la producción de glutatión, que actúa como amortiguador impidiendo la acumulación de noxas oxidativas. El déficit de la enzima lleva a un aumento de la vulnerabilidad de los eritrocitos ante los eventos oxidativos, llevando a la desnaturalización de la hemoglobina Y disminuyendo la vida media de los mismos.²³

La Fenilcetonuria (PKU), es un error del metabolismo producido por la deficiencia de la enzima fenilalanina hidroxilasa (PAH), la cual convierte a la fenilalanina (PHE) en tirosina (TYR), produciendo hiperfenilalinemia (HPA) la cual es neurotóxica produciendo significativo compromiso neurológico e intelectual²². La prevalencia general es de 1/ 10.000 nacidos vivos, no se encontraron referencias locales. Fue descrita en 1.934 por Tolling y en 1.953 Bickel reportó la mejoría de los pacientes afectados con dietas bajas en fenilalanina. En los 60 Guthrie desarrolló un método simple para detectar la fenilcetonuria, convirtiéndose en la primera enfermedad en beneficiarse del tamizaje neonatal⁸. La PKU no tratada se

caracteriza por déficit intelectual irreversible, microcefalia, déficit motor, autismo, convulsiones, autismo, alteración de la conducta y trastornos psiquiátricos²²

La Galactosemia, es causada por un defecto en la galactosa-1- fosfato uridiltransferasa(GALT), enzima central en la vía metabólica de la transformación de galactosa a glucosa. La galactosa es un derivado de la lactosa proveniente de la leche ingerida por el recién nacido. La clínica se inicia prontamente después de la ingesta de esta con vómitos y diarrea provenientes de la fermentación de la galactosa, insuficiencia hepática con ictericia, hemorragias, hipoalbuminemia e hipoglicemia, cataratas bilaterales y susceptibilidad a infecciones por gram negativos. Síndrome de Fanconi renal con pérdida de fosfato, glucosa y aminoácidos. Actualmente el evento que se produce a corto plazo y que pone en peligro la vida como es la insuficiencia hepática es tratable con éxito, sin embargo, las complicaciones a largo plazo como son las neurológicas y hormonales se consideran imprevenibles (100% de insuficiencia ovárica y retardo sicomotor en el 80% de los afectados) ²⁴⁻²⁵

Finalmente, el Hipotiroidismo congénito, que se considera la principal causa de retardo en el desarrollo intelectual a nivel mundial. La incidencia delHC se ha ido incrementando desde los reportes iniciales del tamizaje neonatal con 1/3000 - 1/4000 a 1/1400 – 1/2800 ²⁶, debido tal vez al tamizaje de pacientes de mayor riesgo como los recién nacidos pre término y la inclusión de lapoblación hispánica y asiática²⁷⁻²⁸y a los cambios metodológicos en el tamizaje, que tal vez sean los factores principales de este incremento, especialmente el uso de valores de referencia más bajos para la TSH que permiten detectar casos más leves²⁶.

El diagnóstico de EIM, detectado mediante tamizaje neonatal, siempre han sido un reto para el médico pediatra. Así pues, a nivel internacional, el Servicio de Sanidad de la Secretaría de Marina Armada de México, publicó el resultado del programa de tamizaje neonatal ampliado, donde se incluyeron 5205 niños nacidos en 18 estados de la república mexicana, obteniéndose como resultado que la edad en el momento de la toma de muestra de sangre fue de 4.7 días considerándose en tiempo óptimo con un 81,15%. Se identificaron dos casos de hipotiroidismo congénito (3,8/10 000 recién nacidos), un caso de hiperplasia suprarrenal congénita (1,9/10 000 recién nacidos) y cinco casos de deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa (9,6/10 000 recién nacidos). Concluyéndose que en la población estudiada la prevalencia de los defectos metabólicos al nacimiento fue de 15.4/10 000 recién nacidos ⁸.

Por otra parte, Oliva Y, González R²⁹, publicaron resultados sobre el programa de detección de EIM en Minas de Matahambre, una comunidad de Cuba, durante un periodo 2008-2012, estudiándose 1822 recién nacidos alcanzando una cobertura de 99,3%, existiendo mayor número de primeras determinaciones de galactosa y de 17 hidroxiprogesterona, sin embargo, no se detectaron casos confirmados de pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita, fenilcetonuria, galactosemia, déficit de Biotinidasae hipotiroidismo congénito.

En Venezuela, De Gouveira Y. y cols³⁰, estudiaron solo dos entidades clínicas pertenecientes al grupo de EIM, lo que corresponde a hipotiroidismo congénito y fenilcetonuria, a través del cribado neonatal en el estado Cojedes, durante el período 2008–2014. Se enmarcó en un diseño de investigación no experimental, retrospectivo y descriptivo, dirigida a una población conformada por recién nacidos vivos a quienes se les realizó en sangre seca sobre papel de filtro la cuantificación de la hormona estimulante de tiroides (TSH) por método ELISA y prueba fluorescente para la cuantificación de la concentración de fenilalanina (PHE). Entre los resultados destacan: De 54.152 recién nacidos vivos en este periodo se realizó el cribado metabólico a 35.988 recién nacidos lo que representa un 66,46 % de la población sometida al mismo. Se registraron 4 casos positivos para TSH constituyendo un 0,01 %, representando el 50 % el sexo masculino y 50 % el sexo femenino, con una incidencia de 1:2276 y ningún caso para PKU.

En el estado Carabobo, desde el año 2012, se realiza en la Unidad de Diagnóstico Neonatal (UNIDEN) en esta ciudad un panel de Tamizaje Neonatal básico compuesto por 5 pruebas para investigar las siguientes patologías: déficit de Biotinidasa, déficit de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa (G-6PDH), Fenilcetonuria, Galactosemia e Hipotiroidismo congénito. Estas pruebas, como todas las usadas para tamizaje no están diseñadas para ser diagnósticas. Por otra parte, el tener resultados positivos, en alguna de ellas es indicativo de la necesidad inmediata de realizar las consiguientes pruebas diagnósticas, la evaluación clínica del paciente y considerar el inicio del tratamiento mientras se esperan los resultados definitivos ^{1,14} Sin embargo, no se han reportado cifras en relación a estos EIM en el estado Carabobo.

El valor del tamizaje neonatal como base para la prevención de las enfermedades metabólicas hereditarias es incuestionable por los beneficios que aporta a la población en general con el consiguiente ahorro de recursos económicos, así como del daño físico y emocional a los pacientes y sus familiares. En este trabajo de investigación determinaremos la frecuencia de

EIM mediante tamizaje neonatal en los pacientes que fueron estudiados en la Unidad de diagnóstico Neonatal (UNIDEN) entre marzo del 2017 y marzo del 2018

Los errores innatos del metabolismo son entidades poco frecuentes, sin embargo, la importancia del diagnóstico supera con creces lo meramente numérico, al impedir o por lo menos minimizar las posibles secuelas neurológicas irreversibles y el daño a otros órganos con el tratamiento oportuno. De esta manera se logra el uso más eficiente de los recursos y se previene el daño físico y emocional a los pacientes y sus familiares. De todo esto surge la motivación para realizar este trabajo el cual se desarrollará bajo la línea de investigación Genética y Enfermedades Metabólicas del Programa de Postgrado de la Especialidad de Pediatría y Puericultura. Planteándose como objetivo general: Determinar la frecuencia de EIM, mediante tamizaje neonatal, realizados en la Unidad de Diagnostico Neonatal (UNIDEN) en los recién nacidos evaluados entre el 1 de marzo del 2017 al 30 marzo del 2018. Y como objetivos específicos: Determinar la frecuencia de las pruebas positivas para fenilcetonuria (PKU), déficit de Biotinidasa, déficit de la glucosa 6 fosfato deshidrogenasa, galactosemia e hipotiroidismo congénito en los recién nacidos evaluados en UNIDEN desde el 1 de marzo del 2017 al 30 de marzo del 2018

MATERIALES Y METODOS

Esta investigación es de carácter descriptivo, transversal, no experimental ya que se busca determinar la incidencia de los casos positivos en las cinco pruebas de tamizaje neonatal realizadas en el Centro de Diagnóstico Neonatal (UNIDEN) entre el 1 de marzo de 2017 al 30 de marzo del 2018. La población estuvo conformada por todos los recién nacidos evaluados en UNIDEN referidos por médicos pediatras de diferentes instituciones de la ciudad entre el 1 de marzo del 2017 y el 30 de marzo del 2018.

Para el tamizaje neonatal en UNIDEN, previo a la toma de las muestras se llenará una ficha donde se registrarán los siguientes datos: Número de identificación, fecha del día de toma de la muestra, nombre del paciente, fecha del nacimiento, datos del representante, número de teléfono de contacto y correo electrónico (para envío de resultados), datos del médico referente y teléfono de contacto Para informar en caso de resultado positivo. (Anexo 1)

La toma de la muestra se realizará a los pacientes entre los 2 y 15 días de edad, por punción transcutánea en el talón, previa antisepsia del sitio, se desechará la primera gota y se tomará la muestra en el papel de filtro hasta llenar adecuadamente los círculos calibrados en el mismo para tal fin (6-8 gotas). Se dejará secar durante 3 horas a temperatura entre 15 y 22 grados y luego se realizará el proceso de análisis de laboratorio.

Para el déficit de Biotinidasa se realizará un procedimiento enzimático fluorométrico Cuantitativo altamente sensible y específico, con valores de referencia: Biotinidasa: 32-388 U. La determinación del déficit de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa se realizará a través de un procedimiento enzimático colorimétrico para la determinación de la actividad cuantitativa de la G-6-PDH en muestra de sangre seca en papel de filtro, teniendo como valores de referencia: Normal $> 2,2$ U/grHb; Deficiente $< 2,2$ U/grHb.

Para la determinación de fenilcetonuria (PKU) se empleará un proceso enzimático para la determinación cuantitativa de las concentraciones de la fenilalanina, en muestra de sangre fresca en papel de filtro Whatman 903, siendo los valores de referencia: Negativo < 3 mg/dl y Positivo > 3 mg/dl.

La determinación de galactosemia se realizará un procedimiento enzimático para la determinación cuantitativa de la galactosa total (galactosa y galactosa1- fosfato usando muestras de sangre seca en papel de filtro Whatman 903. Los valores de referencia son Normal $< 7,2$ mg/ml; Borderline 7,2 – 9,7 mg/ml y Positivo $> 9,7$ mg/ml.

Para el hipotiroidismo congénito se realizará la técnica de inmunoensayo enzimático (ELISA) para la determinación cuantitativa de la TSH, en sangre fresca en papel de filtro Whatman 903. Los valores de referencia son: Normal < 9 mU/ml; Sospechoso 9 – 18 mU/ml y Positivo > 18 mU/ml.

Para los efectos de este trabajo se considerarán los resultados tabulados por el laboratorio, los cuales estarán identificados por el número de registro asignado a cada neonato (Anexo 2). En caso de resultado positivo se informará al representante del recién nacido y se tomará una segunda muestra, de confirmarse el resultado se notificará al representante y al médico referente. Posteriormente los datos se registrarán en una tabla general de resultados para el análisis estadístico.

Para el procesamiento y análisis de la información: los resultados obtenidos serán presentados en tablas y gráficos de frecuencias absolutas y relativas. El análisis de la información será descriptivo a través de porcentajes, medidas de tendencia central y de dispersión

RESULTADOS

A 1.956 recién nacidos se les realizó la prueba del talón que permite el diagnóstico presuntivo de cinco Errores Innatos del Metabolismo (EIM) durante el período marzo 2017- marzo 2018. Predominó el género masculino 51,18%, particularmente en los meses enero 2018 (6,39%) y julio 2017 (5,32%). Por su parte el género femenino prevaleció en los meses enero 2018 (6,95%) y julio 2017 (4,96%) (Tabla 1).

TABLA N° 1 DISTRIBUCIÓN DE NEONATOS SEGÚN GENERO Y MES DE LA PRUEBA. UNIDEN, VALENCIA, ESTADO CARABOBO. MARZO 2.017 - MARZO 2.018.

Genero	Femenino		Masculino		Total	
	f	%	f	%	f	%
Marzo 2017	55	2,81	68	3,48	123	6,29
Abril	53	2,71	50	2,56	103	5,27
Mayo	71	3,63	80	4,09	151	7,72
Junio	67	3,43	71	3,63	138	7,06
Julio	97	4,96	104	5,32	201	10,28
Agosto	68	3,48	83	4,24	151	7,72
Septiembre	73	3,73	67	3,43	140	7,16
Octubre	78	3,99	87	4,45	165	8,44
Noviembre	76	3,89	81	4,14	157	8,03
Diciembre	91	4,65	84	4,29	175	8,95
Enero 2018	136	6,95	125	6,39	261	13,34
Febrero	42	2,15	56	2,86	98	5,01
Marzo	48	2,45	45	2,30	93	4,75
Total	955	48,82	1001	51,18	1956	100

Fuente: UNIDEN (2017- 2018)

De la muestra estudiada se detectaron 1,28% (25) casos sospechosos con EIM correspondiendo 32% a déficit de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa, seguida fenilcetonuria 28%, hipotiroidismo congénito y galactosemia 20% respectivamente. De los mismos se confirmó 2 casos de hipotiroidismo congénito y 1 caso de fenilcetonuria y déficit de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa respectivamente, lo cual corresponde 0,20% de toda la muestra estudiada. No se detectó ningún caso de Galactosemia ni déficit de biotinidasa (Tabla 2).

TABLA N° 2 DISTRIBUCIÓN DE ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO. UNIDEN, VALENCIA, ESTADO CARABOBO. MARZO 2.017 - MARZO 2.018.

	Casos sospechosos		Casos definitivos	
	f	%	f	%
Hipotiroidismo congénito	5	20	2	50
Fenilcetonuria	7	28	1	25
Déficit de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa	8	32	1	25
Galactosemia	5	20	0	0
Déficit de biotinidasa	0	0	0	0
Total	25	100	4	100

Fuente: UNIDEN (2017- 2018)

En relación a la distribución de casos confirmados se observó que de la muestra estudiada (1956 neonatos) el Hipotiroidismo congénito representó 0,10%, la fenilcetonuria 0,05%. El déficit de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa representó 0,18% de 555 neonatos (Tabla 3).

TABLA N° 3 DISTRIBUCIÓN DE CASOS CONFIRMADOS DE ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO. UNIDEN, VALENCIA, ESTADO CARABOBO. MARZO 2.017 - MARZO 2.018.

	Casos confirmados	
	f	%
Hipotiroidismo congénito	2	0,10
Fenilcetonuria	1	0,05
Déficit de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa	1	0,18
Galactosemia	0	0
Déficit de Biotinidasa	0	0
Total	4	

Fuente: UNIDEN (2017- 2018)

DISCUSIÓN

Los EIM son entidades poco frecuentes, sin embargo, su importancia no radica en las cifras sino en el impacto que genera su diagnóstico en la familia y la sociedad. En el presente estudio se logró realizar a 1956 recién nacidos la prueba del talón (tamizaje neonatal) para la determinación de cinco EIM en el Centro de Diagnóstico Neonatal (UNIDEN) durante marzo 2017- marzo 2018, obteniéndose una frecuencia de 0,2% lo que representa 1:500 neonatos estudiados, a diferencia de lo reportado a nivel mundial que corresponde 1:800 casos¹.

Entre los EIM estudiados en la presente investigación, el Hipotiroidismo congénito se presentó en 2 casos (0,10%), sin embargo, cifras más bajas fueron reportadas en estudios internacionales. El Servicio de Sanidad de la Secretaria de Marina Armada de México⁸ reportó 0,038 % en una muestra de 5.205 recién nacidos y en Minas de Matahambre, una comunidad de Cuba durante el periodo 2008-2012 no se reportó casos²⁹. Por otra parte, en Venezuela, en el estado Cojedes, se detectó una frecuencia de 0,01% durante el periodo 2008-2014³⁰.

En relación a la determinación de PKU en el presente estudio se determinó 1 caso lo que corresponde a 0,05%. No obstante, no fueron reportados casos en los estudios realizados a nivel internacional por el Servicio de Sanidad de la Secretaria de Marina Armada de México ni en Cuba^{8,29}, tampoco en el estado Cojedes, Venezuela³⁰.

La determinación de déficit de la glucosa 6 fosfato deshidrogenasa se presentó con 0,18% sin embargo el estudio fue realizado en base a 555 muestras, difiere de las cifras reportadas por el Servicio de Sanidad de la Secretaria Marina Armada de México con 0,10%⁸.

En el presente estudio no se detectaron casos para galactosemia ni déficit de biotinidasa. Coincidiendo con el estudio realizado por el programa de detección de EIM en Minas de Matahambre, una comunidad de Cuba²⁹.

CONCLUSIONES

- 1- La población estudiada fue de 1956 pacientes en el periodo comprendido entre el mes de marzo del 2017 a marzo del 2018. El mayor número de muestras fueron recogidas en el mes de enero 2018 y julio 2017 para ambos géneros.
- 2- La distribución según género fue homogénea femenino 48,82% y masculino 51,18%.
- 3- La incidencia general de Errores Innatos del Metabolismo en la muestra fue de 0,2%, correspondiente a 1 por cada 500, en la bibliografía citada refieren 1 por cada 800¹.
- 4- La patología más frecuente fue el hipotiroidismo congénito con el 0,10%.
- 5- La incidencia de fenilcetonuria fue 0,05%.
- 6- La incidencia del Déficit de Glucosa 6 Fosfato Deshidrogenasa (G-6PDH) fue del 0,18%.
- 7- No hubo casos positivos para galactosemia ni para el déficit de biotinidasa

LIMITACIONES

- 1- Para este trabajo, se tuvo acceso a la información proporcionada por los registros del laboratorio, sin los datos de la historia de los pacientes, con la finalidad de la protección de los datos personales de los mismos, por lo tanto, no obtuvimos los datos de la edad en días al momento de la toma de la muestra, ni la procedencia de los pacientes.

- 2- Aunque el número total de pacientes fue 1.956, durante el lapso señalado, ocurrieron fallas en el suministro de algunos de los Kits de reactivos, por lo cual no se realizaron todas las pruebas a todos los pacientes, especialmente para la determinación de déficit de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa, lográndose realizar solo 555 pruebas.

RECOMENDACIONES

- 1- Ampliar el actual programa nacional de tamizaje neonatal que corresponde solo a la determinación de hipotiroidismo congénito y fenilcetonuria, incorporando en forma progresiva un mayor número de pruebas como el descarte de hiperplasia suprarrenal congénita, déficit de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa, galactosemia y déficit de biotinidasa.
- 2- Apoyar a los Centros existentes a nivel nacional como IDEA encargados del estudio, diagnóstico y tratamiento de estas patologías.
- 3- Incluir como tema de estudio en pregrado y en los programas de postgrado, el tamizaje neonatal y los Errores Innatos del Metabolismo, por ser un tema complejo, de presentaciones clínicas bizarras, de difícil diagnóstico y de profunda repercusión individual y social.
- 4- Estimular a los pediatras y neonatólogos a informar y educar a la población general acerca de la importancia de la realización del tamizaje neonatal e incentivar la realización del mismo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Chloe M.M, Han Ch., Chang Wo A., Lang wan Ch. Inborn Errors of Metabolism and Expanded Newborn Screening: Review and update. *Crit Rev Lab Sci* 2013;50(6):142-162
2. Vela M, Belmont C, Fernández C. Frecuencia de enfermedades metabólicas congénitas susceptibles de ser identificadas por el tamizaje neonatal. *Acta Pediátrica de México*. 2009;30 (3): 156-162
3. El-Hatteb AW, Reid V. Approach to inborn errors of metabolism in pediatrics. *Pediatrics Clin N. Am.* 2018; 650:XIX-XX
4. Gonzalez L.,Hernandez-Cordova G., Sobrzano S. Enfermedades huérfanas en pediatría: A propósito del día mundial de las enfermedades raras. *Rev Med Chile*. 2013; 141:270-271.
5. Saudubray J.M., Garcia A. Inborn Errors of Metabolism: Overview, Pathophysiology, Manifestations, Evaluation and Management. *Pediatr Clin N Am* 2018;65: 199-208.
6. Saudubray J.M., Sedel F. Walter J.H. Clinical Approach to Treatable Inborn Metabolic Disease: An Introduction. *J Inheret Metab Dis* 2006;29: 261-274.
7. Parvareh N, Quartier P, Rostami P, Laureant J, Lonlay P. Inborn errors of metabolism underlying primary immuno deficiencias. *J Clin Immunol* 2014;34:753-771.
8. Resultado del programa de tamizaje neonatal ampliado y epidemiología perinatal en los Servicios de Sanidad de la Secretaria de Marina Armada de México. *Acta Pediatr Mex* 2014; 35: 448-458
9. Guthrie R., Susi A. A simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large populations of newborns infants. *Pediatrics* 1963; 32: 338-43.
10. Heard G.S., Secor Mac Voy JR, Wolf B., A Screening Method for Biotinidase deficiency in newborns. *ClinChem* 1984;30 (1) 125-27.
11. Beutler E, BaludaM,Donnell G.M, A new method for the detection of galactosemia and its current state. *J Lab Clin Med* 1964; 64: 694- 705
12. Barbra E. Jr. Tamiz Neonatal: Una estrategia en la medicina preventiva. *Rev Mex Patol Clin*.2004; 51(3): 130-44.

13. El-Hattab A. W, Almannai M., Reid Sutton V.. Newborn screening, history, current status and future directions. *Pediatrc Clin N Am* 65(2018): 389-405
14. American College of Medical Genetics. Newborn screening Expert Group. Newborn screening towards a uniform screening Panel and system. Executive summary. *Pediatrics* 2006; 117(5PT2): S 296-307.
15. Wolf B., Heard G. S, MacVoy J.S, Caetz H.M Biotinidase Deficiency. The possible role of biotinidase in the processing of dietary proteins banned biotin. *J Inherited Metab Dis* 1984 (2): 121 – 122
16. Couce M., Perez C, Garcia Silva M.T., Garcia A., Martín E., Castiñeiras D., Pineda M., Navarrete R. J., Fraga M.J., Perez B., Ugarte M. Hallazgos clínicos y genéticos en pacientes con deficiencia de Biotinidasa detectados en cribado neonatal o selectivo de sordera o de enfermedades hereditarias. *Med Clin* 2011; 137 (11): 500-503
17. Küry S, Ramaekers V., Bezieau S., Wolf B. Clinical utility card: Biotinidase deficiency update 2015. *Eur J HumGenet* 24 (7) 2016 Jul: e1-e5
18. Villa M., Belmout L, Fernández C, Ramírez C., Ibarra I., Frecuencia de enfermedades metabólicas congénitas susceptibles de ser identificadas por tamizaje neonatal. *Acta Pediatr Mex* 2009; 30(3): 156-62
19. Heard G.S, Sector MacVoyJr, Wolf B., A screening Method for Biotinidase deficiency in newborns. *ClinChem* 1984;30: 125-127.
20. Wolf B., Grier R.E, Allen R.J, Godman S. I, Kien S. L., Biotinidase deficiency: The enzymatic defect in late onset multiple carboxilase deficiency. *Clin Chim Acta* 1996: 1-11
21. Salbert B.A, AstrusJ,Wolf B, Ophtalmological finding in biotinidase deficiency. *Ophtalmologica* 1993;206: 177-81
22. Cappellini M.D, Farrelli G., Glucosa 6 phosphate deshydrogenase deficiency. *Lomet* 2008;371: 64-74
23. Arese P., De Flora A., Pathophysiology of hemolysis in glucose 6 phosphate dehydrogenase deficiency. *Semn. Hematol.*1990; 27: 1-40
24. Potter N.L, Nievergett Y, Shriberg . Motor and speech disorders in classic galactosemia. *JIMD Rep* 2013; 11:31-41

25. Fridovich – Keil J.L, Gubles G. S, Spinner J. B, Sanders R.D Land J.L, Rubio Gonzalo E. Ovarian Function in girls and women with Galt deficiency galactosemia. *J Inher Metab Dis.* 2011; 34: 357- 366
26. Fisher D.A, Dussault J.H, Foley T.P. Jr, Screening for congenital Hypotiroidism, results of screening one million north American infants. *J. Pediatr.* 1979; 94: 700-705
27. Harris K. Pass K.A.: Increase in congenital hypotiroidism in New York State and in the United States. *Mol Genet Metab* 2007; 91: 268-277
28. Olivieri A, Fazzini C, Medda E, Italian Syudy Group for congenital hypotiroidism: Multiple factorsinfluencing the incidence of congenital hypotiroidism detected by neonatal screening. *Horm Res Paediatr* 2015; 83: 86-93
29. Oliva y., Gonzalez R. Programa de detección de errores innatos del metabolismo en Minas de Matahambre. 2008-2012. *Rev Ciencias Médicas* 2014;18 (1).
30. De Gouveia Y. D., Marquez C.E, Carmiato L Detección temprana de hipotiroidismo congénito y fenilcetonuria a través del cribado neonatal en el estado Cojedes. *Archivos Venezolanos de Puericultura y Pediatría.* 2016; 79(1):3-7

ANEXO 1

DATOS

N° REGISTRO _____

FECHA ____ / ____ / ____

NOMBRE _____ FECHA DE NACIMIENTO ____ / ____ / ____

NOMBRE DEL REPRESENTANTE _____

Telef _____

CORREO ELECTRONICO _____ -

NOMBRE DEL MEDICO

TRATANTE _____ TELF _____

CORREO ELECTRONICO _____

ANEXO 2

N° de registro	NOMB RE	Fecha	BIOTINID ASA	G6PD H	GALACTOSE MIA	PKU	TSH