

Resultados del tamiz neonatal ampliado, como nueva estrategia para la prevención de los defectos al nacimiento

Antonio Velázquez, *** Marcela Vela-Amieva, **** Edwin W Naylor, ****
Donald H Chace****

RESUMEN

Objetivo. Comunicar los resultados obtenidos en México, como el tamiz neonatal ampliado, para descubrir en recién nacidos, aparentemente sanos, alguna de 36 enfermedades metabólicas, y de ser posible, iniciar su tratamiento en forma oportuna.

Material y métodos. Se obtuvieron muestras de sangre por punción del talón, de 7,193 recién nacidos, colectadas en tarjetas de Guthrie, y se enviaron a Pittsburgh, EUA para su procesamiento. Se aplicaron pruebas de escrutinio para detectar trastornos endocrinos y del metabolismo de carbohidratos, aminoácidos, ácidos orgánicos y ácidos grasos.

En los niños con resultados positivos, se realizaron estudios para confirmar el diagnóstico, incluyendo el análisis del ADN en la muestra original.

Como parte de este programa, a los enfermos diagnosticados se les administró el tratamiento específico.

Resultados. Se hizo el diagnóstico de alguna de estas enfermedades en 18 niños: dos con hipotiroidismo congénito, dos con hiperplasia suprarrenal congénita, ocho con un defecto en el metabolismo de los hidratos de carbono, tres con defecto de ácidos orgánicos, uno con defecto de la oxidación de los ácidos grasos y dos con fibrosis quística.

El nuevo tamiz tiene mayores ventajas sobre el convencional ("básico"). La prevalencia observada (22 por 10,000), indica que los padecimientos buscados con él constituyen un problema importante en México.

Palabras clave: Tamiz neonatal, defectos metabólicos congénitos, fibrosis quística.

SUMMARY

Objective. To report the first results of Expanded Neonatal Screening in Mexico, for the detection of apparently healthy newborns affected with one of 36 metabolic disorders, with the purpose of preventing or controlling the damage.

Material and methods. Blood samples were obtained, by pricking the heel of 7,193 newborns, collected on Guthrie cards, and shipped to Pittsburgh, USA for processing. Screening tests were performed on them for the detection of endocrine abnormalities and disorders of carbohydrate, amino acid, organic acid and fatty acid metabolism. Infants with positive results were followed up by means of confirmatory studies, including DNA analyses in the initial blood samples. Specific treatment of confirmed cases is an essential part of this program.

Results. Eighteen infants with one of these diseases were detected: 2 with congenital hypothyroidism, 2 with congenital adrenal hyperplasia, 8 with a carbohydrate defect, 3 with an organic academia, 1 with a fatty acid oxidation disorder and 2 with cystic fibrosis.

Conclusions. There are clear advantages of this new kind of neonatal screening over the conventional ("basic") one. The observed positive rate (22 per 10,000), although of preliminary nature, shows that the set of disorders screened for, are a significant neonatal health problem in Mexico.

Key words: Neonatal screening, congenital metabolic disorders, cystic fibrosis.

El tamiz neonatal es un procedimiento para descubrir a aquellos recién nacidos, aparentemente sanos, antes de que se manifieste una enfermedad que con el tiempo puede ocasionar al niño daños graves, irreversibles, con objeto de iniciar su tratamiento en forma oportuna.^{1,2} Se practica en gotas de sangre capilar, usualmente obtenidas del talón y colectadas en papel filtro específico (la llamada «tarjeta de Guthrie»).³ Ha sido efectivo para el diag-

* Unidad de Genética de la Nutrición, Instituto Nacional de Pediatría e Instituto de Investigaciones Biomédicas UNAM, México, DF.

** Centro de Estudios Metabólicos y Genéticos, México, DF.

*** Dirección General de Salud Reproductiva, Secretaría de Salud, México, DF.

**** Neo Gen Screening, Pittsburgh, EUA.

nóstico precoz de enfermedades que cursan con retraso mental y otras manifestaciones graves como: fenilcetonuria, hipotiroidismo congénito, enfermedad de orina de jarabe de arce o «maple», homocistinuria, galactosemia, hiperplasia suprarrenal congénita y fibrosis quística. Esto se conoce como tamiz neonatal *básico*. Recientemente, gracias a la introducción de nuevos procedimientos analíticos, se han logrado, extender mayores los beneficios con dichos estudios para los recién nacidos, bajo la denominación de *Tamiz Neonatal Ampliado*, desarrollado por uno de los autores (EWN).⁴ Se han logrado adaptar técnicas analíticas avanzadas para el estudio de las gotas de sangre, lo que ha hecho posible determinar una gama amplia de moléculas, y la detección oportuna de varias decenas de padecimientos.

Entre estas nuevas técnicas destaca el empleo de la *espectrometría de masas en tandem*.⁵

En el año 1973, uno de los autores (AV) inició un programa de tamiz neonatal en México, el primero en Latinoamérica. Estos esfuerzos culminaron en 1988 con la emisión de una Norma Técnica publicada en el Diario Oficial de la Federación,⁶ que hizo obligatorio someter a tamiz la detección del hipotiroidismo congénito (HC) a todos los recién nacidos mexicanos. Gracias a la estrecha colaboración (AV y EWN) México fue el primer país “emergente”, en el que se empezó a hacer el tamiz neonatal ampliado, a partir de julio de 1998. Este trabajo tiene por objeto comunicar los primeros resultados.

MATERIAL Y MÉTODOS

Las muestras de sangre capilar se obtienen por punción del talón, en casi todos los casos, entre las 48 y las 72 horas de vida y nunca antes de las primeras 24 después de iniciar la alimentación con leche. Aunque varía según la normatividad de las diferentes maternidades, se intenta que este último requisito se pase por alto en recién nacidos gravemente enfermos, ubicados en unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN), dado que algunas de las enfermedades detectadas por el tamiz neonatal ampliado pueden ocasionar cuadros neonatales graves poco específicos; por ejemplo, de la sepsis neonatal o el síndrome de Reye.⁷ En aquellos otros niños alojados en las UCIN por prematuridad o bajo peso al nacimiento, las muestras se toman entre 48 y 72 horas después de iniciada la alimentación con leche. Si fuese el caso, se intenta obtener la muestra antes de aplicar una transfusión sanguínea; si no es posible, entonces 72 horas después de la misma, analizando una nueva muestra en los siguientes 60 días, para el estudio de enzimas eritrocíticas. En todos los casos se anotan datos importantes para la interpretación de los resultados y el seguimiento de los pacientes,

tales como el sexo, el hecho de si la muestra es inicial o de repetición, si se trata de embarazo único o múltiple, el peso al nacimiento, y la edad gestacional.

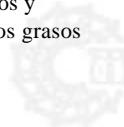
Las muestras se envían por mensajería aérea al laboratorio donde son procesadas (Neo Gen Screening, Pittsburgh), y los datos de los recién nacidos son capturados y enviados al laboratorio a través del internet. Las enfermedades que se buscan y las pruebas de laboratorio empleadas, a la vez que los valores normales de referencia, aparecen en el *cuadro 1*. La actividad de la biotinidasa se determina por el método de Wolf,⁸ la de galactosa-1-fosfato uridil transferasa por la prueba de Beutler⁹ y la de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa por un ensayo de reducción de NADP. Mediante inmunoensayos enzimáticos, se analiza la concentración de 17-hidroxiprogesterona,¹⁰ tirotropina,¹¹ y tripsinógeno inmunorreactivo.¹² La determinación de aminoácidos, ácidos orgánicos y ácidos grasos, estos dos últimos unidos a la carnitina (como acil-carnitininas), se hace mediante la espectrometría de masas en tandem.¹³⁻¹⁶

Cuando el resultado de alguno de dichos estudios es anormal o no concluyente, la determinación se repite en una nueva muestra y, si es reproducible, se solicitan estudios confirmatorios, como la cuantificación de metabolitos en el plasma y la orina, y la medición de actividades específicas de enzimas en tejidos apropiados o en cultivo de fibroblastos. Para algunas de las enfermedades detectadas, se practica la genotipificación mediante el estudio del ADN, directamente de la muestra de sangre obtenida inicialmente para el tamiz neonatal;¹⁷ este es el caso para fibrosis quística, la galactosemia y la oxidación defectuosa de ácidos grasos por deficiencia de la deshidrogenasa de acil-CoA de cadena media (MCAD).

Los diferentes resultados se transmiten de inmediato por internet, y se hacen del conocimiento del pediatra, a quien se le brinda apoyo en el manejo especializado de muchos de los padecimientos detectados. Esta forma de realizar el tamiz neonatal ampliado constituye un programa global, no simplemente un conjunto de pruebas de laboratorio. La coordinación del programa es responsabilidad del Centro de Estudios Metabólicos y Genéticos (CEMEG), incluyendo la obtención y envío de las muestras de sangre, la operación de las bases de datos, la comunicación internacional y con los médicos y los hospitales, y el seguimiento de los pacientes. Neo Gen Screening (NGS) realiza, en esta primera etapa, los estudios de laboratorio. La Sección Clínica de la Unidad de Genética de la Nutrición realiza, mediante un convenio con CEMEG, gran parte de los estudios confirmatorios, así como el tratamiento y monitorización de los pacientes detectados por este programa. La *figura 1* muestra la ruta crítica del *programa de tamiz neonatal ampliado*,

Cuadro 1. Pruebas de las que consta el tamiz ampliado y métodos confirmatorios de las distintas patologías detectadas.

Enfermedad	Prueba	Límites normales	Prueba (s) confirmatoria(s) Sugeridas en caso de tamiz anormal
Deficiencia de biotinidasa	Actividad de biotinidasa (Prueba cualitativa)	Actividad presente	Medición de la actividad enzimática de la biotinidasa en suero
Hiperplasia suprarrenal congénita	Primera prueba: 17-hidroxiprogesterona total	Basada en el peso al nacer: > 3,000 g < de 17.3 ng/ml de sangre 2,500-3,000 g < de 22.7 1,500-2,500 g < de 27.3 < 1,500 g < de 45.5	Cuantificación plasmática de 17-hidroxiprogesterona
Galactosemia	Segunda prueba: 17-hidroxiprogesterona extraída 1. Galactosa total	Menos de 15.0 ng/mL para todos los pesos Menos de 10 mg/dL de sangre	Análisis de ADN para las mutaciones de la galactosemia en la <i>misma</i> muestra inicial
	2. Actividad de uridiltransferasa	Prueba cualitativa	Medición de galactosa total en suero Actividad de gal-1-P-uridil transferasa en eritrocitos Medición de la actividad de la enzima (G6PD) en eritrocitos
Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD)	Actividad de G6PD (prueba cualitativa)	Actividad presente	Perfil tiroideo completo en suero Gammagrama tiroideo
Hipotiroidismo congénito (no válido después de los 3 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 de suero > 14 días < 20 mUI/mL de suero	
Fibrosis quística (no válida después de los 3 meses de edad)	Primera prueba: Tripsinógeno inmuno-reactivo (TIR)	Normal si: 1. TIR < 90 ng/mL de sangre ó 2. TIR < 130 ng/mL de sangre y no se detectan copias de la mutación Delta F 508	Análisis de ADN para las mutaciones de la fibrosis quística en la <i>misma</i> muestra inicial Electrolitos en sudor
Diferentes trastornos del 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	Análisis de ácidos orgánicos mediante cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas Análisis de aminoácidos en suero Cuantificación de actividad enzimática específica Genotipificación



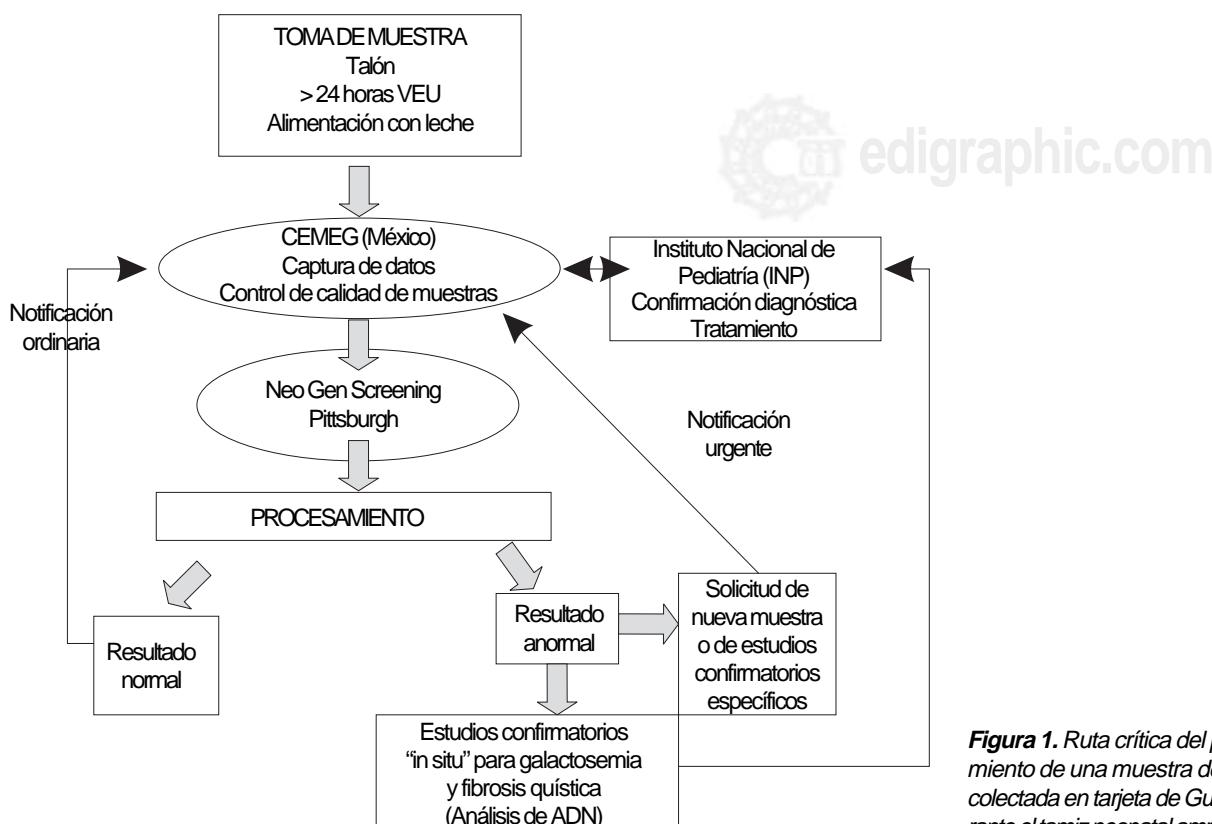


Figura 1. Ruta crítica del procesamiento de una muestra de sangre colectada en tarjeta de Guthrie, durante el tamiz neonatal ampliado.

desde el momento en que se toma la muestra inicial de sangre, hasta la comunicación de un resultado normal, o el inicio del tratamiento de un enfermo, según sea el caso. Las figuras 2 y 3 ejemplifican esta ruta en cuanto a la detección de galactosemia y de fibrosis quística, padecimientos en los que se puede aplicar el análisis de ADN en la muestra de sangre inicial. Los *Centers for Disease Control*, en Atlanta, GA, proveen los materiales y la supervisión para el control de calidad de las pruebas.

RESULTADOS

Se hizo el tamiz en 7,193 recién nacidos entre el 1º de julio de 1998 y el 31 de marzo del 2000. Cuarenta y cinco exhibieron algún resultado fuera de los límites normales. La existencia de un padecimiento fue confirmada en 18 (*Cuadro 2*). Cuatro tuvieron un trastorno endocrinológico (2 con hipotiroidismo congénito y 2 con hiperplasia suprarrenal congénita), 8 un defecto en el metabolismo de los carbohidratos (2 con galactosemia, y 6 con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa-G6PD), 3 con acidemias orgánicas (propiónica, isovalérica y deficiencia de 3-metil-crotonil CoA carboxilasa), 1 con un trastorno en la oxidación de los ácidos grasos (deficien-

cia de la deshidrogenasa de hidroxiacil-coenzima A de cadena corta o media-MCHAD o SCHAD por sus siglas en inglés; están en proceso las determinaciones enzimáticas para precisar el diagnóstico bioquímico) y 2 con fibrosis quística. Todos los pacientes fueron tratados de inmediato y su desarrollo hasta ahora es normal.

Dos de estos recién nacidos, uno con galactosemia y otro con acidemia propiónica, sufrieron cuadros de sepsis neonatal, en unidades de cuidados intensivos neonatales, cuando se obtuvieron los resultados del tamiz inicial, lo que permitió iniciar el tratamiento específico y facilitó el control del proceso séptico. La paciente con acidemia isovalérica, al momento del diagnóstico presentaba un episodio de rechazo del alimento y letargo, al sustituirse por fórmula la alimentación al seno materno, con la consecuente mayor ingestión de proteínas. Este cuadro se controló al administrarle una fórmula limitada en aminoácidos de cadena ramificada, suplementada con glicina y carnitina.

De los dos niños con hiperplasia suprarrenal congénita, el del sexo femenino tenía ya signos importantes de masculinización, en el otro (masculino) la actividad de la 21-hidroxiprogesterona se halló por abajo del umbral de detección y mostraba signos iniciales del síndrome de

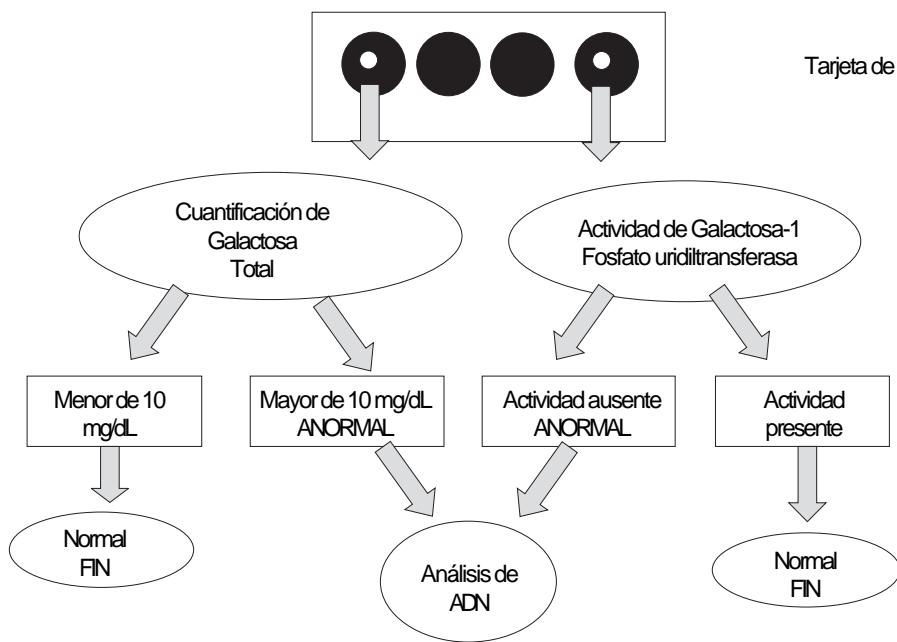


Figura 2. Ruta crítica para el diagnóstico de galactosemia mediante tamiz neonatal ampliado.

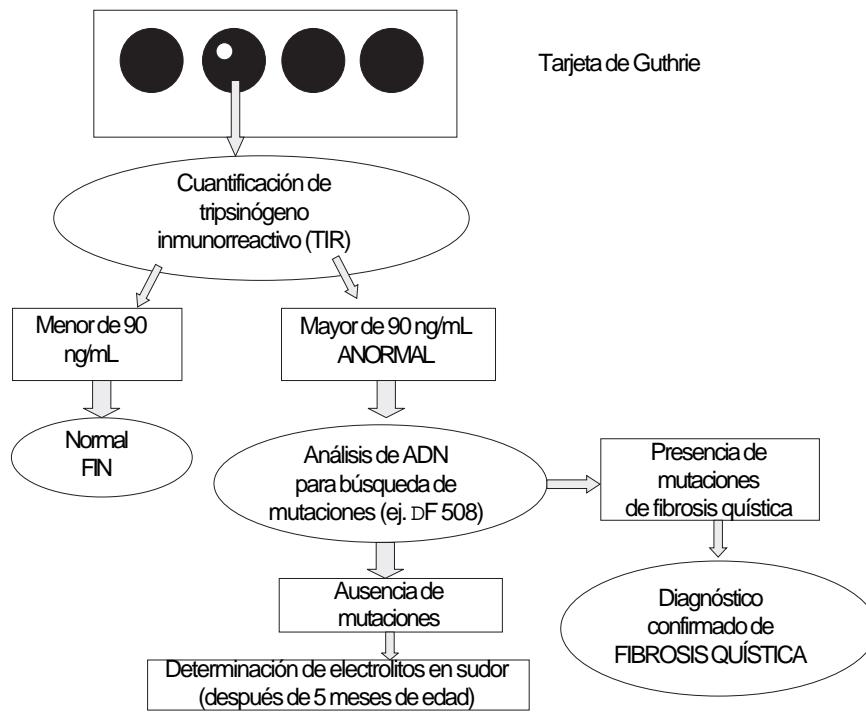


Figura 3. Ruta crítica para el diagnóstico de fibrosis quística mediante tamiz neonatal ampliado.

pérdida de sal; gracias al diagnóstico pudo ser controlado eficazmente. En ellos el diagnóstico definitivo pudo establecerse mediante el estudio de los metabolitos (las tres acidemias orgánicas, el defecto en la oxidación de ácidos grasos y, parcialmente, las galactosemias), las determinaciones que integran el tamiz tiroideo (hipotiroidismo congénito), la medición específica de actividades enzimáticas (hiperplasia suprarrenal congénita, deficiencia de G-6-PD y, parcialmente, la galactosemia), y por la cuantificación de electrolitos en sudor (fibrosis quística, que en uno de los dos casos resultó inicialmente normal, pero claramente anormal a los cuatro meses de edad).

dismo congénito), la medición específica de actividades enzimáticas (hiperplasia suprarrenal congénita, deficiencia de G-6-PD y, parcialmente, la galactosemia), y por la cuantificación de electrolitos en sudor (fibrosis quística, que en uno de los dos casos resultó inicialmente normal, pero claramente anormal a los cuatro meses de edad).

Cuadro 2. Enfermedades diagnosticadas por el tamiz en los 7,193 neonatos.

Hipotiroidismo congénito	2
Hiperplasia suprarrenal congénita	2
Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa	6
Galactosemia (Clásica/Duarte; Q188R/N314D)	2
Acidemia propiónica	1
Acidemia isovalérica	1
Acidemia orgánica por deficiencia de 3-metil-crotonil CoA carboxilasa	1
Defecto en oxidación de ácidos grasos (Deficiencia de SCHAD o MCHAD-deshidrogenasa de hidroxiacil-CoA de cadena corta o media)	1
Fibrosis quística (ambos homocigotos DF508)	2
Total	18

En los dos pacientes con galactosemia, y los dos con fibrosis quística, se hizo el diagnóstico por el estudio directo del ADN en la muestra inicial de tamiz. Los dos galactosémicos tuvieron el genotipo Q188R/N314D, correspondiente a heterocigocidad compuesta Clásica/Duarte; los dos neonatos con fibrosis quística fueron homocigotos para el alelo DF508. Ninguno de estos niños estaba emparentado entre sí.

DISCUSIÓN

Este informe presenta los resultados del primer programa de tamiz neonatal ampliado que se hace en América Latina. Los resultados muestran las ventajas que ofrece sobre el tamiz convencional (“básico”) que se practica actualmente en la mayor parte de los hospitales mexicanos. En primer lugar, permite detectar más enfermedades por lo que, se puede brindar tratamiento oportuno y así evitar daños graves en algunos niños.

La sensibilidad y especificidad de las pruebas de que consta son más altas lo que permite realizar el tamiz desde las 24 horas de vida sin resultados falsamente negativos,¹⁸ justamente cuando va en aumento el número de recién nacidos que son dados de alta de las maternidades en forma temprana. Por ejemplo, muchos de los resultados consisten en el cociente entre dos metabolitos (por ejemplo, la fenilalanina y la tirosina, para la detección de fenilcetonuria), y no únicamente en la cuantificación de uno solo.

Los resultados obtenidos son extraordinariamente importantes, porque muestran que las enfermedades detectadas por el tamiz ampliado son más frecuentes en México de lo que se había estimado con anterioridad en forma indirecta.¹⁹

Aunque el tamaño de la muestra es aún pequeño da idea de la prevalencia de estos padecimientos en los recién nacidos mexicanos. Haber encontrado a un enfermo

en 453 neonatos estudiados (una tasa de 22 por 10,000), indica que el conjunto de padecimientos que se buscan mediante el tamiz neonatal ampliado, constituye un problema importante para la salud pública. La gran importancia del tamiz neonatal consiste en que hace posible el control oportuno de los daños graves, irreversibles. Desgraciadamente, cuando en el pasado se diagnosticaban niños afectados por estas enfermedades, se veían ya muy dañados y era demasiado tarde para ofrecerles algún beneficio terapéutico.

Dado que sus síntomas son similares a otros padecimientos frecuentes y conocidos (retraso mental inespecífico, sepsis neonatal, muerte súbita, etc.), no se consideran en el diagnóstico diferencial de estos cuadros clínicos⁷ y equivocadamente se concluye, que no existen en la población mexicana. Recientemente el grupo ha publicado su experiencia de 25 años de estudio de los errores innatos del metabolismo en México;²⁰ en el Instituto Nacional de Pediatría se ha encontrado un paciente afectado por uno de estos trastornos, de cada 43.9 que han sido referidos para estudios metabólicos; ésta es otra evidencia más de que son enfermedades cada vez más importantes en la transición epidemiológica por la que pasa la población mexicana.

Las enfermedades encontradas fueron muy diversas, y el hecho de que el tamiz se practica de rutina a todos los neonatos, evita los sesgos de muestreo en la investigación. Se encontraron niños con enfermedades endocrinológicas (hipotiroidismo congénito e hiperplasia suprarrenal congénita), defectos en el metabolismo de carbohidratos (galactosemia, deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa), de aminoácidos y ácidos orgánicos (acidemias propiónica e isovalérica, deficiencia de 3-metil-crotonil CoA carboxilasa) y de ácidos grasos, así como fibrosis quística. En suma, en apenas ocho mil recién nacidos se hallaron pacientes afectados con una gama de los trastornos metabólicos.

Es interesante señalar que el grupo más numeroso fue el de deficientes de G6PD. Esta es una enzima de la vía de las pentosas que desempeña un papel importante en la protección de la integridad de los eritrocitos, cuando hay daño oxidativo resultante de ciertos fármacos o alimentos;²¹ cuando estos se ingieren, se desencadenan episodios de anemia hemolítica que pueden ser fatales. Esta deficiencia enzimática se debe a mutaciones en el gen correspondiente que se localiza en el cromosoma X, y se hereda en forma recesiva ligada al sexo (transmitida por mujeres y afectando a varones). Es muy frecuente en ciertas poblaciones, como algunas de origen mediterráneo, de las que probablemente procedían los ancestros de los pacientes detectados.

Todos estos diagnósticos fueron confirmados por sus pruebas específicas correspondientes. Es especialmente interesante señalar que en algunos de ellos, la confirmación se efectuó en la misma muestra original de sangre, mediante la genotipificación del paciente por estudio directo de su ADN. En esta forma se pudo demostrar que uno de los niños con galactosemia es un "heterocigoto combinado" con la mutación "clásica" (Q188R) y la Duarte (N314D), y que ambos niños con fibrosis quística son hemocigotos para el alelo DF508.

Respecto al niño con galactosemia mencionado, aunque la variante Duarte suele tener una repercusión benigna sobre el fenotipo, sus consecuencias son más graves cuando se asocia con el alelo clásico.²² El que detectamos había tenido que ser trasladado a la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) por un episodio de sepsis neonatal resistente al tratamiento específico, lo que sucede con frecuencia en pacientes galactosémicos. Al conocer el resultado del tamiz neonatal, el pediatra sustituyó por fórmula de soya, la leche que está ingiriendo. De inmediato el paciente empezó a responder al tratamiento y se está desarrollando normalmente. Tiempo después se midió directamente la actividad de la enzima "culpable", la galactosa-1-fosfato uridil transferasa, y se encontró marcadamente deficiente, confirmándose así plenamente su incumbencia en el episodio clínico mencionado.

Otro caso que conviene destacar es el niño con acidemia isovalérica. Justo la víspera de comunicar al pediatra y a los padres del bebé, el resultado anormal del tamiz neonatal, la madre cambió la alimentación del seno materno a fórmula láctea, con un mayor contenido de proteínas. El bebé presentó entonces somnolencia y vómitos, pero las manifestaciones clínicas desaparecieron con el tratamiento específico,²³ y su desarrollo está siendo normal.

Dado que muchas de las enfermedades susceptibles de descubrirse con el tamiz neonatal ampliado, pueden

dar lugar a cuadros muy graves en la etapa neonatal,²⁴ es peligrosa la política de algunos hospitales, consistente en no permitir que se obtenga la muestra inicial en los niños de la UCIN, pues se desaprovecha la quizás única oportunidad de llegar al diagnóstico y administrar el tratamiento específico. En un estudio aún no publicado, encontramos que aproximadamente 1% de niños con sepsis neonatal, tenían una acidemia orgánica genética, fácilmente detectable por el tamiz ampliado.

Uno de los niños con fibrosis quística, mostró las dificultades del diagnóstico en la etapa neonatal, y la importancia de combinar la prueba de tamiz (determinación de immunotripsinógeno) con el estudio del DNA correspondiente.²⁵

Aunque ambos resultados indicaban la presencia de la enfermedad, el análisis inicial de electrolitos en sudor fue normal. Sin embargo, ocurrió considerable retraso del crecimiento del paciente en los meses subsecuentes y, al repetirse a los 5 meses de edad, la medición de electrolitos en sudor fueron anormales, con lo que el diagnóstico quedó confirmado.

Los ejemplos anteriores ponen de manifiesto la efectividad del tamiz neonatal ampliado. Pero para lograr esto es indispensable contar con la capacidad de confirmación de los resultados con pruebas simples de escrutinio. Mucho más importante es aún contar con los recursos terapéuticos necesarios para el manejo de estas enfermedades. El tamiz neonatal tiene una finalidad preventiva y no simplemente se trata de un conjunto de pruebas de laboratorio.

Es también importante mencionar que en la Sección Clínica del Instituto Nacional de Pediatría, que por designación de la Secretaría de Salud es el centro de referencia nacional de los errores innatos del metabolismo, han llegado varios niños dañados irreversiblemente con alguno de estos padecimientos, a cuyos padres equivocadamente se les había informado como normal el resultado del tamiz neonatal. Sobra decir que es de ética elemental realizar un control de calidad riguroso de los estudios que integran el tamiz neonatal, algo que suele ser deficiente, por desgracia, en nuestro medio.

En resumen, el tamiz neonatal ampliado representa un enorme avance con relación al básico, y sin duda alguna debe sustituirlo. La relación beneficio: costo es mucho más favorable. En particular, este estudio demuestra su gran utilidad en la población mexicana.

AGRADECIMIENTOS

Son muchas las personas sin cuya colaboración este trabajo no hubiese sido posible. A riesgo de omitir a algunos, queremos destacar a los siguientes médicos y químicos,

por su compromiso con la medicina preventiva en la infancia: Edna Aizpuru, Rodolfo Bolaños, Samuel Fernández Pena, Sergio Flores, Oscar García, Saúl Garza, José Hernández, José Iglesias, Roberto Kretschmer; Felipe, Margarita y Mario Maldonado; Miguel Ángel Rodríguez Weber, Francisco Sánchez Girón, José Manuel Septién, María Irene Septién y Rafael Urzúa. Los estudios confirmatorios fueron realizados con gran eficacia por Isabel Ibarra (aminoácidos y ácidos orgánicos) y Steven Dobrowolski (ADN). Las muestras y procedimientos para control de calidad fueron proporcionados generosamente por Harry Hannon (Centers for Diseases Control, Atlanta). La mayoría de los niños detectados con un defecto metabólico, se están desarrollando normalmente gracias al tratamiento nutricio específico, para el que han sido indispensables Phylis Acosta, Zazil Olivares, Steven Yanicelli y Zazil Olivares. Un programa de esta envergadura requiere de un eficaz apoyo administrativo, en el que destacan Araceli Roch, Araceli Velázquez y Gabriela Velázquez de Piña. Para dar a conocer el tamiz neonatal ampliado, fueron muy valiosos los apoyos de Víctor Anaya, Eduardo Inestrillas, Antonio López de Silanes y Martha Elena Sánchez Polo. El texto de este artículo fue mejorado gracias a los comentarios y sugerencias de Silvestre Frenk. A todos ellos, y a los que involuntariamente omitimos, nuestro profundo agradecimiento.

BIBLIOGRAFÍA

- American Academy of Pediatrics Committee on Genetics. Newborn screening fact sheets. *Pediatrics* 1989; 83: 449-64.
- National Research Council. Genetic screening: programs, principles and research. Washington, D.C. *National Academy of Sciences* 1975.
- Guthrie R, Susi A. A simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large populations of newborn infants. *Pediatrics* 1963; 32: 338-43.
- Naylor EW. New technologies in newborn screening. *Yale J Biol Med* 1991; 64(1): 21-4.
- Levy HL. Newborn screening by tandem mass spectrometry: a new era. *Clinical Chemistry* 1998; 44: 2401-02.
- Poder Ejecutivo Federal. Norma técnica No. 321 para la prevención del retraso mental producido por hipotiroidismo congénito. *Diario Oficial de la Federación* 1988; 14: 88-90.
- Saudubray JM, Charpentier C. Clinical phenotypes: diagnosis/algorithms. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. *The metabolic and molecular basis of inherited disease*. 7th ed. New York: McGraw-Hill 1995: 327-400.
- Wolf B, Grier R, Parker W. Biotinidase deficiency: the enzymatic defect in late-onset multiple carboxylase deficiency. *Clin Chim Acta* 1983; 131: 273-81.
- Beutler E, Baluda MC. A simple spot test for galactosemia. *J Lab Clin Med* 1966; 68: 137-41.
- Pang S, Wallace MA, Kofinan L, Thuline HC, Dorche C, Lyon IC et al. Worldwide experience in newborn screening for classical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Pediatrics* 1988; 81: 866-74.
- Fisher DA, Dussault JH, Foley Jr. TP, Klein AH, LaFranchi S, Larsen PR et al. Screening for congenital hypothyroidism: results of screening one million North American infants. *J Pediatr* 1979; 94: 700-05.
- Spence WC, Paulus-Thomas J, Ornstein DM, Naylor EW. Neonatal screening for cystic fibrosis: addition of molecular diagnostics to increase specificity. *Biochem Med Met Biol* 1993; 49: 200-11.
- Chace DH, Millington DS, Terada N, Kahler SG, Roe CR, Hofman LF. Rapid diagnosis of phenylketonuria by quantitative analysis for phenylalanine and tyrosine in neonatal blood spots by tandem mass spectrometry. *Clin Chem* 1993; 39(1): 66-71.
- Chace DH, Hillman SL, Van Hove JL, Naylor EW. Rapid diagnosis of MCAD deficiency: quantitatively analysis of octanoylcarnitine and other acylcarnitines in newborn blood spots by tandem mass spectrometry. *Clin Chem* 1997; 43(11): 2106-13.
- Chace DH, Hillman SL, Millington DS, Kahler SG, Roe CR, Naylor EW. Rapid diagnosis of maple syrup urine disease in blood spots from newborns by tandem mass spectrometry. *Clin Chem* 1995; 41(1): 62-8.
- Naylor EW, Chace DH. Automated tandem mass spectrometry for mass newborn screening for disorders in fatty acid, organic acid, and amino acid metabolism. *J Child Neurol* 1999; 14 (Suppl 1): 54-8.
- Heath EM, O'Brien DP, Banas R, Naylor EW, Dobrowolski S. Optimization of an automated DNA purification protocol for neonatal screening. *Arch Pathol Lab Med* 1999; 123(12): 1154-60.
- Chace DH, Sherwin JE, Hillman SL, Lorey F, Cunningham GC. Use of phenylalanine-to-tyrosine ratio determined by tandem mass spectrometry to improve newborn screening for phenylketonuria of early discharge specimens collected in the first 24 hours. *Clin Chem* 1998; 44(12): 2405-9.
- Velázquez A. El nuevo tamiz neonatal: una revolución en pediatría preventiva. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1998; 55(6): 311-13.
- Velazquez A, Vela-Amieva M, Ciceron-Arellano I, Ibarra-Gonzalez I, Perez-Andrade ME, Olivares-Sandoval Z et al. Diagnosis of Inborn Errors of Metabolism. *Arch Med Res* 2000; 31(2): 145-50.
- Luzzatto L, Mehta A. Glucose 6-phosphate dehydrogenase deficiency. In: Scriver CR, Beaudet AL, WS Sly, Valle D, editors. *The metabolic and molecular bases of inherited metabolic disease*. 7th ed. New York: McGraw-Hill 1995: 3367-98.
- Segal S, Berry GT. Disorders of galactose metabolism. In: Scriver CR, Beaudet AL, WS Sly, Valle D, editors. *The metabolic and inherited bases of inherited metabolic disease*. 7th ed. New York: McGraw-Hill 1995: 967-1000.
- Velázquez A, Prieto EC. Glycine in acute management of isovaleric academia. *Lancet* 1980; 1: 313-14.
- Winter SC, Buist NRM. Clinical treatment guide to inborn errors of metabolism. *J Rare Diseases* 1998; 4: 18-46.
- Naylor EW. Biochemical versus molecular newborn screening. *Screening* 1995; 4: 41-45.

Correspondencia:
Dr. Antonio Velázquez
Instituto Nacional de Pediatría
Ave. del IMAN No. 1, 4º piso
México, D.F. 04530
Teléfono y fax: 5606-3489
E-mail: velare@servidor.unam.mx