

# Revista Mexicana de Patología Clínica

Volumen  
Volume **51**

Número  
Number **3**

Julio-Septiembre  
July-September **2004**

*Artículo:*

Tamiz neonatal:

Una estrategia en la medicina preventiva

Derechos reservados, Copyright © 2004:  
Federación Mexicana de Patología Clínica, AC

Otras secciones de este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

*Others sections in this web site:*

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



**medigraphic.com**

# Tamiz neonatal:

## Una estrategia en la medicina preventiva

**Palabras clave:** Tamiz, neonatal, galactosemia, hipotiroidismo, fibrosis quística, fenilcetonuria.

**Key words:** Screening, newborn, galactosaemia, hypothyroidism, cystic fibrosis, phenylketonuria.

Recibido: 11/06/2004

Aceptado: 06/07/2004

José Roberto Barba Evia\*

\* Jefe de la División de Auxiliares de Diagnóstico del Centro Médico Nacional "Lic. Ignacio García Téllez". Instituto Mexicano del Seguro Social.

Correspondencia:

José Roberto Barba Evia.  
Calle 39 por 41 núm. 439. Ex-terrenos "El Fénix".  
Col. Industrial.  
97000 Mérida Yucatán, México.

### Resumen

Las pruebas de tamiz neonatal sirven para detectar a recién nacidos portadores de alguna patología endocrina, infecciosa o errores del metabolismo, antes de que la enfermedad se manifieste y para prevenir, de ser posible, alguna discapacidad física, mental o la muerte.

130

### Summary

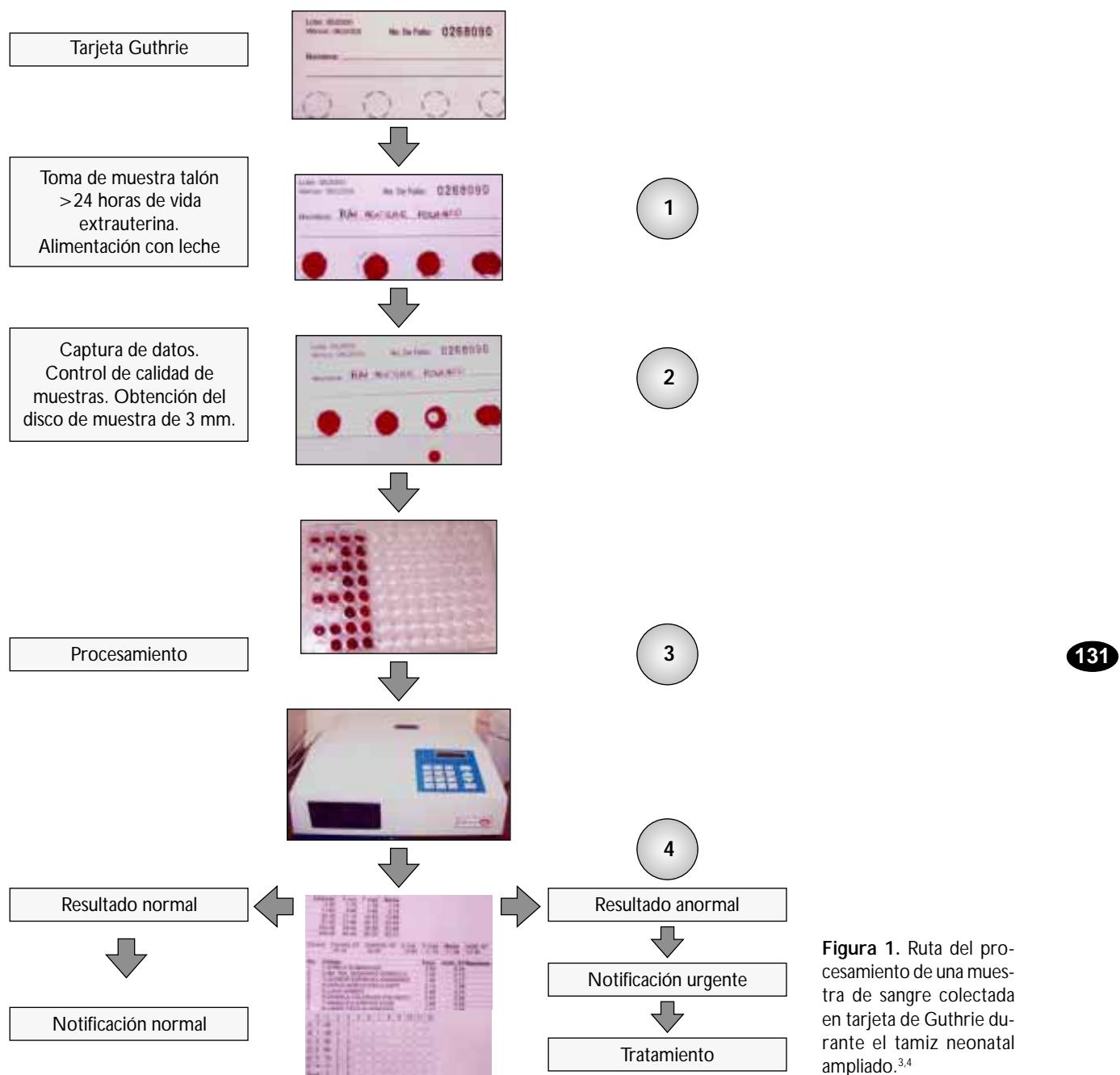
The neonatal screening allow to detect any healthy neonate with the probability of having some endocrine or infectious disease or an inherited error of metabolism before the disease onset and prevent from some physical and mental handicaps and the death.

### Introducción

No todas las enfermedades se manifiestan clínicamente desde que se presentan sus causas. Muchos padecimientos cursan con un periodo asintomático, mismo que puede durar desde días hasta décadas. En esta etapa prodrómica, el paciente, aunque ya tenga muchos o todos los factores etiológicos presentes, todavía se encuentra sano. El riesgo de terminar por enfermarse puede ser muy variable, desde un leve aumento en la susceptibilidad a padecer la enfermedad, pasando por una alta predisposición, hasta llegar a la conjunción necesaria y suficiente de factores etiopatológicos para cruzar el umbral clínico. En los últimos años, las capacidades para determinar ese riesgo e identificar los factores etiológicos han aumentado notablemente para muchas

enfermedades, a lo cual se conoce como diagnóstico presintomático. Dos ejemplos de las pruebas presintomáticas para proteger al propio sujeto afectado son la del Papanicolaou, cuya finalidad es la detección oportuna del cáncer cervicouterino, y la de Guthrie, que permite el descubrimiento oportuno neonatal de la fenilcetonuria, ambas dirigidas a la identificación temprana de personas afectadas para prevenir las metástasis o el retraso mental, respectivamente.<sup>1</sup>

Se han descrito más de 300 enfermedades metabólicas congénitas identificadas como errores innatos del metabolismo de aminoácidos, ácidos orgánicos, hidratos de carbono y lípidos. Aunque los errores innatos del metabolismo son infrecuentes a nivel individual, su incidencia colectiva no lo es.<sup>2</sup> Estas enfermedades son causadas por mutaciones genéticas que dan origen a disfunciones



**Figura 1.** Ruta del procesamiento de una muestra de sangre colectada en tarjeta de Guthrie durante el tamiz neonatal ampliado.<sup>3,4</sup>

enzimáticas de carácter específico, con la subsiguiente acumulación de compuestos tóxicos o de almacenamiento de sustratos; por lo menos 95% de ellas se transmiten con un patrón de herencia autosómica recesiva, por lo que cabe esperar que 25% de la descendencia resulte afectada.<sup>3</sup>

El tamiz neonatal se define como un procedimiento que se realiza para descubrir aquellos recién nacidos aparentemente sanos, pero que ya tienen una enfermedad que con el tiempo ocurrirá daños graves, irreversibles, antes de que estos se manifiesten, con la finalidad de poder tra-

**Cuadro I.** Pruebas de las que consta el tamiz ampliado y métodos confirmatorios de las distintas patologías detectadas.<sup>4</sup>

Enfermedad	Prueba	Límites normales	Prueba(s) confirmatoria(s) sugerida(s) en el caso de tamiz anormal
Deficiencia de biotinidasa	Actividad de biotinidasa (cuantitativa)	Actividad presente	Medición de la actividad enzimática de la biotinidasa en suero
Hiperplasia suprarrenal congénita	Primera prueba: 17-hidroxiprogesterona	Basada en el peso al nacer: > 3,000 g < 17.3 ng/mL 2,500-3,000 g < de 22.7 ng/mL 1,500-2,500 g < de 27.3 ng/mL < 1,500 g < 45.5 ng/mL	Cuantificación plasmática de 17-hidroxiprogesterona
	Segunda prueba: 17-hidroxiprogesterona extraída	< de 15 ng/mL para todos los pesos	
Galactosemia	1. Galactosa total	< 10 mg/dL de sangre	Análisis de ADN para las mutaciones de la galactosemia en la misma muestra inicial. Medición de galactosa total en suero.
	2. Uridiltransferasa (actividad)	Prueba cualitativa	
Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD)	Actividad de G6PD (cuantitativa)	Actividad presente	Medición de la actividad de la enzima (G6PD) en eritrocitos.
Hipotiroidismo congénito (no válido después de los tres meses de edad)	TSH	Basado en la edad del niño al momento de la toma: 12-24 horas <37 mUI/mL de suero 24 horas-14 días <30 mUI/mL >14 días <20 mUI/mL	Gammagrama tiroideo.
Fibrosis quística (no válido después de los tres meses de edad)	Primera prueba: Tripsinógeno inmunorreactivo (TIR)	Normal si: 1. TIR < 90 ng/mL de sangre, o bien, 2. TIR < 130 ng/mL y no se detectan copias de la mutación DF508	Análisis de ADN para las mutaciones de la fibrosis quística en la misma muestra inicial. Electrólitos en sudor.
Diferentes trastornos en el metabolismo de los aminoácidos	Perfil de aminoácidos por espectrometría de masas en tandem	Leucina de 49 a 216 mM Metionina de 7 a 47 mM Fenilalanina de 26 a 91 mM Citrulina de 1 a 46 mM Valina de 74 a 321 mM Isoleucina de 22 a 107 mM Arginina de 10 a 140 mM Ornิตina de 10 a 163 mM Ácido glutámico de 5 a 150 mM	Cromatografía de líquidos de alta resolución para cuantificación de aminoácidos. Pruebas enzimáticas específicas. Análisis mutacional del ADN.
Diferentes trastornos del metabolismo de ácidos orgánicos y de ácidos grasos	Perfil de acilcarnitinas por espectrometría de masas en tandem	No se detectan picos anormales de acilcarnitinas. Carnitina libre de 20 a 125 mM Acilcarnitina total de 5 a 20 mM Carnitina total de 25 a 125 mM	Ánalisis de ácidos orgánicos mediante cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas. Análisis de aminoácidos en suero. Cuantificación de actividad enzimática específica. Genotipificación.

tarla, evitando o aminorando sus consecuencias. Se realiza con gotas de sangre fresca capilar, usualmente obtenidas del talón (*figura 1*) cuando los niños tienen entre cuatro y siete días de vida extrauterina. Se colocan de tres a cuatro gotas de esta sangre sobre un papel filtro (SM905) específico (tarjeta de Guthrie), que a su vez se pone en un medio de cultivo especial que contiene *Bacillus subtilis*, y se deja secar al medio ambiente. Se obtiene un disco de 3 mm de diámetro de la mancha de sangre. Ha sido muy efectivo para prevenir retraso mental en pacientes con fenilcetonuria e hipotiroidismo congénito. Esto se conoce como "Tamiz neonatal básico". Se han logrado adaptar nuevas técnicas analíticas al estudio de las gotas de sangre neonatal recolectadas en papel filtro, lo cual ha hecho posible la determinación de una amplia gama de moléculas y la detección oportuna de aproximadamente medio centenar de padecimientos. Con dichos estudios se han extendido los beneficios a los recién nacidos bajo la denominación de "Tamiz neonatal ampliado" (*cuadro I*). Estos estudios hacen posible el diagnóstico precoz de otras manifestaciones graves tales como: crisis agudas en las primeras semanas o meses de vida (variedad "perdedor de sal" de la hiperplasia suprarrenal congénita), cuadros sépticos o síndrome de Reye (enfermedad de orina de jarabe de arce o "maple"), trastornos del ciclo de la urea (cadenas propiónica, metilmalónica, isovalérica),

trastornos neuromusculares, cardíacos o muerte súbita (trastorno de la carnitina y de la oxidación de ácidos grasos), inmunodeficiencias (defectos de la adenosina deaminasa o de la biotinidasa), síndromes colestásicos (galactosemia), o problemas pulmonares y digestivos (fibrosis quística). Aunque individualmente estos padecimientos son poco frecuentes, en conjunto no lo son; aproximadamente uno de cada mil recién nacidos presenta uno de ellos.

Entre estas nuevas técnicas destaca el empleo de la espectrometría de masas en tandem, procedimiento que determina con gran precisión el peso y la estructura de átomos y moléculas. Se dice que es "en tandem" cuando se utilizan dos espectrómetros de masa unidos entre sí. El primero dispersa a los diferentes iones moleculares presentes en una mezcla compleja como la sangre; después estos iones son fragmentados y el segundo espectrómetro separa los fragmentos iónicos para su análisis. El resultado es un procedimiento rápido y reproducible. Dada su gran especificidad y sensibilidad, no da resultados falsamente negativos. Otros enfoques que han ampliado la gama de trastornos que se puede descubrir por el tamiz neonatal, usando la misma tarjeta de Guthrie que se emplea para la detección del hipotiroidismo congénito, son la enzimología, la fluorometría, los ensayos inmunoenzimáticos, el enfoque isoeléctrico y el estudio directo del ADN para búsqueda de mutaciones es-

133

**Cuadro II.** Propuesta para llevar a cabo estudio de tamiz neonatal en México.<sup>3</sup>

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.

pecíficas. 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 II se propone la edad en la cual se debe realizar el tamiz neonatal en México.<sup>2-14</sup>

Los programas de tamiz 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. El cuadro III muestra el porcentaje de cobertura en el Instituto Nacional de Perinatología de 1990 al 2000.<sup>7</sup>

## Historia

La historia del escrutinio de los recién nacidos para identificar errores del metabolismo inició con las ideas de Garrol en 1902, quien señaló la posibilidad de la herencia de defectos químicos específicos en el metabolismo.<sup>15</sup>

La fenilcetonuria, anomalía descrita en 1934, fue la primera enfermedad que se buscó identifi-

134

**Cuadro III.** Cobertura de exámenes de tamiz para hipotiroidismo congénito en el Instituto Nacional de Perinatología (1990-2000).<sup>7</sup>

Año	Recién nacidos vivos	Número de exámenes	Cobertura %
1990	6,671	4,871	73.0
1991	6,063	5,001	82.4
1992		No tamiz	
1993	5,297	3,540	66.8
1994	5,021	4,538	90.3
1995	5,782	5,153	89.1
1996	5,617	5,106	90.9
1997	5,303	4,900	92.4
1998	4,646	4,351	93.6
1999	4,919	4,844	98.4
2000	5,009	4,894	97.7

car en forma temprana durante la infancia, inicialmente a través de tamizaje de la orina, utilizando cloruro férrico.<sup>15</sup>

En 1961, el Dr. Robert Guthrie desarrolló la prueba de tamiz mediante la recolección de gotas de sangre en papel filtro para la detección de fenilcetonuria. La prueba se basa en un ensayo de inhibición bacteriana, utilizando un antimetabolito análogo de la fenilalanina. Posteriormente, el mismo principio fue empleado para identificar otras anomalías del metabolismo de histidina y aminoácidos como: metionina, lecitina y tirosina.<sup>14,15</sup>

En el año de 1963, Guthrie y Susi reportaron los resultados del diagnóstico de errores congénitos del metabolismo en la etapa perinatal con el uso de un método rápido, que se podría utilizar como prueba de escrutinio. A raíz de estos hallazgos, tomó interés la implementación de las pruebas de tamizaje neonatal. La prueba de tamiz neonatal se inició en los Estados Unidos de Norteamérica ese mismo año.<sup>15</sup>

Métodos para el tamizaje masivo de recién nacidos para galactosemia existen desde 1964.<sup>16</sup>

**Cuadro IV.** Sintomatología clínica de errores congénitos del metabolismo en el recién nacido.<sup>17</sup>

### Síntomas que indican posible error congénito del metabolismo:

- Enfermedad aguda en las primeras horas o días después de un periodo de alimentación y comportamiento normal.
- Convulsiones y/o hipotonía, especialmente si las convulsiones no responden al tratamiento.
- Neonatos con un olor inusual.

### Altamente probable, en particular cuando se asocian con algunos de los síntomas anteriores:

- Vómitos persistentes o recurrentes.
- Falla de crecimiento.
- Apnea o dificultad respiratoria (taquipneia).
- Ictericia o hepatomegalia.
- Letargia.
- Coma (particularmente intermitente).
- Hemorragia inexplicable.
- Historia familiar de muerte en el período neonatal o enfermedad similar.
- Consanguinidad de los progenitores.
- Infección (especialmente *E. coli*).

<b>Cuadro V.</b> Alteraciones morfológicas asociadas con errores congénitos del metabolismo de comienzo agudo. <sup>17</sup>	
Dismorfología	Error congénito del metabolismo
Genitales ambiguos Alteraciones estructurales del sistema nervioso central (agenesia del cuerpo calloso, quistes corticales)	Hiperplasia suprarrenal congénita Deficiencia de piruvato deshidrogenasa
Rasgos faciales dismórficos Quistes renales con dismorfismo facial Rasgos faciales dismorfológicos, anomalías vertebrales y cardiopatía congénita Cataratas Retinopatía Alopecia/dermatitis	Trastornos peroxisómicos (síndrome de Zellweger) Aciduria glutárica tipo II, síndrome de Zellweger Deficiencia de 3-OH-isobutírico CoA deacilasa
	Galactosemia; síndrome de Lowe Trastornos peroxisomales Deficiencia de carboxilasa múltiple, deficiencia de biotinidasa, aciduria argininosuccínica

En 1973 se estableció el primer Programa de Tamiz para Hipotiroidismo Congénito, siendo Canadá el primer país en implementarlo, seguido por los Estados Unidos en 1975.<sup>15</sup>

En México, el tamiz neonatal para enfermedades metabólicas se realizó por primera vez en 1973. Inicialmente estaba dirigido para la detección neonatal de fenilcetonuria, galactosemia, enfermedad de orina de jarabe de maple, homocistinuria y tirosinemia. Este programa fue cancelado en 1977, a pesar de que se demostró su factibilidad y de que tuvo como resultado el descubrimiento y tratamiento oportuno de varios niños con estas enfermedades. Se establece un nuevo programa en 1986, esta vez dirigido a la detección de hipotiroidismo congénito y fenilcetonuria. A partir de 1988, la Secretaría de Salud emitió la norma técnica que estableció la prevención del retardo mental causado por hipotiroidismo congénito a través de la realización del examen de tamiz a todos los recién nacidos, y quedó incorporada con carácter de obligatoriedad en la Norma Oficial Mexicana en 1995.<sup>7,18,19</sup>

## Pruebas de laboratorio iniciales

Se debe sospechar una alteración congénita del metabolismo en las siguientes situaciones:<sup>17</sup>

- a) Neonato con descompensación metabólica aguda.
- b) Recién nacido que se presenta primariamente con estupor, letargia o encefalopatía.
- c) Neonato con alteraciones teratogénicas de origen no definido.
- d) Recién nacido con rasgos que hacen sospechar una enfermedad de depósito (*cuadros IV y VI*).

135

En muchas de estas enfermedades, los trastornos analíticos clave son: acidosis metabólica, hipoglucemias con o sin cetosis e hiperamonemia. La acidosis metabólica se evalúa de forma rutinaria a través de los electrolitos séricos en relación con el bicarbonato y la gasometría en relación con el pH.<sup>2</sup> El *cuadro VI* expone las pruebas analíticas primarias recomendadas.

## Control de calidad

El tamiz neonatal es el resultado de complejos procesos de colaboración. Éstos involucran a médicos, padres de familia, autoridades y organizaciones profesionales. El *cuadro VII* resume los componentes del sistema de tamiz neonatal y los métodos utilizados para establecer y monitorear la calidad.<sup>20</sup>

El corazón de los programas de tamiz neonatal está representado por procedimientos analíticos.

Por lo tanto, resulta evidente que la logística del laboratorio y la metodología analítica desempeñan un papel importante en la planeación de la calidad. Algunas claves requeridas para una buena calidad son:<sup>20</sup>

A. Los laboratorios deben estar planeados para ser capaces de tener el suficiente número de muestras en orden para construir una base significativa de experiencia. Esto se traduce en una cantidad de muestras suficientes para proveer un número

**Cuadro VI.** Análisis de sangre y orina iniciales ante la sospecha de trastornos genético y metabólico.<sup>2,17</sup>

Análisis de sangre	Hallazgos anormales	Enfermedad
Gasometría, electrolitos	Acidosis metabólica, elevación del anión gap	Acidemias orgánicas, enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce, trastornos del metabolismo de los hidratos de carbono, defectos mitocondriales.
Glucosa	Alcalosis respiratoria. Disminución con cetosis	Defectos del ciclo de la urea. Trastornos del metabolismo de los hidratos de carbono, acidemias orgánicas.
Urea	Disminución sin cetosis Elevada	Defecto en la oxidación de los ácidos grasos. Defectos del ciclo de la urea, acidemias orgánicas, defectos de la oxidación de los ácidos grasos y trastornos extrafenotípicos con disfunción hepática significativa.
Lactato, piruvato	Elevado	Trastorno del metabolismo de los hidratos de carbono, defectos de la cadena respiratoria, hipoxia tisular grave.
Ácido úrico	Elevado	Trastornos del almacenamiento del glucógeno, defectos de la oxidación de ácidos grasos, acidemias orgánicas.
Nitrógeno ureico Transaminasas hepáticas	Bajo Elevadas	Trastorno del ciclo de la urea. Tirosinemia, galactosemia, intolerancia hereditaria a la fructosa, defectos de la oxidación de los ácidos grasos.
Fosfato	Bajo	Intolerancia hereditaria a la fructosa, déficit de fructosa 1,6 difosfato.
Creatincinasa	Elevada	Defectos primarios de la carnitina, trastornos de la oxidación de los ácidos grasos, miopatías mitocondriales, distrofias musculares.
Recuento	Neutropenia, trombocitopenia	Acidemias orgánicas
Análisis de orina	Hallazgos anormales	Enfermedades
Olor (evaluarlo mediante la apertura de un contenedor cerrado a temperatura ambiente durante tres horas)	Olor a pies, humedad, orina de gato, jarabe de arce	Acidemias orgánicas, aminoacidopatías
Cetonas: determinación básica siempre que se documente una hipoglucemia.	Positivo	Acidemias orgánicas, enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce, trastornos del metabolismo de los hidratos de carbono.
Sustancias reductoras (precian la determinación de glucosa en orina para su interpretación)	Positivo con glucosa, galactosa, fructosa	Galactosemia, intolerancia hereditaria a la fructosa.

**Cuadro VII.** Componentes mayores del tamiz neonatal y mediciones necesarias para lograr la calidad.<sup>20</sup>

Componente del tamiz	Control de calidad
Colección de la muestra	Educación, información y logística
Transporte de la muestra	Logística
Análisis de la muestra	Metodología y logística
Notificación a los recién nacidos afectados	Educación, información y logística
Tratamiento y seguimiento	Educación e información

**Cuadro VIII.** Incidencia de hipotiroidismo congénito en América Latina.<sup>1</sup>

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

regular de casos positivos y en "zona gris"; las muestras deben procesarse el mismo día que se reciben en el laboratorio. Las consecuencias mayores de un pequeño número de muestras son:<sup>20</sup>

- 1) Un tamiz ineficiente esperado por pobres costos-beneficios e insuficiente control de calidad.
- 2) Dificultad en la correcta interpretación de resultados, particularmente resultados en la "zona gris" o en el límite, debido a poca experiencia e insuficientes datos satisfactorios.
- 3) Excesivo número elevado de pruebas de repetición.

B. El laboratorio debe implementar un adecuado nivel de control de calidad interno y participar por lo menos en un esquema de control de calidad externo. Los requerimientos para el control de calidad interno debe ser planeado en un camino que asegure una alta posibilidad de precisión, el mejor rango de detección de error analítico y el menor número de muestras repetidas y/o desechadas. En el monitoreo típico del control de calidad, todas las muestras del control de calidad interno tienen un límite fuera de + 2 desviaciones estándar. Hoy en día existen diversos programas de computación disponibles, los cuales facilitan la planeación de la calidad analítica basada en las características reales realizadas del método analítico utilizado.<sup>20</sup>

C. Recordar: la calidad tiene su precio. Reactivos de bajo costo no siempre son los más económicos. El excesivo ahorro en reactivos e instrumentos está asociado con alto índice de repeticiones, averías frecuentes de los instrumentos y, en consecuencia, con costos totales altos. Esto, desde luego, conlleva a un pobre programa total de calidad.<sup>20</sup>

137

## Hipotiroidismo congénito (HC)

El tamizaje rutinario para hipotiroidismo congénito en neonatos ha sido considerado como una práctica clínica costo-efectiva desde que el tratamiento temprano con hormona tiroidea de reemplazo demostró que puede prevenir daño cerebral.<sup>21</sup> La hormona estimulante del tiroides (TSH) es una glucoproteína secretada por la glándula hipófisis. La determinación de TSH no es una prueba diagnóstica básica, pero es de ayuda en circunstancias especiales. Las concentraciones séricas libres circulantes de las hormonas  $T_4$  y  $T_3$  regulan la secreción de TSH, la cual es liberada de la hipófisis anterior a través de un ciclo de retroalimentación negativa. Un segundo control directo de estimulación sobre la producción de TSH proviene del factor liberador de tirotropina (TRH) que se produce en el hipotálamo. Se considera la determinación de TSH en el diagnóstico diferencial del hipotiroidismo para la localización del nivel de dis-

<b>Cuadro IX.</b> Incidencia de fenilcetonuria. <sup>3</sup>		
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

función: insuficiencia hipofisiaria, hipotalámica o tiroidea.<sup>8</sup> Muchos estudios concluyen que niños en quienes el hipotiroidismo congénito es tratado con T<sub>4</sub> durante la primera semana de vida muestran crecimiento dentro de los límites normales después de los nueve años de edad.<sup>22</sup> La frecuencia de hipotiroidismo congénito ha sido estimada que es de 1:2,468 en España, de 1:3,600 en Estados Unidos y de 1:7,700 en Japón.<sup>18</sup> El cuadro VIII muestra la incidencia de hipotiroidismo congénito en América Latina:

## Fenilcetonuria

138

Es un ejemplo de intoxicación: los pacientes no pueden metabolizar el aminoácido fenilalanina (un componente de todas las proteínas de la dieta, empezando por las de la leche materna), que para estos pacientes se convierte en un tóxico.<sup>5</sup> El metabolismo de la fenilalanina y, por consiguiente, del aminoácido tirosina, es muy complejo y aún no se comprende en su totalidad. El defecto primario en la fenilcetonuria es la ausencia o deficiencia de la enzima hidroxilasa de fenilalanina hepática, que provoca que la fenilalanina no pueda convertirse en tirosina, por lo que tampoco pueden realizarse las conversiones subsecuentes. Los niños con este tipo de trastorno muestran signos escasos hasta que desarrollan retraso mental, que puede no ser apreciable hasta el segundo año de vida, cuando es irreversible. El retraso mental se debe a un desarrollo encefálico anormal; la mielinización de las vainas nerviosas es defectuosa, se produce degeneración quística de la materia gris y

de la blanca y se perturba la laminación cortical. Se piensa que la disminución en la producción de melanina es la causante del aspecto fenotípico de las víctimas de fenilcetonuria, ya que éstas presentan, por lo regular, cabello rubio, piel clara y ojos azules. El tamizaje precoz durante la lactancia, seguido de la rápida administración de una dieta baja en fenilalanina, es el único sistema para mejorar la evolución de los niños nacidos con esta patología.<sup>2,8</sup> 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.<sup>18</sup> El cuadro IX muestra la incidencia de fenilcetonuria en un estudio piloto realizado en México, Brasil y Argentina.

## Galactosemia

Se trata de una rara enfermedad autosómica recesiva caracterizada por la reducida capacidad de convertir galactosa de la dieta en glucosa. Debido a la deficiencia de alguna de las tres enzimas necesarias para la canalización de esta conversión (galactocinasa, galactosa 1-fosfato uridiltransferasa [GALT], uridindifosfato galactosa epimerasa [UDP]) puede estar asociada con enfermedad clínica. La mayoría de los casos son resultado de la deficiencia de GALT. La figura 2 esquematiza el metabolismo de la galactosa.<sup>8</sup>

Los síntomas generalmente aparecen en los primeros días o semanas de vida y puede ser mortal debido a que causa hepatotoxicidad aguda, diátesis hemorrágica y predisposición a sepsis por *Escherichia coli*. Mediante un mecanismo desconocido, la acumulación de galactosa-1-fosfato causa daño cerebral, aminoaciduria y lesiones del hígado en la forma de un proceso cirrótico y de crecimiento. Puede presentarse ictericia hacia la segunda semana de vida y, después de la lesión del hígado, se produce esplenomegalia, secundaria a la hipertensión portal. En los casos no tratados, se presentan cataratas reconocibles hacia el primero o segundo mes.<sup>8</sup>

El tratamiento consiste en remover la galactosa de la dieta tanto como sea posible.<sup>23</sup> para corregir la disfunción hepática, abolir el futuro desarrollo de cataratas y prevenir el retardo profundo. Sin embargo, a largo plazo existen efectos enigmáticos que incluyen: disgraxia, retardo del crecimiento y desarrollo, falla ovárica, así como signos y síntomas neurológicos.

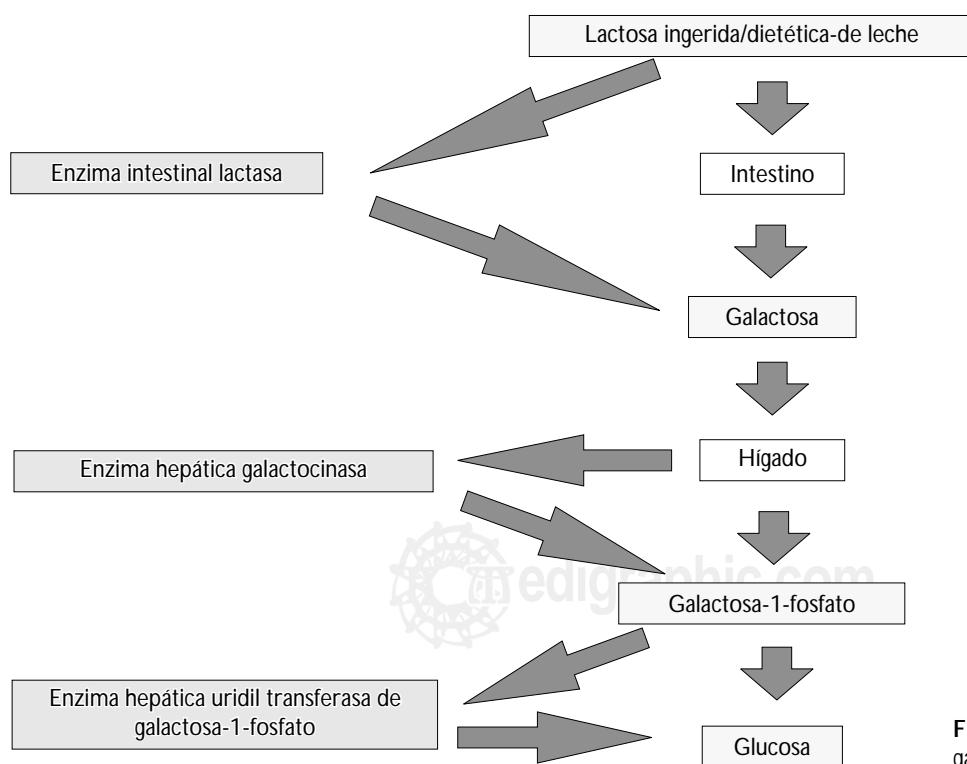
Debido a que los eritrocitos contienen cantidades fácilmente medibles de GALT y comprenden la mayoría de la masa celular presente en la mancha de sangre, la medición resultante de la actividad o contenido del metabolito refleja el nivel de GALT eritrocitario del paciente. Pruebas confirmatorias también utilizan eritrocitos colectados por venopunción y relacionados con actividad GALT presente en término de unidades (por hora) por gramo de hemoglobina. Pacientes que clínicamente manifiestan galactosemia tienen niveles indetectables de actividad GALT.<sup>16,23</sup>

Las herramientas de la genética molecular recientemente han sido aplicadas al estudio del gen GALT, el cual codifica para una proteína de 379 aminoácidos. Se han identificado más de dos docenas de mutaciones en el gen GALT en niños con galactosemia. Una mutación, la transición del nucleótido 591 que provoca la sustitución de arginina por glutamina en el codón 188 (Q188R), es altamente prevalente en niños de Norteamérica con galactosemia. Otra mutación, la sustitución de aspartato por aspargina de la posición N314D, es responsable de la deficiencia parcial del alelo llamado "Duarte".<sup>23</sup> La figura 3 resume la ruta crítica para el diagnóstico de galactosemia.<sup>1</sup>

## Fibrosis quística

El conocimiento de la fibrosis quística ha progresado paralelamente con el desarrollo de la tecnología médica.<sup>24</sup> La primera descripción data de

139



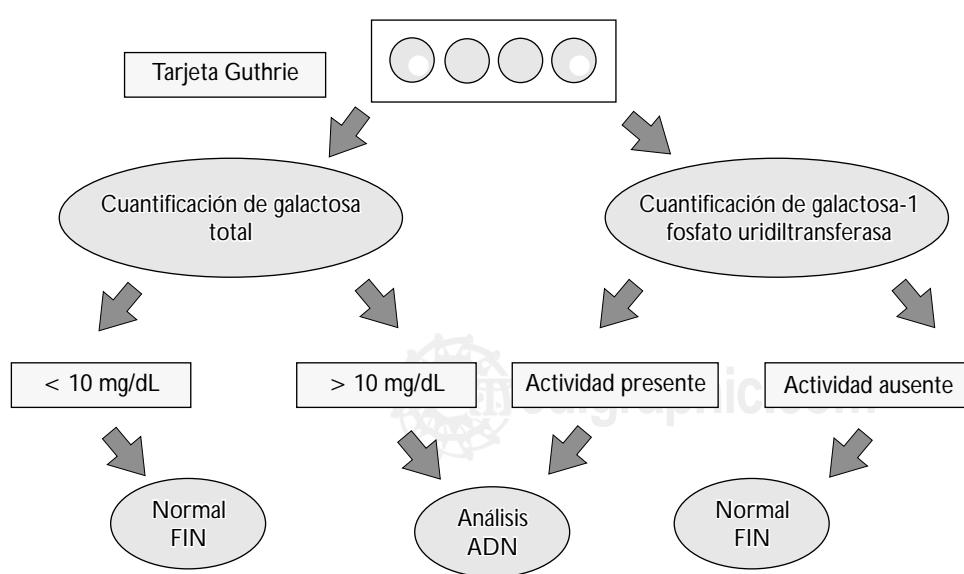
**Figura 2:** Metabolismo de la galactosa.<sup>8</sup>

1938, cuando fue definida como un desorden pancreático, el cual también podía afectar otros tejidos exocrinos y estar asociado con enfermedad pulmonar persistente y progresiva, mucoviscidosis, desnutrición, infertilidad masculina y, tardíamente, con enfermedad hepática. En 1953, el reconocimiento de un incremento en la concentración de cloro en el sudor de estos pacientes mostró el camino para efectuar una prueba de laboratorio confirmatoria, así como para establecer la definición fisiológica de este desorden. En 1980, la descripción de un funcionamiento anormal del canal del cloro dio la pauta para explicar el incremento en las concentraciones de cloro en sudor. En 1989, a partir de pruebas basadas en el ADN, se identificó un gen que permite identificar a los individuos afectados.<sup>24</sup>

Es el desorden más común en personas blancas, con una frecuencia de 1 en 2,500 nacidos vivos. El diagnóstico de esta patología por lo común es sugerido por las manifestaciones clínicas y confirmado por la demostración de una elevada concentración de sodio y cloro en sudoración estimulada farmacológicamente. Los análisis de mutaciones pueden ser de ayuda para: identifi-

car portadores, confirmación diagnóstica en pacientes con presentaciones clínicas atípicas y para diagnóstico prenatal en embarazos de riesgo. El tamiz neonatal para fibrosis quística es también posible con base en la observación de una elevada concentración sérica de tripsina inmunorreactiva en recién nacidos afectados.<sup>25,26</sup> Aunque han sido identificadas más de 500 mutaciones del gen de fibrosis quística, aproximadamente 70% de los alelos de fibrosis quística de los pacientes en Norteamérica son portadores de la mutación ΔF508, una delección de tres pares de bases sobre un exón 10 del gen de fibrosis quística. Esto provoca la ausencia de un residuo de fenilalanina de la posición 508 de la proteína CFTR, lo que resulta en una proteína no funcional.<sup>25</sup> Los métodos utilizados en el tamiz neonatal para fibrosis quística fueron mejorados considerablemente durante la pasada década. La mayor desventaja de la medición de tripsinógeno en la mancha de sangre fue el alto número de pruebas falsas positivas, pero la adición de análisis de ADN por Farrell y colaboradores durante los últimos años incrementaron la sensibilidad y especificidad de la prueba.<sup>2,26</sup>

140



**Figura 3.** Ruta crítica para el diagnóstico de galactosemia mediante tamiz neonatal ampliado.<sup>1</sup>

Un consenso publicado en 1998 recomienda que el criterio diagnóstico para definir fibrosis quística incluya: la presencia de uno o más formas características fenotípicas (enfermedad crónica senopulmonar, insuficiencia pancreática, desnutrición, enfermedad hepática o síndrome de perdedor de sal) junto con una historia de fibrosis quística en un hermano o un tamiz neonatal de ADN positivo asociado con un incremento en la concentración de cloro en sudor; o la identificación de dos enfermedades conocidas causadas por mutaciones asociadas a fibrosis quística; o bien la demostración de potenciales nasales anormales con diferencia de medición en dos días diferentes.<sup>24</sup>

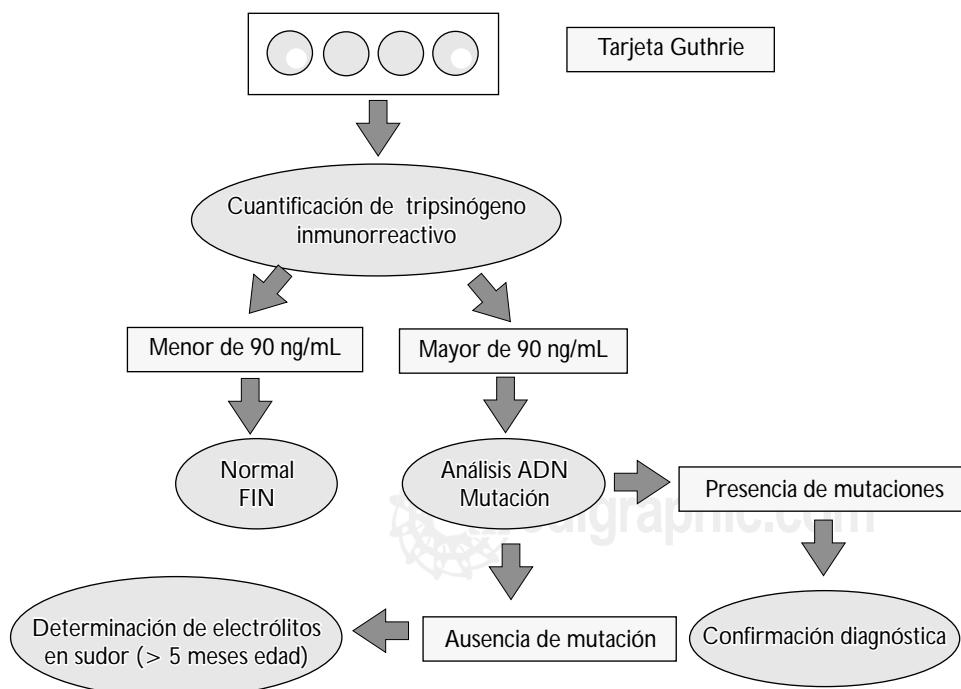
## Deficiencia de la cadena media de acil-CoA deshidrogenasa

Un gran número de desórdenes relacionados con la oxidación de los ácidos grasos han sido reconocidos durante las últimas dos décadas, siendo la deficiencia de la cadena media de acil CoA deshi-

drogenasa el más común. Esta deficiencia forma parte de las alteraciones innatas del metabolismo. Se caracteriza por la dificultad de mantener los niveles de glucosa sanguínea durante los períodos de estrés metabólico. Durante las infecciones agresivas o lesiones, los niños afectados pueden desarrollar hipoglucemia profunda, encefalopatía y disfunción hepática. Por lo común, inicialmente son asintomáticos. La deficiencia no se sospecha hasta que el niño presenta un episodio agudo y generalmente fatal por descompensación. Estos episodios son más frecuentes en los primeros dos años de vida y rara vez después de los cinco años y se asocian a una alta morbilidad. Se estima que 20 a 30% de los casos permanecen sin diagnóstico.

Una simple mutación puntual de adenina a guanina en la posición 985 de la secuencia del gen de la cadena media de acil-CoA ha sido identificada en alrededor de 90% de las mutaciones, de las cuales se ha estimado que 81% son de tipo homocigoto y 18% heterocigoto. El tamiz neonatal para esta deficiencia fue descrito desde 1997. La

141



**Figura 4.** Ruta crítica para el diagnóstico de fibrosis quística mediante tamiz neonatal ampliado.<sup>1</sup>

espectrometría de masas en tandem provee un método de tamizaje de alta sensibilidad y especificidad. El método se basa en la detección y cuantificación de acilcarnitinas. El análisis del ADN para detectar la mutación A985G puede ser utilizado, pero no debe considerarse como la primera opción de laboratorio. La identificación de casos antes del primer episodio de encefalopatía hipoglúcémica y la aplicación del tratamiento apropiado para prevenir el desarrollo de enfermedad clínica es el principal propósito de la detección oportuna de este padecimiento.<sup>9,11,12</sup>

### **Aciduria glutárica tipo 1**

Las manifestaciones clínicas han sido revisadas por diversos autores. 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. 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. El método de tamizaje utilizado con mayor frecuencia para este padecimiento es la espectrometría de masas.<sup>27</sup>

142

### **Hiperplasia adrenal congénita**

Entidad causada como resultado del desequilibrio hormonal con disminución de glucocorticoides y mineralocorticoides e incremento de 17 $\alpha$ -hidroxiprogesterona (17-OHP) y andrógenos, debido a deficiencia primaria de 21-hidroxilasa. Puede primero amenazar la vida por crisis de pérdida de sal en el periodo neonatal y después virilización femenina. La terapia hormonal y los electrólitos de reemplazo en etapas tempranas reducen sustancialmente la morbilidad en recién nacidos con hiperplasia adrenal congénita. El inmunoensayo para 17 $\alpha$ -hidroxiprogesterona se encuentra disponible desde 1977. La principal razón de no implementar en el tamiz neonatal esta patología se debe al gran número de resultados falsos positivos, lo cual se encuentra asociado a circunstancias tales como: actividad cruzada de los anticuerpos a otros esteroides, prematuridad y/o expresión fisiológica o por estrés de 11 $\beta$ -hidroxilasa.<sup>28,29</sup>

### **Desórdenes de los aminoácidos y acilcarnitina**

Error del metabolismo caracterizado por la ausencia o disminución significativa de las enzimas específicas que rompen las cadenas de aminoácidos o que son necesarias para la conversión de grasa en energía. Existen procedimientos convencionales para la cuantificación mediante espectrometría de masa en tandem y también se han desarrollado nuevas técnicas, como la electroforesis capilar.<sup>14,29</sup>

### **Deficiencia de alfa-1-antitripsina**

Alteración frecuente, poco diagnosticada cuya frecuencia se ha calculado aproximadamente en 1 por cada 5,000 caucásicos norteamericanos, y en 1 por 500 en población europea, presentándose con enfermedad hepática y enfisema temprano. El diagnóstico puede hacerse mediante ensayo inmunonefelométrica y/o fenotipificación del ADN.<sup>14,29</sup>

## Otros desórdenes<sup>29</sup>

- Trastornos en el metabolismo de la purina y diuridima.
- Alteraciones en péptidos y proteínas: incluye las hemoglobinopatías.
- Desórdenes peroxisomales. Incluyen los siguientes: cadenas muy largas de ácidos grasos y ácidos biliares.
- Trastornos en el metabolismo del colesterol, esteroideos y lípidos.
- Alteraciones lisosomales.
- Desórdenes congénitos de glicosilación.

## Conclusiones

Desde el punto de vista jurídico, se debe considerar lo siguiente:<sup>30</sup>

1. Toda persona tiene derecho a la información sobre los riesgos genéticos y opciones disponibles para enfrentarlos.
2. Toda persona tiene derecho a la atención médica, preventiva o curativa, relacionada con las enfermedades de tipo genético.

La ética médica es una parte integral de la práctica médica. Los principios generales son bien conocidos: autónomo (derecho a elegir), beneficente (hacer el bien), no maléfico (no hacer daño), y justo (ser imparcial y equitativo). En el tamiz neonatal estos principios deben ser aplicados cuidadosamente, ya que se trata de una forma de medicina preventiva.<sup>32</sup> Existe un incremento en el número de condiciones para el tamizaje neonatal que han sido propuestos. Avances tecnológicos, como son la espectrometría de masas en tandem, han hecho técnicamente posible un examen de laboratorio para diversas condiciones en un solo paso analítico. La prioridad para evaluar estos potenciales programas de tamizaje dependerán de la importancia de las condiciones individuales, el perfeccionamiento de las pruebas propuestas, así como de los beneficios anticipados del tamizaje.<sup>12</sup>

El objetivo del tamiz neonatal es prevenir el retraso físico, el retraso mental o la muerte en los niños afectados. Los beneficios y desventajas incluyen implicaciones económicas y el que todas las pruebas requieren un procesamiento cuidadoso.<sup>13</sup> En la actualidad, el tamiz 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. Esta labor sólo puede ser realizada por un equipo multidisciplinario de salud, integrado por neonatólogos, genetistas, endocrinólogos, enfermeras, químicos y trabajadores sociales, todos con funciones bien definidas, debidamente coordinados, en una labor común para evitar que un niño afectado por alguna de estas enfermedades no sea diagnosticado oportunamente.<sup>7</sup>

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 95%. En México, la Secretaría de Salud reporta que existe una cobertura de 89% del total de nacimientos en dicha institución y que más de 60% de los recién nacidos en otras instituciones no son tamizados.<sup>7</sup>

La Academia Americana de Pediatría recomienda lo siguiente:

- a) Todo niño debe de ser estudiado antes de egresar del hospital, es decir, entre los tres y siete días de vida extrauterina, después de haber recibido una ingesta normal de proteína y lactosa al menos por espacio de 24 horas.
- b) Todo niño estudiado antes de 24 horas de vida debe de ser sujeto nuevamente a estudio de tamizaje antes de los 14 días de edad.<sup>3</sup>

En el futuro, las tecnologías del ADN podrán ser aplicables al tamizaje neonatal, detectando adultos portadores de estos desórdenes o neonatos sus-

ceptibles de padecerlos. Sin embargo, habrá que sortear problemas mayores de tipo ético.<sup>32</sup>

En resumen, el beneficio del tamiz neonatal ampliado es muy alto en comparación con su costo.<sup>5</sup>

## Referencias

1. Velázquez A. El diagnóstico presintomático ¿es legislable? *Gac Med Mex* 1997; 133 (5): 493-495.
2. Hoekelman RA et al. *Atención primaria en pediatría*. 4a ed. Vol 2. Ediciones Harcourt, 2002; 253-271.
3. Chávez TR et al. Tamiz neonatal en América Latina: Problemas y propuestas derivadas de la práctica clínica. *Rev Mex Pediatr* 1995; 62 (3): 102-107.
4. Velázquez A et al. Resultados del tamiz neonatal ampliado, como nueva estrategia para la prevención de los defectos al nacimiento. *Rev Mex Pediatr* 2000; 67 (5): 206-213.
5. Velázquez A. Prevención de enfermedades graves en recién nacidos aparentemente sanos, mediante nuevos métodos de diagnóstico neonatal. *Ginec Obst Mex* 1999; 67: 72-74.
6. Velázquez A. El Nuevo tamiz neonatal: una revolución en la pediatría preventiva. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1998; 55 (6): 311-313.
7. Dámaso-Ortiz B. Participación del personal de enfermería en la toma de tamiz neonatal para la detección de hipotiroidismo congénito. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2001; 58: 755-761.
8. Appleton & Lange. *El laboratorio clínico y pruebas de diagnóstico*. 3a ed. México: Manual Moderno, 1999; 265-266, 426-430.
9. Walter JH. Arguments for early screening: A clinician's perspective. *Europ J Pediatr* 2003; 162 (suppl 1): S2-S4.
10. Yijun Li et al. Tandem Mass spectrometry for the direct assay of enzymes in dried blood spots: Application to newborn screening for krabbe disease. *Clin Chem (Wash)* 2004; 50 (3): 638-641.
11. Lacey JM et al. Improved specificity of newborn screening for congenital adrenal hyperplasia by second-tier steroid profiling using tandem mass spectrometry. *Clin Chem (Wash)* 2004; 50 (3): 621-626.
12. Wilcken B. Ethical issues in newborn screening and the impact of new technologies. *Europ J Pediatr* 2003; 162 (suppl 1): S62-S66.
13. Peckham C et al. Issues underlying the evaluation of screening programmes. *Oxf J Br Med Bul* 1998; 54 (4): 767-778.
14. 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.
15. 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.
16. Schweitzer-Krantz S. Early diagnosis of inherited metabolic disorders towards improving outcome: The controversial issue of galactosaemia. *Europ J Pediatr* 2003; 162 (suppl 1): S50- S53.
17. Sola A et al. *Cuidados especiales del feto y el recién nacido*. Vol 2. México: Científica Interamericana, 2001; 1603-1612.
18. Velázquez A et al. Tamiz neonatal para hipotiroidismo congénito y fenilcetonuria. *Sal Pub Mex* 1994; 36: 249-256.
19. Canto-de Cetina T et al. Tamiz neonatal para hipotiroidismo congénito. Experiencia en el Laboratorio Regional del Sureste. *Bol Med Hosp Infan Mex* 1997; 54 (8): 364-368.
20. Springer-Verlag Heidelberg. Quality control requirements in neonatal screening. *Europ J Pediatr* Vol 2003; 162 (suppl 1): S54-S56.
21. Yik-Si CL et al. Influences of perinatal factors on cord blood thyroid-stimulating hormone level. *Acta Obstetr Gynecol Scand* 2001; 80 (11): 1014-1018.
22. Aronson R et al. Growth in children with congenital hypothyroidism detected by neonatal screening. *J Pediatr* 1990; 116: 33-37.
23. Landt M et al. Black children deficient in galactose 1-phosphate uridylyltransferase: Correlation of activity and immunoreactive protein in erythrocytes and leukocytes. *J Pediatr* 1997; 130 (6): 972-980.
24. Bonham JR et al. Screening for cystic fibrosis: the practice and the debate. *Europ J Pediatr* 2003; 162 (suppl 1): S42-S45.
25. Warren WS et al. False-positive results of genetic testing in cystic fibrosis. *J Pediatr* 1997; 130: 658-660.
26. Dankert-Roelse JE. Screening for cystic fibrosis-time to change our position? *New Engl J Med* 1997; 997-998.
27. Superti-Furga A. Glutaric aciduria type 1 and neonatal screening: Time to proceed-with caution. *Europ J Pediatr* 2003; 162 (suppl 1): S63- S67.
28. Strauss AW. Tandem mass spectrometry in discovery of disorders of the metabolome. *J Clin Invest Ann Arbor* 2004; 113: 354-357.
29. Roschinger W et al. Advances in analytical mass spectrometry to improve screening for inherited metabolic diseases. *Europ J Pediatr* 2003; 162 (suppl 1): S67-S76.
30. Muñoz-de Alba Medrano M. Del derecho a la intimidad, al conocimiento de la información genética. *Gac Med Mex* 1996; 132 (2): 231-235.
31. Dezateux C et al. Evaluating newborn screening programmes based on dried blood spots: future challenges. *Oxf J Br Med Bul* 1998; 54 (4): 877-890.
32. Liebl B et al. Data required for the evaluation of newborn screening programmes. *Europ J Pediatr* 2003; 162 (suppl 1): S57-S61.