

UNIVERSIDAD GALILEO
FACULTAD DE CIECIAS DE LA SALUD
LICENCIATURA EN QUÍMICA BIOLÓGICA

“Incidencia de enfermedades metabólicas congénitas determinadas mediante el tamizaje neonatal en neonatos del Centro de Salud Primero de Julio del municipio de Mixco, Guatemala, durante enero a julio de 2,022”



TESIS

PRESENTADA A LA FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

POR

NESTOR JAVIER RUIZ ARREGA

MARÍA JOSÉ SALAZAR ARCHILA

PREVIO A CONFERÍRSELE EL TÍTULO DE

QUÍMICO BIÓLOGO

EN EL GRADO ACADÉMICO DE

LICENCIADO

GUATEMALA, FECHA MAYO 2024

**DE LA FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
DE LA UNIVERSIDAD GALILEO**

DECANA

Dra. Vilma Judith Chávez de pop

COORDINADOR ACADÉMICO

MSc. Glenda Escalante

MSc. María Teresa Meneses

COORDINADOR ÁREA DE TESIS

MSc. Glenda Escalante

MSc. María Teresa Menses



Galileo
UNIVERSIDAD
La Revolución en la Educación

Guatemala, 05 de enero de 2024

Doctora
Vilma Chávez de Pop
Decana
Facultad de Ciencias de la Salud
Presente.

Estimada Dra. Chávez de Pop:

Tengo el gusto de informarle que he realizado la revisión del trabajo de tesis titulado: **“Incidencia de enfermedades metabólicas congénitas determinadas mediante el tamizaje neonatal en neonatos del Centro de Salud Primero de Julio, Mixco, Guatemala, durante enero a julio del 2022”** de los alumnos: **María José Salazar Archila** con carnet **16003145** y **Nestor Javier Ruiz Arreaga** con carnet **14004158** de la **Licenciatura de Química Biológica**.

Después de realizar la revisión del trabajo final he considerado que cumple con todos los requisitos técnicos solicitados, por lo tanto, los autores y asesor se hacen responsables del contenido y conclusiones de la misma.

Atentamente,

MSc. Pablo Alfonso Tzorin Velásquez
Asesor de Tesis

Mc. Pablo Tzorin Velásquez
Químico Biólogo
Colegiado No. 5412

7 avenida, calle Dr. Eduardo Suger Cofiño, zona 10. anexo Torre I
PBX: 2423-8000. Ext. 7430 a la 7438. Email: salud@galileo.edu

Agradecimientos

Primeramente, agradecemos a Dios quien ha sido nuestra guía y fortaleza, que tomados de su mano de amor y fidelidad ha estado hasta el día de hoy brindándonos la oportunidad de culminar nuestra carrera profesional.

Agradecemos a nuestros padres quienes con su amor, paciencia y esfuerzo nos han permitido cumplir un sueño más, gracias por inculcarnos el ejemplo del esfuerzo y la valentía para enfrentar las adversidades a través de nuestras vidas, dándonos su apoyo incondicional y creyendo siempre en nosotros e impulsándonos a seguir adelante.

Agradecemos a la unidad de Endocrinología y Especialidades del Hospital Roosevelt, MSc. Gretel Lemus y MSc. Pablo Tzorín por permitirnos realizar nuestra investigación, proporcionándonos los recursos. Agradecemos al MSc. Pablo Tzorín por ser nuestro asesor guiándonos en el proceso. También agradecemos al personal de la unidad especialmente a Sheni Surama Vásquez por la paciencia al enseñarnos el proceso del tamizaje neonatal realizado en el Hospital Roosevelt.

Agradecemos al área de maternidad del Centro de Salud Primero de Julio; Dr. Otto René Alvarado Chacón, coordinador y Dr. Rivas, pediatra, por permitirnos realizar nuestra investigación en este centro.

Agradecemos a la Universidad Galileo, por ser nuestra casa de estudios durante estos años brindándonos la oportunidad de aprender y podernos superar profesionalmente. A nuestros catedráticos por darnos las herramientas que nos ayudaran a forjar nuestra carrera y poder desarrollarnos en la vida como profesionales.

Índice general	
CAPÍTULO I	1
MARCO METODOLÓGICO	1
1.1 Justificación de la investigación	1
1.2 Planteamiento del problema	1
1.2.1 Definición del problema.....	1
1.2.2 Delimitación del problema	2
1.2.2.1 Unidad de análisis	2
1.2.2.3 Ámbito geográfico	2
1.3 Hipótesis	3
1.4 Objetivos de la investigación	3
1.4.1 Objetivo general	3
1.4.2 Objetivos específicos	3
1.5 Métodos, técnicas e instrumentos	3
1.5.1 Métodos	3
1.5.1.1 Toma de muestra	4
1.5.2 Técnicas.....	4
1.5.3 Instrumentos	9
1.6 Recursos.....	9
1.6.1 Recursos humanos	9
1.6.2 Recursos materiales.....	9

1.6.4. Recursos institucionales.....	11
CAPÍTULO II	12
MARCO TEÓRICO.....	12
2.1. Tamizaje neonatal	12
2.1.1 Historia	13
2.1.2. Programas de tamizaje neonatal.....	13
2.1.3 Proceso y Estandarización Del Tamizaje Neonatal.....	15
2.2. Hipotiroidismo Congénito (HC)	15
2.2.1. Epidemiología	15
2.2.2. Clasificación	16
2.2.3. Fisiopatología.....	16
2.2.4. Diagnóstico	21
2.2.5. Tratamiento	22
2.3. Hiperplasia Adrenal Congénita	22
2.3.2. Epidemiología	22
2.3.3. Fisiopatología.....	23
2.3.4. Formas clínicas	24
2.3.5. Clasificación por déficit enzimático.....	25
2.3.6. Diagnóstico	27
2.3.7. Tratamiento	28

2.4. Fibrosis Quística	29
2.4.2. Epidemiología	29
2.4.3. Aspectos genéticos	29
2.4.4. Fisiopatología	31
2.4.5. Diagnóstico	32
2.4.6. Tratamiento	35
2.5. Fenilcetonuria	36
2.5.2. Epidemiología	36
2.5.3. Fisiopatología	37
2.5.4. Diagnóstico	38
2.5.5. Tratamiento	39
2.6. Galactosemia	39
2.6.3. Epidemiología	39
2.6.3. Fisiopatología	39
2.6.4. Clasificación	41
2.6.5. Diagnóstico	42
2.6.6. Tratamiento	44
CAPÍTULO III	45
3.1. Centro de Salud Primero de Julio	45
3.2. Servicios brindados por la institución	45

3.3. Protocolo de atención	45
3.4. Medidas preventivas para COVID 19.....	46
CAPÍTULO IV	47
4.1. Resultados.....	47
Tabla 1. Clasificación por género de neonatos tamizados en el Centro de Salud Primero de Julio (N=407).....	47
Tabla 2. Media de los datos demográficos (N=407)	48
Tabla 3. Semanas de gestación.....	49
Tabla 4. Peso al nacer	50
Tabla 5. Tiempo de vida a la toma de muestra	51
Tabla 6. Media de resultados obtenidos en los análisis.....	51
Tabla 7. Incidencias	52
4.2 Discusión de resultados.....	53
4.3 Conclusiones	56
4.4 Recomendaciones	57
4.4 Anexos.....	58
4.5 Bibliografía.....	60

Índice de tablas

Tabla 1. Clasificación por género de neonatos tamizados en el Centro de Salud Primero de Julio (N=407).....	47
Tabla 2. Media de los datos demográficos (N=407)	48
Tabla 3. Semanas de gestación.....	49
Tabla 4. Peso al nacer	50
Tabla 5. Tiempo de vida a la toma de muestra	51
Tabla 6. Media de resultados obtenidos en los análisis.....	51
Tabla 7. Incidencias	52

INTRODUCCIÓN

El tamizaje neonatal es un conjunto de pruebas realizadas a los neonatos con el fin de detectar precozmente enfermedades metabólicas congénitas, la mayoría de su herencia es autosómica recesiva y deben ser diagnosticadas y tratadas inmediatamente para evitar daños graves e irreversibles. El Tamizaje neonatal básico en Guatemala determina: Hipotiroidismo Congénito, Hiperplasia Adrenal Congénita, Fibrosis Quística, Fenilcetonuria y Galactosemia.

La primera enfermedad mencionada fue la Fenilcetonuria en 1934 mediante un tamizaje en orina, utilizando hierro férrico; pero no es hasta 1961 que el Dr. Robert Guthrie logró desarrollar una prueba para detectar los niveles de fenilalanina mediante gotas de sangre provenientes del talón de los neonatos sobre un papel filtro, utilizando la técnica de inhibición bacteriana. A raíz de estas investigaciones se fueron realizando más pruebas para detectar estas enfermedades.

El Hipotiroidismo Congénito es una enfermedad resultante del déficit de hormonas tiroideas. Es la causa de discapacidad cognitiva más frecuente en el área de pediatría. Sin embargo, el diagnóstico precoz favorece el pronóstico del neonato. Esta enfermedad afecta principalmente el sistema nervioso por lo que al no ser tratada prontamente puede causar un retraso mental severo e irreversible.

La Hiperplasia Adrenal Congénita es un conjunto de trastornos genéticos que alteran la producción de enzimas sintetizadas en las glándulas adrenales así causando la disminución de esteroides como la aldosterona y cortisol, y un aumento de los andrógenos. Dentro de su clasificación encontramos la forma clásica perdedora de sal siendo la más severa.

La Fibrosis Quística se caracteriza por la obstrucción de las vías respiratorias y trastornos en el aparato digestivo por la deficiencia de la proteína CFTR, responsable del

transporte de cloro y sodio en las células epiteliales, causando secreciones deshidratadas y viscosas.

La Fenilcetonuria es heredada de forma autosómica recesiva y se caracteriza por la deficiencia de la enzima fenilalanina hidroxilasa, encargada de convertir la fenilalanina en tirosina, que es utilizada para la formación de algunos neurotransmisores y la síntesis de melamina. La deficiencia de esta enzima resulta en altos niveles de fenilalanina y sus metabolitos, siendo tóxicos y provocando como consecuencia discapacidad intelectual, epilepsia, ansiedad, entre otras cosas.

La Galactosemia es una enfermedad causada por la deficiencia de enzimas que metabolizan la galactosa. La galactosa es esencial para la producción de energía, síntesis de carbohidratos, glicoproteínas y glicolípidos. Afecta principalmente el hígado y causa cataratas en los ojos por la acumulación de galactitol.

En este estudio se determina la incidencia de enfermedades metabólicas congénitas, Hipotiroidismo Congénito, Hiperplasia Adrenal Congénita, Fibrosis Quística, Fenilcetonuria y Galactosemia, detectadas mediante el tamizaje neonatal básico a neonatos que acudieron al Centro de Salud de Primero de Julio, Mixco, Guatemala, durante los meses de enero a julio del año 2,022.

CAPÍTULO I

MARCO METODOLÓGICO

1.1 Justificación de la investigación

El motivo que nos llevó a investigar y promover el tamizaje neonatal en las áreas de salud diferentes a los hospitales de referencia consiste en la detección precoz para su inmediato tratamiento, evitando que afecte de manera irreversible en el desarrollo.

En Guatemala la mayoría de neonatos, no tienen acceso para poder realizarse el tamizaje neonatal por su costo elevado en instituciones privadas y solamente se realiza en la población de nacidos en hospitales de referencia debido a la falta de políticas públicas que garanticen realizarlo a toda la población; sumándole a ello la falta de información de estas enfermedades, cómo detectarlas y sus efectos al no darles un tratamiento inmediato.

El Hospital Roosevelt y el Hospital General San Juan de Dios, efectúan de manera gratuita el tamizaje neonatal, sin embargo, no hay una cobertura a nivel nacional. Con esta investigación y el apoyo del programa del tamizaje neonatal del Hospital Roosevelt se pretende expandir el tamizaje neonatal hacia uno de los centros de salud que atienden partos y llevan un control pediátrico en los primeros días de vida teniendo un mayor alcance.

1.2 Planteamiento del problema

1.2.1 Definición del problema

Con el paso del tiempo se han descubierto nuevas enfermedades hereditarias de origen metabólico en los neonatos, causando problemas en el desarrollo físico y cognitivo, pudiendo ser detectadas mediante el tamizaje neonatal. Pero en países subdesarrollados como el nuestro, con carencia de materiales, equipos y personal

especializado en la salud, aumenta la dificultad para poder detectarlas. La importancia de detectar precozmente dichas patologías congénitas en los neonatos es imprescindible para evitar que se desencadenen alteraciones y daños irreparables como: discapacidad intelectual, malnutrición y desarrollo psicomotor deficiente, que disminuyen la calidad de vida y en algunos casos la muerte.

Dentro de los retos en la determinación de estas enfermedades, se encuentra la desinformación de la población que provoca el rechazo o la poca importancia de realizar el tamizaje neonatal.

1.2.2 Delimitación del problema

La investigación se llevó a cabo en la Consulta Externa Pediátrica y Maternidad del Centro de Salud Primero de Julio en Mixco, Guatemala; durante un periodo de 7 meses, de enero a julio del 2022. Lugar donde no había conocimiento del tamizaje neonatal y que no se había llevado la práctica anteriormente.

1.2.2.1 Unidad de análisis

Se recolectó muestras de neonatos con más de 24 horas de vida en la maternidad y consulta externa de pediatría del Centro de Salud Primero de Julio, con alimentación mínima de tres veces durante su estancia.

1.2.2.2 Tamaño de la muestra

El número de muestras tomadas fue de 407 neonatos tamizados, 177 fueron de sexo femenino y 230 de sexo masculino.

1.2.2.3 Ámbito geográfico

El Centro de Salud Primero de Julio se encuentra localizado en la 6ta avenida, Colonia Primero de Julio, Zona 5 del Municipio de Mixco del departamento de Guatemala

1.3 Hipótesis

La incidencia de enfermedades metabólicas determinadas mediante el tamizaje neonatal básico es: Hipotiroidismo Congénito 1:800 neonatos vivos; Hiperplasia Adrenal Congénita 1:8,700 nacidos vivos; Fibrosis Quística 1:13,500 nacidos vivos; Fenilcetonuria de 1:18,000 nacidos vivos y Galactosemia 1:42,264 nacidos vivos.

1.4 Objetivos de la investigación

1.4.1 Objetivo general

Estimar la incidencia de enfermedades metabólicas congénitas mediante el tamizaje neonatal básico en el Centro de Salud Primero de Julio.

1.4.2 Objetivos específicos

- Determinar la incidencia de Hipotiroidismo Congénito.
- Determinar la incidencia de Fenilcetonuria.
- Determinar la incidencia de Galactosemia.
- Determinar la incidencia de Fibrosis Quística.
- Determinar la incidencia de Hiperplasia Adrenal Congénita .
- Describir datos demográficos de la población.

1.5 Métodos, técnicas e instrumentos

1.5.1 Métodos

Esta investigación es descriptiva y prospectiva. Previo a la realización del trabajo de campo, se recibió una capacitación de 3 semanas en las instalaciones del Hospital Roosevelt. Al inicio de la toma de muestra se impartió una charla a las madres o padres presentes con información general del tamizaje neonatal y pruebas realizadas para cada enfermedad.

Posteriormente se procedió a darles un consentimiento informado el cual nos autorizaba realizar el examen y utilizar los datos en la investigación. Se prosiguió a llenar

las papeletas con datos demográficos del paciente y finalizada la recolección de datos se procedió a la toma de la muestra.

1.5.1.1 Toma de muestra

- Se verificó que las papeletas hayan sido llenadas correctamente con los datos del paciente.
- Se prepararon los materiales a utilizar previo a la toma de muestra.
- Se efectuó la limpieza en la zona de punción utilizando algodón humedecido con hibitane y se dejó secar al aire.
- Se realizó una punción en el talón del neonato con una lanceta estéril con una profundidad de 2 mm.
- Se procedió a la formación de la gota de sangre, haciendo una leve presión en el pie del neonato, evitando una fuerza excesiva para no provocar hemólisis.
- Se descartó la primera gota de sangre.
- Se colocó el papel filtro por debajo del talón, dejando caer las gotas de sangre sobre los círculos preimpresos evitando la sobreposición y saturación de las gotas en el papel.
- Se revisó el dorso del papel filtro corroborando que la gota haya impregnado adecuadamente.
- Previo a su procesamiento se dejaron secar las muestras recolectadas al aire en posición horizontal durante al menos 6 horas a temperatura ambiente, evitando que estuviesen en contacto directo con la luz solar.

1.5.2 Técnicas

1.5.2.1. Hormona Estimulante de la Tiroides (TSH)

1.5.2.1.1. Principio

Ensayo en fase sólida, fluoroinmunométrico de dos sitios, técnica directa del sándwich. Para su detección se utiliza un anticuerpo IgG anti beta hTSH en la fase sólida inmovilizados y un anticuerpo IgG anti-hTSH marcado con europio; son dirigidos contra 2 determinantes antigénicos de la molécula hTSH, alfa y beta. Las muestras con hTSH

reaccionan simultáneamente con los anticuerpos monoclonales inmovilizados dirigidos específicamente a la subunidad beta y los anticuerpos IgG anti-hTSH marcados con europio van dirigidos a la subunidad alfa y beta,

1.5.2.1.2. Procedimiento

- Se realizó el mapa.
- Se poncharon los calibradores, controles y muestras en forma de círculos, añadiendo uno por pocillo.
- Se prepararon los reactivos de trabajo: el trazador anti-hTSH-Eu se diluyó con el tampón del ensayo Neo hTSH.
- Se pipeteó a cada pozo 200 uL de la solución diluida del trazador.
- Se agitó en modo rápido la placa durante 10 minutos.
- Se incubó por 24 horas a una temperatura entre 2 a 8°C.
- Se agitaron en modo lento a temperatura ambiente durante 1 hora.
- Se preparó la solución de lavado, agregando 25 mL concentrado de lavado y 600 mL de agua desmineralizada por placa.
- Se lavó y se retiraron los discos de papel filtro de las placas.
- Se realizó una lista de trabajo en el programa Wallac MultiCalc.
- Se agregó 200 uL de solución intensificadora a cada pocillo de la placa.
- Se agitó la placa en modo lento por 5 minutos.
- Se programó en Wallac 1420 Workstation el protocolo de NTSH.
- Se leyó la placa.

1.5.2.2. 17-Hidroxiprogesterona

1.5.2.2.1. Principio

Es un ensayo en fase sólida fluoroinmunométrico de tiempo resuelto, donde la 17-OHP marcada con europio y la 17-OHP de la muestra compiten por un número limitado de sitios de unión de anticuerpos IgG de 17-OHP derivados del conejo. Un segundo anticuerpo IgG anti-17-OHP dirigido contra la IgG del conejo permite la separación de los antígenos unidos.

1.5.2.2.2. Procedimiento

- Se realizó mapa.
- Se poncharon los calibradores, controles y muestras en forma de círculos, añadiendo uno por pocillo.
- Se preparó el reactivo antisuero y trazador.
- Se dispensó 100 uL de antisuero diluido a cada pozo.
- Se agitó en modo lento por 5 minutos.
- Se dispensó 100 uL de trazador a cada pocito de la placa.
- Se agitó en modo lento por 1 minuto.
- Se incubó durante 24 horas a una temperatura entre 2° a 8° C.
- Se atemperó placas durante 20 minutos.
- Se preparó la solución de lavado, agregando 25 mL de concentrado de lavado y se diluyó en 600 mL de agua desmineralizada por placa.
- Se lavó y se retiraron los discos de papel filtro de las placas.
- Se agregó 200 uL de solución intensificadora a cada pocillo de la placa.
- Se agitó la placa en modo lento por 5 minutos.
- Se realizó una lista de trabajo en el programa Wallac MultiCalc.
- Se programó en Wallac 1420 Workstation el protocolo de NT17PS.
- Se leyó la placa.

1.5.2.3. Tripsinógeno inmunoreactivo (IRT)

1.5.2.3.1. Principio

Es un ensayo en fase sólida, fluoroinmunométrico de dos sitios, basado en la técnica directa del sándwich, donde dos anticuerpos monoclonales del ratón, uno marcado con europio y otro inmovilizado se dirigen contra dos determinantes antigénicos de la molécula de IRT reaccionando simultáneamente.

1.5.2.3.2. Procedimiento

- Se realizó el mapa.
- Se poncharon los calibradores, controles y muestras en forma de círculos, añadiendo uno por pocillo.

- Se preparó la solución de trazadora
- Se pipeteó a cada pozo 200 uL de la solución diluida del trazador.
- Se agitó en modo rápido la placa durante 10 minutos.
- Se incubó por 24 horas a una temperatura entre 2 a 8°C.
- Se atemperó las placas por 20 minutos.
- Se preparó la solución de lavado, agregando 25 mL de concentrado de lavado y se diluyó en 600 mL de agua desmineralizada por placa.
- Se lavó y se retiraron los discos de papel filtro de las placas.
- Se agregó 200 uL de solución intensificadora a cada pocillo de la placa.
- Se agitó la placa en modo lento por 5 minutos.
- Se realizó una lista de trabajo en el programa Wallac MultiCalc.
- Se programó en Wallac 1420 Workstation el protocolo de IRT.
- Se leyó la placa.

1.5.2.4. Fenilalanina

1.5.2.4.1. Principio

Se utiliza un método fluorescente de ninhidrina. El ensayo está basado en el aumento de la fluorescencia del producto de reacción fenilalanina-ninhidrina por el dipéptido L-leucil-L-alanina.

1.5.2.4.2. Procedimiento

- Se realizó mapa.
- Se poncharon los calibradores, controles y muestras en forma de círculos, añadiendo uno por pocillo, en la placa con fondo "V".
- Se preparó la solución de extracción.
- Se pipeteó 15 uL a cada pozo de la solución de extracción
- Se incubó 45 minutos a temperatura ambiente sin agitar.
- Se añadió 40 uL de agua desionizada a cada pozo.
- Se transfirieron 25 uL de la placa con fondo "V" a placa blanca.
- Se reconstituyó reactivo PKU.
- Se añadieron 50 uL de reactivo de PKU a cada pozo.

- Se incubó 35 minutos a 60°C, sin agitar.
- Se añadió 200 uL de reactivo de cobre a cada pozo
- Se incubó durante 60 minutos a temperatura ambiente, en la oscuridad.
- Se realizó una lista de trabajo en el programa Wallac MultiCalc.
- Se programó en Wallac 1420 Workstation el protocolo de PKU.
- Se leyó la placa.

1.5.2.5. Galactosa Total

1.5.2.5.1. Principio

Es un método fluorescente de galactosa oxidasa. El ensayo mide la reacción de galactosa total, es decir, tanto la galactosa como la galactosa-1-fosfato.

1.5.2.5.2. Procedimiento

- Se realizó mapa.
- Se poncharon los calibradores, controles y muestras en forma de círculos, añadiendo uno por pocillo, en la placa con fondo "V".
- Se preparó la solución de extracción.
- Se pipeteó 15 uL a cada pozo de la solución de extracción
- Se incubó 60 minutos a temperatura ambiente sin agitar.
- Se preparó una mezcla de tampón/agua.
- Se añadió 80 uL de la mezcla tampón/agua.
- Se agitó durante 1 minuto a 750 RPM.
- Se transfirieron 60 uL de la placa con fondo "V" a placa blanca.
- Se constituyeron los reactivos de galactosa oxidasa y sustrato de galactosa.
- Se añadieron 75 uL de reactivo de galactosa oxidasa a cada pozo.
- Se agitó durante 1 minuto a 750 RPM.
- Se incubó durante 60 minutos a temperatura ambiente, sin agitar.
- Se añadió 100 uL de solución de parada a cada pozo.
- Se agitó durante 1 minuto a 750 RPM.
- Se realizó una lista de trabajo en el programa Wallac MultiCalc.
- Se programó en Wallac 1420 Workstation el protocolo de GAO.

- Se leyó la placa.

1.5.3 Instrumentos

- Refrigerador
- Incubadora VWR
- Perforador DBS Puncher
- Agitador DELFIA PlateShake
- Dispensador DELFIA Dispense
- Lavador DELFIA Washer-Diskremove
- Lector VICTOR 2D 1420 Multilabel Counter
- Pipetas automáticas multicanales de 10-200 uL y 5-50 uL.
- Pipetas automáticas de 100-1000 uL.

1.6 Recursos

1.6.1 Recursos humanos

- Tesistas: María José Salazar Archila y Nestor Javier Ruiz Arreaga
- Asesor de Tesis: Licenciado Pablo Tzorín
- Revisores de tesis: Doctora Glenda Escalante y Doctora María Teresa Meneses

1.6.2 Recursos materiales

1.6.2.1 Materiales para recepción de muestras:

- Bolígrafos
- Computadora
- Impresora
- Hojas de papel bond tamaño carta
- Impresora para stickers
- Stickers
- Grapas

- Engrapadora

1.6.2.2 Materiales para toma de muestra:

- Algodón
- Lancetas
- Micropore
- Curitas
- Hibitane
- Equipo de protección personal (Guantes, bata, mascarilla, lentes, careta)
- Papeletas
- Consentimientos informados
- Bolígrafos
- Engrapadora
- Grapas
- Botiquín
- Boletas de toma de muestra

1.6.2.3. Materiales para el procesamiento de las muestras:

- Kits de reactivos PerkinElmer DELFIA: Neonatal hTSH, Neonatal 17α -OH-progesterone kit, Neonatal IRT kit, Neonatal Phenylalanine y Neonatal Total Galactose kit.
- Mesa de trabajo
- Alcohol
- Puntas de 10-300 uL
- Puntas de 100-1,000 uL
- Pipetas automáticas multicanales de 10-200 uL y de 5-50uL
- Pipetas automáticas de 100-1,000 uL
- Gradillas de trabajo
- Recipientes de plástico
- Guantes
- Algodón

- Papel absorbente

1.6.4. Recursos institucionales

- Laboratorio de Endocrinología y Especialidades, Departamento de Laboratorio Clínico, Hospital Roosevelt.
- Maternidad y Consulta Externa de Pediatría, Centro de Salud Primero de Julio

CAPÍTULO II

MARCO TEÓRICO

2.1. Tamizaje neonatal

El tamizaje neonatal es un conjunto de pruebas dirigidas a los neonatos, para identificar y prevenir enfermedades metabólicas congénitas, que no son visibles en su nacimiento, ni aun con una revisión médica cuidadosa y determinados como neonatos aparentemente sanos. El objetivo del examen es poder diagnosticar y tratar lo más pronto al paciente de estas enfermedades que afectan el desarrollo y son irreversibles, por ejemplo: retraso mental, desarrollo anormal físico o incluso la muerte. El descubrir estos desórdenes tempranamente pueden prevenir y reducir drásticamente los efectos metabólicos que pueden causar al infante (Álvarez, 2014).

El tamizaje neonatal básico en Guatemala incluye pruebas para la detección de: Hipotiroidismo Congénito, Hiperplasia Adrenal Congénita, Fibrosis Quística, Galactosemia y Fenilcetonuria. Algunas de estas enfermedades pueden causar un retraso mental evidente y problemas en el desarrollo y crecimiento (Morales, 2002).

El hilo para desencadenar la enfermedad es muy corto y variable, puede ser la susceptibilidad del paciente, predisposición, entre otros factores (Barba, 2004).

Se han descrito más de 300 enfermedades metabólicas congénitas, la mayoría son Errores Innatos del Metabolismo de las proteínas, carbohidratos y lípidos. Siendo poco frecuentes si los vemos de una manera individual, pero en conjunto poseen una incidencia bastante impactante. Estas enfermedades son causadas por mutaciones genéticas que dan origen a disfunciones enzimáticas específicas, esto acumula productos tóxicos y por lo menos el 95% son heredadas de manera autosómica recesiva, quiere decir que deben estar presentes dos copias de un gen anormal para que se desarrolle la enfermedad (Barba, 2004).

2.1.1 Historia

En 1934 se buscó identificar la enfermedad de Fenilcetonuria durante la infancia, anteriormente se realizaba un tamizaje en orina, utilizando cloruro férrico. En 1961 el Dr. Robert Guthrie desarrolló el tamizaje para detectar altos niveles de fenilalanina en neonatos con Fenilcetonuria, donde los pacientes carecen de la enzima hepática, fenilalanina hidroxilasa. Esta condición conlleva a generar niveles altos de fenilalanina causando convulsiones y retraso en el desarrollo del neonato. Esta prueba la realizó con gotas de sangre sobre un papel filtro, el cual se basa en un ensayo de inhibición bacteriana, quiere decir que las bacterias al estar en presencia de niveles altos de fenilalanina, detiene su crecimiento. El poder detectar esta enfermedad a tiempo podría evitar el retraso mental, únicamente recetando una dieta especial sin fenilalanina. En 1963 Guthrie descubrió alteraciones congénitas en la etapa perinatal. A raíz de esto empezó a ganar importancia la realización de estas pruebas. El tamizaje neonatal se empezó en Estados Unidos ese mismo año, centrándose en la detección de enfermedades metabólicas; con el desarrollo científico y clínico, permitió agregar enfermedades genéticas como la Fibrosis Quística. Para que esto fuera posible se implementó la espectrometría de masas de Tándem que permite detectar componentes metabólicos específicos. En 1964 se realizaron tamizajes para Galactosemia. En 1973 se instauró el primer programa de tamizaje neonatal en Canadá para Hipotiroidismo Congénito (Barba, 2004).

2.1.2. Programas de tamizaje neonatal

Según la OMS el tamizaje neonatal es uno de los mejores logros en programas de prevención en salud pública, permitiendo la alta capacidad de detección precoz y poder tratar a estas enfermedades a tiempo evitando que el infante sufra de alteraciones físicas y/o cognitivas permanentes, problemas cardíacos y padecimientos en otros órganos. Actualmente los países con el programa más completo en el mundo son: Japón, Alemania y Costa Rica (Amadita Laboratorio Clínico, 2022).

En Europa, dentro de los programas de tamizaje neonatal es obligatorio la detección de Hipotiroidismo Congénito, aunque la Fenilcetonuria es el Error Innato del Metabolismo

más representativo en estos programas. En los últimos años ha habido un creciente interés por ampliar la detección a más enfermedades, expertos de países como España, Holanda y Noruega han dado recomendaciones tendientes para lograr un consenso sobre la inclusión de enfermedades en respectivos programas (Bravo, Cabrera y Carchi, 2015).

En Guatemala, el Hospital General San Juan de Dios inicia a nivel nacional el tamizaje para Hipotiroidismo Congénito en el año 1991. En abril del 2005 dejó de funcionar, sin embargo, en agosto del mismo año se crea el área de Tamizaje Neonatal, en el Departamento de Laboratorio Clínico, diagnosticando cuatro enfermedades: Hipotiroidismo Congénito, Fenilcetonuria, Hiperplasia Adrenal Congénita y Galactosemia. Brindando este servicio a neonatos nacidos en este nosocomio (Duarte, Velásquez, Coronado y Soto, 2011).

El Hospital Roosevelt, en el año 2004 el Laboratorio de Medicina Nuclear se implementa el programa de tamizaje neonatal para detección de Hipotiroidismo Congénito, iniciando con la toma de muestras de sangre de talón, alcanzando 70% de neonatos tamizados en las instalaciones del hospital (Duarte et al., 2011).

En Guatemala no existen leyes que obliguen a las instituciones de salud a realizar el tamizaje neonatal a todos los neonatos como en otros países, sin embargo, cuenta con la Ley de Protección Integral de la Niñez y Adolescencia en el Decreto No. 27–2003 del Congreso de la República; donde los artículos 9, 25, 27, 28 y 35 hacen mención que el estado tiene la obligación de garantizar un adecuado desarrollo físico, mental, social y espiritual con un nivel de vida adecuado, brindándoles atención en el diagnóstico y terapéutica a través del Acuerdo Ministerial SP-N-788-2002 dando acceso de manera universal e igualitaria (Decreto N° 27. Ley de Protección Integral de la Niñez y Adolescencia PINA) (Institucional, 2018).

2.1.3 Proceso y Estandarización Del Tamizaje Neonatal

La estandarización de la toma de muestra y procesamiento del tamizaje neonatal no existe, habiendo pocas directrices establecidas para los exámenes de detección de dichas enfermedades en neonatos; por tanto, cada país desarrolla su manera de interactuar entre los laboratorios, el programa de salud pública, los pediatras y los subespecialistas. Con el avance tecnológico se han creado varias técnicas para detectar gran cantidad de trastornos genéticos, entre estas tecnologías tenemos la espectrometría de masas en tándem, la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real, electroforesis y análisis enzimáticos (Rose y Dolan, 2012).

2.2. Hipotiroidismo Congénito (HC)

El Hipotiroidismo es la patología resultante del déficit de la producción de hormonas tiroideas, disminución de su actividad o resistencia de acción en células diana (Ares et al., 2019).

Es la causa de discapacidad cognitiva más frecuente pero su diagnóstico precoz mediante programas de tamizaje neonatal e inicio de tratamiento favorece en el pronóstico del neonato (Grob y Martínez-Aguayo, 2012).

El origen del HC es multifactorial, en la mayoría de casos es desconocido, pudiendo ser algunos por factores ambientales y genéticos (Ares et al., 2019).

2.2.1. Epidemiología

La frecuencia del HC puede variar debido a: la zona geográfica, la deficiencia de yodo en la población, periodo de estudio, metodología utilizada y la concentración de hormonas tiroideas utilizadas para el diagnóstico. A nivel mundial la incidencia se ha estimado entre 1:800 y 1:10,000. En países latinoamericanos la mayor incidencia se encuentra en Paraguay con 1:1,667 y la menor se encuentra en Brasil con 1:3,670. Las poblaciones asiáticas, hispanas e indígenas americanas comparadas con afroamericanas y caucásicas presentan un predominio en pacientes femeninos con una relación de 2:1 a 3:1 con respecto a los masculinos (Grob y Martínez-Aguayo, 2012).

2.2.2. Clasificación

Existen varias formas de poder clasificar al HC, según su localización del defecto podemos clasificar por:

- Primario o tiroideo: es causada por la propia glándula de la tiroides.
- Hipotálamo-hipofisario o central: en la cual el trastorno se podría encontrar en la hipófisis disminuyendo la Hormona Estimulante de la Tiroides TSH (denominado hipotiroidismo secundario) o en el hipotálamo provocando un déficit de la Hormona Liberadora de Tirotropina TRH (conocido como hipotiroidismo terciario).
- Periférico: es debido a la resistencia generalizada de los tejidos diana a las hormonas tiroideas (López, Castiñeiras y Rocha, 2021).

Según la herencia:

- Esporádico
- Hereditario

Según su evolución:

- Permanente
- Transitorio

2.2.3. Fisiopatología

2.2.3.1. Síntesis de hormonas tiroideas:

Las hormonas tiroideas son producidas en los folículos de la tiroides siendo necesario cuatro elementos:

- Yodo: se obtiene por vía exógena, principalmente a través de la ingesta, siendo absorbido por el intestino delgado proximal de manera orgánica e inorgánica. Es hidrolizado para ser liberado como yoduro, pasando al torrente sanguíneo, siendo captado por el riñón, la tiroides, células gástricas, glándulas salivales y las glándulas mamarias. Solo el 33% de yoduro es obtenido de manera inorgánica por la tiroides para la formación de hormonas tiroideas (Brandan, Llanos, Horak, Tannauri y Rodriguez, 2014).

- Tiroglobulina (TG): es una glicoproteína constituida por dos subunidades, formada en las células foliculares de la tiroides. La TG es glicosilada en el aparato de Golgi y empaquetada en vesículas exocíticas, que al fusionarse con la membrana apical sale a la luz folicular para ser secretada hacia el coloide, sufriendo una yodación necesaria en la formación de hormonas tiroidea (Brandan et al., 2014).
- Tiroperoxidasa (TPO): es una hemoproteína glicosilada, que se encuentra unida a la membrana apical de las células foliculares en contacto con el coloide. Su acción enzimática cataliza dos tipos de reacciones. La primera es la unión de yodo a grupos tirosilos de la TG para la formación de monoyodotirosina (MIT) y diyodotirosina (DIT), la segunda reacción media la unión de una MIT y una DIT formando triyodotironina (T3) y el acoplamiento de dos DIT para originar una tetrayodotironina o tiroxina (T4). La TPO oxida el yoduro captado por la tiroides para que actúe como agente yodante utilizando como segundo sustrato el peróxido de hidrógeno (H_2O_2) (Brandan et al., 2014).
- Peróxido de hidrógeno (H_2O_2): generado por enzimas llamadas oxidasas tiroideas 1 y 2 (ThOX₁ y ThOX₂), son glicoproteínas de la familia NADPH oxidasas, localizadas mayormente en el citoplasma del tirocito y en menor cantidad en la superficie de la membrana apical (Brandan et al., 2014).

Para la síntesis de hormonas tiroideas se realizan varios procesos iniciando con la captación y transporte de yodo, oxidación, yodación y acoplamiento.

Captación y transporte de yodo: dentro de la dieta se ingiere el yodo de manera inorgánica en forma de yoduro o yodato, absorbido por el intestino delgado, para ser transportado al torrente sanguíneo, siendo capturado de manera eficaz en los folículos de la tiroides mediante la acción de una proteína de membrana llamada cotransportador de yodo-sodio, por sus siglas en inglés NIS (Sodium Iodine Symporter). El NIS es una glicoproteína intrínseca de la membrana plasmática en los tirocitos que catalizan el transporte activo del yoduro utilizando un gradiente electroquímico con el sodio. El yoduro

es difundido por toda la célula hasta llegar a la membrana apical, donde su transporte es mediado por la Pendrina (PDS) (Santiago-Peña, 2020).

Oxidación: el H_2O_2 facilita la oxidación de yoduro a yodonio (I^+) para su unión con tirosina y aminoácidos yodados por la TPO. Esta acción es mediada por ThOX (Brandan et al., 2014).

Yodación: el yodonio es incorporado a la TG por medio de la TPO, produciendo yodotirosinas, MIT y DIT siendo hormonalmente inactivas (Brandan et al., 2014).

Acoplamiento: en este proceso se acoplan yodotirosinas para la formación de yodotironinas (T3 y T4), reacción también mediada por la TPO (Brandan et al., 2014).

2.2.3.2. Transporte de hormonas tiroideas

Las hormonas tiroideas acopladas son almacenadas en el coloide para ser liberadas. Para su liberación las vesículas unidas a la TG se fusionan a la membrana apical por micropinocitosis. Dentro del tirocito, las vesículas se unen a lisosomas produciendo un proceso de proteólisis y degradación de la TG, liberando MIT, DIT, T3 y T4 en el citosol, posteriormente siendo liberadas las yodotironinas al torrente sanguíneo (Brandan et al., 2014).

Las yodotirosinas MIT y DIT liberadas de la TG sufren de deshalogenación por enzimas deshalogenasas que se encuentran en el interior del tirocito reciclando el yodo (Brandan et al., 2014).

En el plasma encontramos a la T3 y T4 unida a proteínas de transporte y de forma libre. Dentro de las proteínas de transporte se encuentra a la globulina transportadora de tiroxina (TBG) que transporta la mayoría de estas hormonas tiroideas, seguido de la albúmina, transferrina y lipoproteínas en menor cantidad; quedando una pequeña cantidad de manera libre que son hormonalmente activas (Martín-Almendra, 2016).

2.2.3.3. Regulación de la función tiroidea:

La glándula de la tiroides tiene la capacidad de regular la captación y síntesis de las hormonas tiroideas. La hormona encargada de la regulación es la hormona estimulante de la tiroides (TSH) o tirotropina (Martín-Almendra, 2016).

2.2.3.4. Eje tirotrópico

Es un eje de retroalimentación endocrina, donde participa el hipotálamo, hipófisis y tiroides. La TRH del hipotálamo, estimula la producción hipofisaria de TSH actuando sobre la tiroides para la producción de hormonas tiroideas, que a su vez actúa por retroalimentación negativa sobre la TRH y TSH (Brandan et al., 2014).

La TSH actúa sobre el NIS aumentando la captación de yodo, facilitando la proteólisis de TG liberando las hormonas, estimulando el crecimiento y la actividad de las células foliculares (Martín-Almendra, 2016).

2.2.3.5. Hipotiroidismo Congénito primario permanente

Es la alteración endocrina en neonatos más frecuente responsable del 95% de casos, causada por:

- Disgenesias tiroideas: alteraciones morfológicas en la glándula de la tiroides y siendo la causa más frecuente de HC primario permanente, entre un 80% a 90% y con mayor frecuencia afecta al sexo femenino. Se divide en:
 - Agenesias o atireosis: cuando no se detecta en la glándula de la tiroides.
 - hipoplasia: cuando la tiroides es de menor tamaño y localizada en el lugar normal.
 - Ectopia: cuando la glándula de la tiroides normalmente hipoplásica se encuentra fuera de su sitio anatómico normal.

En las disgenesias tiroideas su etiopatogenia es multifactorial implicando factores genéticos, ambientales e inmunológicos (Ares et al., 2019).

- Dishormonogénesis: es un grupo de errores congénitos que consisten en el bloqueo total o parcial del proceso de síntesis y secreción de las hormonas

tiroideas, su expresión clínica es variable. La mayoría de estas alteraciones son heredadas de forma autosómica recesiva y son:

- Defectos de respuesta o insensibilidad a la TSH, pudiendo ser producidos por defectos en el receptor de TSH (TSH-R) o en la proteína Gs.
- Defecto de captación-transporte de yodo, es producida por mutaciones en el gen NIS afectando la proteína NIS
- Defectos de organificación del yodo, habiendo defectos en el gen de la TPO y la generación de H₂O₂.
- Defecto de síntesis de tiroglobulina, producido por deleciones en el gen Tg.
- Defectos de desyodación, estas alteraciones afectan a las enzimas desyodasas que su función es desyodar los productos yodados posterior a la síntesis de TG (Ares et al., 2019).

2.2.3.6. Hipotiroidismo Congénito primario transitorio

Se presenta en el 10% de los casos de hipotiroidismo y la función tiroidea se normaliza en un tiempo variable. Puede ser causado por:

- Iatrógenas: excesos de yodo o fármacos antitiroideos durante la gestación o en el parto produciendo un efecto llamado Wolff-Chaikoff.
- Déficit de yodo: es una de las causas más comunes afectando a los neonatos prematuros retrasando su alimentación oral.
- Inmunitarias: Por paso transplacentario de anticuerpos antitiroideos maternos dentro de ellos encontramos los antitiroideos clásicos (antitiroglobulina y antiperoxidasa) o los anticuerpos bloqueadores del receptor de TSH.
- Genéticas: causada por alteraciones en los genes DUOX2/ThOx2 pudiendo ser transitorios o permanentes (Ares et al., 2019).

2.2.4. Diagnóstico

2.2.4.1 Clínica

La mayoría de pacientes con HC no presentan síntomas a su nacimiento, puede sospecharse por algunos síntomas como: dificultad respiratoria, cianosis, hernia umbilical, ictericia persistente, somnolencia, desinterés por la alimentación, llanto ronco, estreñimiento y presencia de una gran fontanela anterior o posterior abierta (Castilla, 2015),

La razón por la que los síntomas son sutiles en los neonatos es debido al paso de hormonas tiroideas de la madre a través de la placenta durante su desarrollo neurológico (Grob y Martínez-Aguayo, 2012).

2.2.4.2. Tamizaje neonatal

Para el diagnóstico de HC existen dos etapas, en la primera etapa se hace una prueba de tamizaje donde se realizará la medición de TSH por medio de la obtención de gotas de sangre en el talón, descartando que padezca esta patología (Rivera-Hernández, Huerta.Martínez, Centeno.Navarrete y Zurita-Cruz, 2018).

Según criterios de la OMS sobre el tamizaje neonatal tienen prioridad la detección de HC para poder iniciar el tratamiento sustitutivo con hormonas tiroideas lo antes posible (López et al., 2022).

Para la medición de TSH lo ideal sería entre el 2-5 día de vida, el método utilizado es fluoroinmunoensayo. En caso de prematuros se realiza un control a las 2 semanas de nacimiento pudiendo padecer un retraso en la elevación de TSH por la inmadurez del eje tirotrópico o el uso de fármacos como la dopamina (Rivera-Hernández et al., 2018).

Cada programa ajusta los puntos de corte de las concentraciones de TSH para maximizar la sensibilidad. Se han propuesto niveles de TSH tan bajos como 6 mU/l y hasta 20 mU/l como puntos de corte (Castilla, 2015).

2.2.4.3. Pruebas confirmatorias

Los resultados obtenidos a través del tamizaje son confirmados por medio de T4 libre y TSH sérica. Para establecer un diagnóstico de Hipotiroidismo Congénito los niveles séricos de T4 libre están normalmente disminuidos existiendo excepciones como algunas ectopias que pueden estar en niveles normales por defectos parciales en la síntesis de las hormonas y los de TSH siempre se encontrarán elevados (Ares et al., 2019).

2.2.5. Tratamiento

El tratamiento de elección para la HC es la levotiroxina, para lograr alcanzar un neurodesarrollo y crecimiento normal en el neonato, administrando una dosis adecuada dentro de las primeras semanas de vida; si el neonato en el resultado del tamizaje obtuviera valores mayores a 40 mU/l el médico deberá iniciar el tratamiento a brevedad. Es necesario que posteriormente de iniciado el tratamiento se realicen mediciones de TSH y T4 libre, para verificar la funcionalidad del tratamiento (Castilla, 2015).

También es importante descartar hipoacusia, alteraciones visuales y malformaciones congénitas que pudiesen aparecer durante el desarrollo del paciente vigilando que tenga un crecimiento y neurodesarrollo normal (Castilla, 2015).

2.3. Hiperplasia Adrenal Congénita

La Hiperplasia Adrenal Congénita (HAC) es un conjunto de trastornos genéticos autosómicos recesivos, que alteran la producción enzimática por parte de las glándulas adrenales, disminuyendo la síntesis de esteroides como la aldosterona, cortisol y dando lugar al aumento de andrógenos compuestos más representativos del metabolismo de la corteza adrenal (Gutarra, 2022).

2.3.2. Epidemiología

La incidencia mundial de HAC clásica entre 1:10,000 a 1:20,000 y la HAC perdedora de sal en 1:13,000 nacidos vivos. La incidencia de HAC en: Alaska es de 1:280; Filipinas de 1:7,000; Brasil de 1:7,500; México de 1: 8,744; Estados Unidos de 1:15,000; Cuba de

1:20,373; Japón de 1: 21,000; Italia de 1:21,380 y Afroamericanos de 1:42,000 (Hinojosa-Trejo et al., 2018).

2.3.3. Fisiopatología

La síntesis de esteroides es realizada en las glándulas adrenales. En la HAC se altera principalmente la funcionalidad de la corteza que se divide en 3 partes:

- Zona glomerular: Produce mineralocorticoides, aldosterona y desoxicorticosterona.
- Zona fascicular: produce glucocorticoides, principalmente el cortisol.
- Zona reticular: Se encarga de producir andrógenos como la testosterona y estrógenos (Linthorst & Kemp, 2019).

Las zonas de la corteza, se encuentran reguladas por la hormona adrenocorticotrópica (ACTH), liberada por la hipófisis, que a su vez está regulada por la hormona liberadora de corticotropina (CRH), liberada por el hipotálamo. Un aumento de estas hormonas puede llegar a estimular tanto a la glándula adrenal produciendo hiperplasia e hipertrofia (Linthorst & Kemp, 2019).

Dentro de las características de la HAC por el déficit de la producción de cortisol no hay una retroalimentación negativa hipotálamo/hipófisis, provocando aumento de la producción y liberación de CRH y ACTH (Guerrero, 2017).

Para la producción de esteroides es indispensable el uso de colesterol, utilizado como materia prima. El colesterol es transportado hacia las glándulas adrenales a través de lipoproteínas de baja densidad (LDL) (Linthorst & Kemp, 2019).

La síntesis de los esteroides inicia utilizando el colesterol que es convertido a pregnenolona mediante la enzima colesterol desmolasa. En la síntesis de mineralocorticoides desde la pregnenolona, actúan 4 enzimas, la 3β -hidroxiesteroide deshidrogenasa, 21 hidroxilasa, 11 β hidroxilasa y 18 hidroxilasa, para convertirla en progesterona, deoxicorticosterona, corticosterona, 18OH-corticosterona hasta llegar a

formar aldosterona. En la síntesis de glucocorticoides requiere la acción secuencial de las enzimas 17- α -hidroxilasa, 3 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa, 21 hidroxilasa y 11 β hidroxilasa; convirtiendo la pregnenolona en 17OH-pregnenolona, posteriormente haciéndola 17OH-progesterona, 11-deoxicortisol y cortisol (Fardella, 2001).

Para la producción de andrógenos se convierte la 17-OH pregnenolona a dehidroepiandrosterona (DHEA) mediante la 17,20-Liasa y en androstendiona por medio de la 3 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa, posteriormente la androstenediona se convierte en testosterona mediante la enzima 17 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa (Fardella, 2001).

Los genes codificantes de las enzimas que realizan la síntesis de esteroides, son susceptibles a sufrir mutaciones, que pueden incurrir en la pérdida total o parcial de sus funciones, realizando un bloqueo absoluto o incompleto de la esteroidogénesis. Las consecuencias clínicas de esta patología dependerán del lugar y la magnitud del bloqueo (Fardella, 2001).

2.3.4. Formas clínicas

Desde el punto de vista clínico se describe dos formas clínicas:

2.3.4.1. Forma clásica

El déficit es completo iniciando las manifestaciones en la etapa fetal. Se caracteriza por la presencia de hiperandrogenismo intrauterino, causando la aparición de macrogenitosomía en varones y en niñas según el grado de virilización en sus genitales externos, fluctuando desde una hipertrofia de clítoris hasta un fenotipo masculino con criptorquidia (Mejía, Meza, Briceño, Guillen y Paoli, M., 2014).

2.3.4.1.1. Variedad perdedora de sal:

Con una actividad enzimática menor al 1%, impactando en el sector mineralocorticoideo, manifestándose en el período neonatal y se caracteriza por trastorno en la diferenciación sexual y deshidratación severa con hiponatremia e

hiperkalemia, siendo la expresión más severa, teniendo una morbimortalidad importante, afectando el desarrollo neurológico (Mejía et al., 2014).

Los neonatos que presentan esta variedad experimentan crisis potencialmente mortales en las primeras 2 semanas de vida (Gutarra, 2022).

2.3.4.1.2. Variedad virilizante simple:

Con una actividad enzimática del 1-10%, se presenta por virilización al nacimiento o dentro de los 2 primeros años de vida, sin tener pérdida de sal, aunque se presenten niveles elevados de renina. En pacientes con esta variedad, se suelen diagnosticar tardíamente (Mejía et al., 2014).

Hasta la manifestación de hiperandrogenismo y la aparición de pseudopubertad, siendo más evidente en las niñas dado que muestran genitales ambiguos (Gutarra, 2022).

2.3.4.2. Forma no clásica:

Posee una actividad enzimática del 50%. Clínicamente se manifiesta durante la infancia y la adolescencia, e incluso puede pasar inadvertida hasta la edad adulta. Los síntomas frecuentes son: pubarquia prematura, piel grasa con acné, aceleración del crecimiento y maduración ósea; en las niñas puede aparecer una moderada hipertrofia del clítoris. En la adolescencia y adultez las mujeres pueden presentar irregularidades menstruales, hirsutismo, calvicie, ovario poliquístico, acné e infertilidad. Los varones afectados pueden presentar acné, oligospermia e infertilidad, pero la mayoría de las veces son asintomáticos (Mejía et al., 2014).

2.3.5. Clasificación por déficit enzimático

2.3.5.1. Déficit de 21 hidroxilasa (21-OH):

Es la más frecuente, con un 90-95% de pacientes con HAC. La deficiencia de la 21-OH se hace presente a causa de una mutación en el gen *CYP21A2* encontrado en el brazo corto del cromosoma 6, en la región III del sistema HLA. A raíz de esto los niveles de glucocorticoides y mineralocorticoides disminuyen evidentemente y aumentan la

acumulación de sus antecesoras como la 17 hidroxiprogesterona (17 OHP), la cual se metaboliza por otras vías dando como resultado altos niveles de andrógenos (Gutarra, 2022).

2.3.5.2. Déficit de 11 β -hidroxilasa

Es la segunda forma más frecuente teniendo un 3-5% de pacientes con HAC. Es causada por la mutación del gen *CYP11B1* encontrado en el brazo largo del cromosoma 8 en la región II, presentando una deficiente conversión de 11-desoxicortisol y 11-desoxicorticosterona en cortisol y corticosterona. En su forma clásica presenta virilización de los genitales externos, pero no presenta pérdida salina (Gutarra, 2022).

2.3.5.3. Deficiencia de 17 α -hidroxilasa

Es una forma muy inusual, causada por defectos en el gen *CYP17*. Esta enzima se presenta en la glándula adrenal y en la gónada teniendo actividad 17 α -hidroxilasa y la 17-liasa. Estas enzimas hidroxilan a la pregnenolona y a la progesterona dando paso a la síntesis de andrógenos (Labarta, de Arriba y Ferrer, 2019; González, 2016).

La deficiencia de 17 α -hidroxilasa, se caracteriza por el bloqueo en la síntesis de cortisol, causando una hipersecreción de ACTH y la falta de esteroides sexuales a nivel gonadal. La ausencia de esteroides sexuales, causa manifestaciones que podemos agrupar por género como:

- Femenino: no presenta virilización y ausencia de pubarquia.
- Masculino: ambigüedad genital de grado variable (Labarta et al., 2019; González, 2016).

La elevación de ACTH causa aumento de deoxicorticosterona, corticosterona y 18-hidroxicorticosterona produciendo hipertensión, inhibición del sistema renina-angiotensina y evitando la pérdida de sal (Labarta et al., 2019; González, 2016).

2.3.5.4. Déficit de 3 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa

Esta enzima se codifica en el gen 3 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa (3 β HSD), este se subdivide en 3 β 1HSD, que es expresado en tejidos periféricos y placenta; el 3 β 2HSD

se expresa en las glándulas adrenales y en las gónadas. Ambos genes se encuentran en el cromosoma 1 en las regiones 11 y 13 (Labarta et al., 2019; González, 2016).

Esta forma de deficiencia es poco frecuente, afectando la síntesis de corticoides, mineralocorticoides y andrógenos a nivel adrenal y gonadal (Labarta et al., 2019; González, 2016).

2.3.5.5. HAC lipoidea: déficit de la proteína StAR

Es la forma más rara y severa, se debe a un defecto de la proteína reguladora aguda esteroidogénica (StAR). La proteína StAR es esencial para el transporte de colesterol al interior de la mitocondria, para su posterior transformación en pregnenolona por la enzima 20-22-Desmolasa (Labarta et al., 2019; González, 2016).

Debido al déficit de esta proteína los individuos no pueden realizar la síntesis de ningún esteroide adrenal y gonadal, causando en los neonatos la presencia de genitales externos femeninos, independiente del cariotipo y presentan un cuadro grave y agudo de pérdida de sal que podría ser fatal al no tratarse de inmediato (Mejía et al., 2014).

2.3.6. Diagnóstico

2.3.6.1. Clínica

Los presuntos pacientes con HAC femeninos son evaluados mediante los estadios de Prader. En los varones no son evidentes los signos de HAC al nacer, presentando en algunos casos una hiperpigmentación de los genitales y macrogenitosomía. Las mujeres que no presentan afecciones son diagnosticadas tardíamente, incluso algunas en la adultez, aunque algunas presentan síntomas de la forma no clásica. En ambos sexos se puede presentar la HAC de forma clásica con pérdida de sal, pudiendo causar muerte (Sánchez, Cisneros, Paredes & Cueva, 2022).

2.3.6.2. Estadios de Prader:

- Estadio 1: Hipertrofia de clítoris y vulva pequeña
- Estadio 2: Clítoris muy hipertrofiado, seno urogenital

- Estadío 3: Importante hipertrofia del clítoris, fusión de labios mayores y seno urogenital único.
- Estadío 4: Importante hipertrofia del clítoris con hipospadias perianal, fusión de labios mayores con apariencia escrotal.
- Estadío 5: Aspecto externo de genitales masculinos normales, ausencia de testículos en las bolsas (Gutarra, 2022).

2.3.6.3. Tamizaje neonatal:

Se determina la concentración de 17-OHP mediante una gota de sangre tomada del talón del neonato sobre papel filtro. Si el resultado es positivo arriba del punto de corte, se realiza una segunda toma, si vuelve a salir alterado se determina 17OHP sérico, junto con análisis de testosterona, cortisol, ACTH, aldosterona, renina, glucosa, sodio y potasio. La muestra se debe de tomar preferiblemente en la mañana, ya que esta enzima tiene un ciclo circadiano. También debemos considerar que, en pacientes prematuros, neonatos que han pasado por un periodo de estrés o que se tomen las muestras en las primeras 48 horas pueden darnos falsos positivos (Gutarra, 2022).

2.3.7. Tratamiento

El tratamiento generalmente son glucocorticoides, el más utilizado por dar mejores resultados terapéuticos es la hidrocortisona, se administra vía oral de 10-15 mg/m²/día, esta cantidad la dividimos en 3 veces al día, se da la menor concentración que funcione. En algunos casos se puede administrar la fludrocortisona que funciona como sustituto de la aldosterona, se administra de 0.05-0.2 mg/m²/día, esta cantidad dividida en 2 veces al día. Para los pacientes que presentan pérdida de sal, se les administra 1-2 g/día de cloruro de sodio, normalmente se da en la alimentación (Labarta et al., 2019; González, 2016).

2.4. Fibrosis Quística

La Fibrosis Quística (FQ) es un trastorno hereditario autosómico recesivo, se caracteriza principalmente por obstrucción de las vías respiratorias y trastornos en el aparato digestivo (Llull et al., 2020).

Los pacientes con FQ que tienen un soporte médico, psicosocial y terapéutico adecuado poseen una expectativa de vida de 35 años. En la mayoría de países desarrollados el diagnóstico se da en etapas preclínicas como el tamizaje neonatal. En 2016 se realizaron publicaciones de fundaciones canadienses indicando que la supervivencia media era de 53 años, debido al diagnóstico precoz de esta afección mediante el tamizaje neonatal (Gartner, Mondéjar-López y Asensio, 2018).

2.4.2. Epidemiología

Esta enfermedad es más frecuente en la raza blanca, por lo cual el norte de Europa tiene una incidencia 1:3,200 personas. Las personas hispanas tienen una incidencia de 1:13,500 y la población asiática es de 1:31,000 (Casillas, 2016).

2.4.3. Aspectos genéticos

2.4.3.1. Gen y proteína CFTR:

La FQ se debe a defectos en el *gen CFTR*. El gen Regulador Transmembrana de Fibrosis Quística se encuentra en el brazo largo del cromosoma 7, el cual consta de 1480 aminoácidos, que se localizan en la membrana apical de las células epiteliales. Este *gen CFTR* codifica a la proteína CFTR, que es plegada en el retículo endoplasmático, para luego ser llevada a la membrana celular y funcionar. Esta proteína de 170,000 Dalton, se encuentra anclada por dos dominios transmembrana (MDS1 y MDS2); cada dominio atraviesa la capa lipídica 6 veces. Cuenta con dos dominios de unión al ATP, Nucleotide Binding Domain 1 y 2 (NBD1 y 2) y un dominio regulador (dominio R) cargado eléctricamente con aminoácidos. La proteína CFTR es un canal clorhídrico que regula el transporte de aniones y aclaramiento mucociliar en las vías aéreas (Casillas, 2016).

El defecto de este gen causa un mal transporte de cloro y sodio por parte de la proteína CFTR en las células epiteliales, causando secreciones deshidratadas y viscosas que provocan la obstrucción de los conductos del páncreas, glándulas salivares, epidídimo, intestino, bronquios, y bronquiolos (Ibarra-González et al., 2018).

2.4.3.2. Funciones de la proteína CFTR

La principal función es transportar selectivamente al cloro del espacio intracelular al extracelular mayoritariamente, mantiene el equilibrio hidroelectrico, osmótico y ácido base; esta proteína inhibe la absorción del sodio, actuando sobre el canal de sodio e influye en otras vías para limitar la secreción de cloro. Esta proteína la podemos encontrar principalmente en las células epiteliales del páncreas exócrino, intestino, tracto respiratorio y tracto genital masculino (Casillas, 2016).

2.4.3.3. Mutaciones de la Fibrosis Quística:

Se ha estudiado el código genético y han detectado hasta 1,600 variantes de este gen que dan lugar a FQ. La distribución no parece ser al azar dado que se han encontrado frecuencia en ciertos exones como el 4, 7, 11, 17b y 20. La mitad de estas mutaciones son cambios de un único nucleótido que provocan la aparición de un codón que codifica un aminoácido diferente y el resto son pequeñas deleciones, inserciones que alteran el marco de lectura, que afectan el corte y empalme, grandes deleciones y otras complejas que no afectan la expresión de la proteína CFTR. Aunque por otro lado se encuentran las mutaciones puntuales de polimorfismos de un solo nucleótido, que sí afectan la expresión de dicha proteína. La más común de todas y la más importante es $\Delta F508$ con una frecuencia del 66%, en este caso ocurre la deleción de un aminoácido, la fenilalanina en la posición 508, produciendo una proteína mal plegada y generando una proteína con la mutación de clase 2 (Casillas, 2016).

2.4.3.4. Tipos de mutaciones en la Fibrosis Quística

La FQ es una enfermedad monogénica, con una expresión muy variable, hasta hoy se han descubierto muchas variantes en el *gen CFTR*. Como consecuencia de las mutaciones del gen que codifica CFTR, estas se han clasificado en 6 clases:

- Clase I: Defecto en la síntesis de la proteína, con la pérdida total o parcial de la producción de una proteína funcional.
- Clase II: Mal plegamiento de la proteína, en donde la proteína es retenida en el retículo endoplasmático y luego degradada.
- Clase III: Defecto del canal CFTR, la proteína llega a instalarse en la membrana, pero no se activa y permanece cerrado.
- Clase IV: Disminución en la conductancia del canal, no transportando de manera óptima los iones.
- Clase V: Disminución de las proteínas CFTR.
- Clase VI: Disminución en la vida media de la proteína (Andrade y Pizarro, 2022).

La FQ que presenta una mutación de clase 1, 2 y 3 son más severas, ya que corresponden a mutaciones de mínima función o nula. Las mutaciones de clase 4, 5 y 6 tienen una función parcial por lo cual son menos severas, sin embargo, una mutación puede tener diversas características (Andrade y Pizarro, 2022).

2.4.4. Fisiopatología

2.4.4.1. Aparato respiratorio:

En los bronquios y los alvéolos existe una capa líquida que los recubre, compuesta de cloro, sodio, agua, entre otros. De manera normal, el cloro, es liberado al espacio extracelular junto con el sodio y por osmosis el agua sale de la célula dando lugar a un buen aclaramiento mucociliar. En FQ el mal transporte de cloro causa que el sodio se absorba en mayores cantidades, por consiguiente, haya menos secreción de agua hacia el espacio extracelular, causando que se presente una mayor reabsorción de líquido preciliar; esto disminuye el volumen de la superficie de las vías respiratorias formando un moco espeso y viscoso, no funcional para el aclaramiento mucociliar aumentando la probabilidad de infecciones. Esta serie de eventos origina la migración de neutrófilos a la zona, liberando elastasa y ADN producto de la degradación, haciendo un moco aún más viscoso, y dando lugar a la llegada de sustancias proinflamatorias, causando

bronquiectasias, haciendo un círculo vicioso que formaría la causa más importante del deterioro de la función pulmonar (Casillas, 2016; Ibarra-González et al., 2018).

2.4.4.1.1. Surfactante pulmonar:

El intercambio respiratorio sucede mediante una barrera compleja, que se forma por una capa fina acuosa que rodea al alvéolo, células alveolares epiteliales, barrera intersticial, células endoteliales capilares, plasma sanguíneo y de último la membrana del eritrocito. Debido a que el revestimiento del alvéolo es líquido, los pulmones deben de trabajar con una tensión superficial de la interfase fluido/aire. Para ello los neumocitos II secretan surfactante pulmonar, que se encarga de minimizar las fuerzas mecánicas que llevan al colapso pulmonar (Guerra-Morillo, Rabasco-Álvarez y González-Rodríguez, 2020).

2.4.4.2. Páncreas:

Los canalículos pancreáticos se obstruyen por la secreción viscosa, esto ocasiona que las enzimas pancreáticas no lleguen al duodeno causando la elevación del tripsinógeno, mala digestión y malabsorción, dando como resultado desnutrición proteico calórica. Normalmente los jugos pancreáticos se activan al llegar al duodeno, pero en la FQ por culpa de la obstrucción, estos jugos se activan dentro del páncreas causando fibrosis intersticial. La insuficiencia pancreática se presenta en el 75% de neonatos, 85% en niños de 1 año y el 90% en adultos (Casillas, 2016; Ibarra-González et al., 2018).

2.4.4.3. Glándulas sudoríparas:

Normalmente la proteína CFTR en estas glándulas libera cloro y sodio hacia la luz ductal, pero de la misma manera estos se reabsorben por la misma proteína y canales apicales de sodio, en la FQ no hay absorción de cloro ni de sodio, lo que causa un sudor salado (Casillas, 2016; Ibarra-González et al., 2018).

2.4.5. Diagnóstico

Se consensuó que el diagnóstico de FQ se debe basar en la existencia de uno o más de los siguientes criterios, hallazgos clínicos o rasgos fenotípicos pueden incluir:

enfermedad sinopulmonar crónica con colonización o infecciones recurrentes, alteraciones gastrointestinales y nutricionales, cuadros producidos por las pérdidas excesivas de sal por el sudor y ausencia bilateral de conductos deferentes en los varones u obtención de un resultado de tamizaje neonatal positivo (Llull et al., 2020).

La mayoría de los pacientes presentan síntomas antes del año, comúnmente insuficiencia pancreática y enfermedades crónicas respiratorias, sin embargo, el retraso en el crecimiento y desarrollo es menos frecuente, existen muchas formas de presentación clínica, con afecciones variables, manifestándose a diversas edades; por tanto, el diagnóstico de esta patología se realiza a través de distintas metodologías. En el tamizaje neonatal, se realiza mediante la medición de tripsinógeno inmunorreactivo (IRT) se reconoce como una prueba con alta fiabilidad para el diagnóstico de FQ en neonatos (Casillas, 2016).

Existen estudios genéticos más desarrollados para la identificación de variables, sin embargo, existen un 10% de pacientes que aún no tienen una mutación conocida, por lo cual la determinación de concentración de cloro en sudor sigue siendo el estándar de oro para el diagnóstico. Los criterios diagnósticos actuales de FQ, según el último consenso de la European Cystic Fibrosis Society, diferencian 2 tipos de diagnóstico:

- FQ clásica: uno o más rasgos fenotípicos característicos junto a una concentración de cloro en sudor mayor o igual de 60 mmol/L.
- FQ no clásica o atípica: uno o más rasgos fenotípicos, más prueba del sudor con resultado dudoso (entre 30–60 mmol/L), más identificación de 2 mutaciones causantes de la enfermedad y/o una diferencia de potencial transepitelial nasal anormal (Benítez, 2013).

La Cystic Fibrosis Foundation de Estados Unidos establece, en su último consenso, que en los lactantes, se debe considerar resultado dudoso entre 30–59 mmol/L y en pacientes de más edad entre 40–59 mmol/L; Valores mayores a 60mmol/L da indicio de FQ a cualquier edad. En la última revisión conjunta de un grupo de trabajo europeo y americano se han definido los denominados cuadros relacionados con alteraciones en la

CFTR, como aquellos donde se manifiesta una alteración de la CFTR, pero sin cumplir los criterios diagnósticos de FQ (Benítez, 2013).

2.4.5.1. Tamizaje neonatal para Fibrosis Quística

En la actualidad todos los programas de tamizaje neonatal comparten la prueba de Tripsinógeno inmunorreactivo (IRT) (Ibarra-González et al., 2018).

Los niveles de IRT son elevados en neonatos con Fibrosis Quística y permanecen así durante más tiempo en comparación de los que están sanos. Los resultados elevados en neonatos no son específicos ya que existen casos que muestran elevaciones transitorias, pero luego regresan a su normalidad. Debido a esto se desarrolló un protocolo basado en el análisis de ADN en la primera muestra del neonato (IRT+ADN) o la prueba del sudor. Según la sociedad española de neumología pediátrica los programas de tamizaje neonatal para FQ utilizan los estudios genéticos para aquellas muestras que presentan un nivel de IRT superior al punto de corte establecido. Sin embargo, en países latinoamericanos como México y Guatemala, se utiliza la estrategia en la cual si la detección de IRT es superior al límite de corte, se realiza un control de IRT durante el primer mes de vida; si la medición sigue elevada se confirma diagnóstico con Test de sudor (IRT/IRT/TS) (Ibarra-González et al., 2018).

Los valores de IRT dependen de la edad, por eso con el transcurso del tiempo las concentraciones disminuyen y es importante que las muestras se tomen entre los primeros 8 días, dando la posibilidad de obtener una segunda muestra antes del mes de nacidos para su control (Ibarra-González et al., 2018).

2.4.5.3. Test de sudor o Test cuantitativo de iontoforesis con pilocarpina

Es el estándar de oro para diagnosticar FQ. Esta prueba de sudor tiene 3 fases, en la primera se estimula la zona mediante iontoforesis con pilocarpina (almohadillas de poligel), se utiliza una fuente eléctrica de 1.5 mA, en la segunda se recoge la muestra de sudor durante 30 minutos mediante el sistema Macroduct (método Gibson y Cooke), el volumen mínimo es de 15 uL, el sudor llega a un disco cóncavo con una apertura central,

el cual está conectado a un capilar espiral que colecta el sudor. Posteriormente se determina la concentración de cloro mediante un cloridómetro (Gartner et al., 2019; Ibarra-González et al., 2018).

2.4.6. Tratamiento

Por la alta morbilidad se han tratado de crear medicamentos enfocados a mejorar el aclaramiento mucociliar de las vías aéreas y control de infecciones pulmonares (Guerra-Morillo et al., 2020).

2.4.6.1. Tratamiento de las vías respiratorias:

Se administran antibióticos como fluoroquinolonas y aminoglucósidos, por el tipo de secreciones viscosas que estos pacientes producen, se vuelven más susceptibles a infecciones recurrentes por microorganismos, especialmente *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa*; por causa de congestiones se utiliza broncodilatadores, antiinflamatorios y corticoides orales e inhalados (Guerra-Morillo et al., 2020; Gartner et al., 2018).

2.4.6.2. Tratamiento gastrointestinal:

En esta área se trata de prevenir o tratar las obstrucciones intestinales, generalmente se utilizan sueros, laxantes o enemas. La insuficiencia pancreática se trata con enzimas de reemplazo que contiene proteasas, amilasa y lipasa (Guerra-Morillo et al., 2020).

2.4.6.3. Tratamiento por sistemas de nanopartículas

- Liposomas: Estos son vesículas constituidas por una bicapa lipídica o varias que encierran un espacio acuoso (fármaco).
- Nanopartículas sólidas lipídicas: Están constituidas por un lípido sólido rodeado de una monocapa de tensioactivo, usualmente de fosfolípidos.
- Nanopartículas híbridas de lípidos-polímeros: Son nanopartículas poliméricas (macromoléculas) cubiertas por un fosfolípido (Guerra-Morillo et al., 2020).

2.4.6.4. Nuevos tratamientos

Estas terapias se basan en corregir las anomalías estructurales y funcionales del gen *CFTR*, es un plan terapéutico especializado para cada paciente desarrollando fármacos moduladores clasificados en:

- Potenciadores: Restauran y aumentan la probabilidad de apertura del canal, proporcionando una mejor conductancia.
- Correctores: dan estabilidad conformacional cuando la proteína se está plegando en el retículo endoplasmático. Permiten el paso de la proteína mutada a la membrana celular uniéndose a ella o modulando su interacción con la homeostasis proteica.
- Estabilizadores: Anclan el CFTR a la membrana celular, previniendo su eliminación y degradación por lisosomas.
- Agentes de lectura: Compuestos que inducen a una sobre lectura ribosómica que permite que el aminoácido que se perdió en la mutación sea nuevamente incorporado y continuar la transcripción y traducción de forma normal.
- Amplificadores: Aumentan la expresión de mRNA de CFTR y por tanto la síntesis de la proteína (Andrade y Pizarro, 2022).

2.5. Fenilcetonuria

La Fenilcetonuria (PKU), es un Error Innato del Metabolismo (EIM) heredado de forma autosómica recesiva, debido a la deficiencia de la proteína fenilalanina hidroxilasa (PAH) que interviene en la conversión de fenilalanina (Phe) a tirosina (Tyr) (Zarabia, 2022).

2.5.2. Epidemiología

La PKU es una enfermedad genética autosómica recesiva con una incidencia mundial de aproximadamente 1:23,930. Esta patología es más común en poblaciones caucásicas, especialmente en europeas. Las que tienen mayor incidencia son Italia con 1:4,000 neonatos, Irlanda con 1:4,545 neonatos y existen poblaciones con una incidencia mayor, en el caso de la República Rusa de Karachay-Cherkessia con una incidencia de 1:850 (Zarabia, 2022).

Los países con menor incidencia son los finlandeses con 1:200,000 y japoneses con 1:125,000 respectivamente. En México se estima una incidencia de 1:27,546 neonatos (Vela-Amieva et al., 2018).

2.5.3. Fisiopatología

La fenilalanina es un aminoácido esencial estrechamente relacionado con la tirosina mediada por la enzima PAH. Dicha enzima es sintetizada en los hepatocitos, utilizando de cofactor el oxígeno y de cosustrato, la tetrahidrobiopterina (BH4), oxidándose a dihidrobiopterina (BH2) (Zarabia, 2022).

El 75% de la Phe es degradada a H²O y CO², mientras que el 25% restantes se convierten en Tyr, siendo utilizado para la formación de neurotransmisores como dopamina, serotonina, adrenalina y norepinefrina. Además, otra de sus funciones es la síntesis de la melanina en los melanocitos, por esta razón los pacientes con PKU poseen piel, ojos y pelo claros, por último, participan en el catabolismo del acetoacetato y fumarato (Zarabia, 2022).

La deficiencia la PAH conlleva a altos niveles de Phe y sus metabolitos tóxicos (fenilcetonas) causando una hiperfenilalaninemia (HPA) y otras consecuencias como la disminución de neurotransmisores monoaminérgicos, hormonas tiroideas y producción de melanina, dando como resultado discapacidad intelectual grave, epilepsia, depresión, ansiedad, convulsiones, problemas en el comportamiento y disfunción motora. La HPA posee un efecto neurotóxico porque produce una hipomielinización y gliosis de la sustancia gris, leucodistrofia y retraso en el desarrollo de la corteza cerebral. Las formas clínicas son: HPA leve o benigna, PKU leve, PKU moderada y PKU clásica, siendo la última la más severa (Zarabia, 2022).

Las hiperfenilalaninemias se clasifican según la concentración de fenilalanina en sangre, hiperfenilalaninemia benigna 2-6 mg/dl; hiperfenilalaninemia clínicamente significativa >6-10 mg/dl; PKU moderada >10-16 mg/dl y PKU clásica mayor a 16 mg/dl (Vela-Amieva et al., 2018).

La deficiencia de la PAH se debe a mutaciones en el gen *12q22-q24.1* que se encuentra codificado en el brazo largo del cromosoma 12 (Zarabia, 2022).

2.5.4. Diagnóstico

2.5.4.1. Clínica

El cuadro clínico se manifiesta desde los primeros meses de vida presentando convulsiones, espasmos masivos con hipsarritmia en el trazado electroencefalográfico, eczema rebelde al tratamiento farmacológico, cabello, ojos y piel más claro que los de sus progenitores y olor a humedad u olor a ratón mojado producido por la excreción del ácido fenilacético. Alrededor de los 6 meses se hace evidente el retardo en el desarrollo psicomotor. En el niño mayor hay graves trastornos de conducta como agresividad, hiperactividad, rabietas, conductas autodestructivas y actitudes autistas. Los adultos PKU tienen regresión intelectual y deterioro neurológico asociado a una desmielinización (Vela-Amieva et al., 2018; Zarabia, 2022).

2.5.4.2. Diagnóstico bioquímico

El diagnóstico principalmente es realizado a través del tamizaje neonatal, midiendo los niveles de fenilalanina (Zarabia, 2022).

Se han utilizado métodos cromatográficos de líquidos de alta resolución (HPLC), fluorométricos, inmunoensayos espectroscópicos, sin embargo, estas metodologías han sido desplazadas por la espectrometría de masas en tándem. El diagnóstico confirmatorio se realiza a través de la medición de los niveles de Phe en sangre (HPLC o fluorometría) y la determinación de aminoácidos en plasma, para conocer la concentración de Tyr, encontrándose disminuida en la deficiencia PAH y en los defectos del metabolismo de BH4 (Bermúdez, 2021).

2.5.5. Tratamiento

Restricción de fenilalanina en la dieta apoyándose con fórmulas libres de Phe suplementadas con Tyr, macronutrientes y aminoácidos que contiene la leche. En la deficiencia de BH4, la restricción de Phe no tendrá efecto y se deberá administrar BH4 (Zarabia, 2022).

2.6. Galactosemia

La Galactosemia es un Error Innato del Metabolismo (EIM) autosómico recesivo, causado por la deficiencia de enzimas que metabolizan la galactosa. La galactosa principalmente es un derivado de la lactosa, y en su mayoría la podemos encontrar en la leche. La galactosa es una aldohexosa esencial para la producción de energía, síntesis de carbohidratos complejos, glicoproteínas y glicolípidos (Godoy-Salgado et al., 2021).

2.6.3. Epidemiología

La incidencia de galactosemia en Estados Unidos es de 1:48,000 neonatos, en Irlanda es de 1:16,476 neonatos y en el Estado de Nuevo León México es de 1:42,264 (López-Uriarte et al., 2021).

La incidencia de galactosemia tipo I es de 1:50,000 neonatos. En México se reporta una incidencia de 1:59,158 neonatos. En el Reino Unido la incidencia es de 1:44,000 neonatos, en Estados Unidos 1:50,000 neonatos, en Japón 1:100,000 neonatos. Los que tienen mayor incidencia son los nómadas irlandeses de 1:450 neonatos (Godoy-Salgado et al., 2021).

2.6.3. Fisiopatología

2.6.3.1. Metabolismo de la galactosa:

El metabolismo de este monosacárido se da en varios órganos como los ovarios, neuronas, eritrocitos y principalmente en el hígado. La lactosa está por una molécula de glucosa y una molécula de galactosa, para que estos dos monosacáridos entren al enterocito se separan mediante la enzima lactasa rompiendo el enlace beta 1-4. Al ser

separada la galactosa se une a la proteína del cotransportador sodio-glucosa tipo 1 (SLGT1) que utiliza 2 moléculas de sodio para entrar al enterocito. Luego la galactosa se transporta del enterocito a la membrana basolateral del eritrocito mediante la proteína transportadora de glucosa tipo 2 (GLUT 2). Al llegar al hígado utiliza nuevamente el GLUT 2 para entrar a los hepatocitos e iniciar la vía de Leloir. En el hígado se retiene el 88%, el resto se transporta a otros órganos como el cerebro para la producción de aminoácidos y en las glándulas mamarias para la producción de lactosa (Godoy-Salgado et al., 2021).

2.6.3.2. Vía de Leloir

En el hepatocito, la Beta-D-galactosa es epimerizada a Alfa-D-galactosa por la enzima galactosa mutarrotasa (GALM); la Alfa-D-galactosa es fosforilada a galactosa-1-fosfato por la enzima galactocinasa (GALK), posteriormente la galactosa-1-fosfato reacciona con uridina difosfato glucosa (UDP-glu) produciendo uridina difosfato galactosa (UDP-gal) y glucosa-1-fosfato mediante la enzima galactosa-1-fosfato-uridiltransferasa (GALT), estas reacciones son irreversibles. La UDP galactosa puede ser utilizada para la síntesis de glucoproteínas, glucolípidos o cerebrósidos y puede seguir la vía transformándose en UDP-glucosa mediante la enzima uridin-difosfato-galactosa-4-epimerasa (GALE) esta reacción es reversible según las necesidades. Las moléculas resultantes, glucosa-1-fosfato y UDP-glu pueden pasar a la vía de la glucogenogénesis para la formación de glucógeno o para la formación de glucosa en la glucogénesis (Godoy-Salgado et al., 2021).

2.6.3.3. Vías alternas del metabolismo de la galactosa

Existen 3 vías alternas para metabolizar la galactosa:

- Vía de la pirofosforilasa: la galactosa-1-fosfato es catalizada a UDP-galactosa por la enzima UDP-galactosa pirofosforilasa y la UDP-glucosa es fosforilada a glucosa-1-fosfato mediante la enzima UDP-glucosa pirofosforilasa. En deficiencia de GALT dentro de la vía de Leloir esta vía puede oxidar hasta el 1% de la galactosa.
- Vía de la aldolasa reductasa: La galactosa se convierte en galactitol y sorbitol por medio de la aldolasa reductasa. El galactitol se excreta en la orina y parte

no metabolizada se acumula en las células y tejidos de manera cristalina; y en el ojo la acumulación produce muerte celular y cataratas (Godoy-Salgado, 2021).

- Vía de la galactosa deshidrogenasa: la galactosa se convierte en galactonato por medio de la enzima galactosa deshidrogenasa, excretándose en la orina o metabolizándose a través de la vía de las pentosas fosfato (Godoy-Salgado et al., 2021).

2.6.4. Clasificación

2.6.4.1. Galactosemia clásica tipo I

Es causada por la deficiencia de la enzima galactosa-1-fosfato-uridiltransferasa (GALT). El gen codificante de GALT se localiza en el brazo corto del cromosoma 9p13 y consta de 11 exones. Se han encontrado más de 300 mutaciones, siendo la más frecuente en la raza caucásica el genotipo homocigoto GALT Q188R, que consiste en la sustitución de un residuo de arginina por glutamina (Godoy-Salgado, y otros, 2021).

Debido a la falta de GALT la galactosa 1 fosfato no puede convertirse en glucosa 1 fosfato dado como resultado la acumulación de galactosa, galactosa 1 fosfato y presencia de galactosuria. La galactosa 1 fosfato se convierte a galactosa y esta a su vez en galactitol y galactonato, acumulándose en los tejidos (Godoy-Salgado et al., 2021).

2.6.4.1.1. Variante Duarte:

Es la variante más común de la Galactosemia clásica, donde se sustituye aspartato por asparagina en el residuo 314 (p.N314D). Los pacientes con esta variante tienen concentraciones elevadas de los metabolitos de la galactosa, sin embargo, permanecen asintomáticos en el transcurso de su vida. Esta variante de Galactosemia, se presenta junto a los alelos de la Galactosemia clásica; pacientes homocigotos tienen una actividad enzimática del 50% (alelo Duarte + alelo Duarte) y los heterocigotos del 75% (alelo Duarte + Alelo de Galactosemia clásica). Normalmente no tienen complicaciones del neurodesarrollo (Godoy-Salgado et al., 2021; Mediavilla, 2018).

2.6.4.1.2. Variante Negro:

La actividad de la enzima GALT está ausente, pero hay un 10% de actividad en el hígado y el intestino. Los pacientes con estas dos variantes mencionadas pueden ser asintomáticas, a pesar de la ingestión de galactosa, pero pueden llegar a tener toxicidad por galactosa en el periodo neonatal (Godoy-Salgado et al., 2021).

2.6.4.2. Galactosemia tipo II

Es causada por la deficiencia de la enzima galactocinasa (GALK), codificada en el cromosoma 17 en el locus 17q24 y su principal mutación es la P28T. Al existir una deficiencia en la enzima GALK la galactosa no es metabolizada acumulándose activando la síntesis de galactitol y galactonato. Pacientes con este tipo de Galactosemia no padecen de daños neurológicos ni hepáticos y su única manifestación clínica es la presencia de cataratas bilaterales (Mediavilla, 2018)

2.6.4.3. Galactosemia tipo III

Es causada por la deficiencia de la enzima UDP-galactosa-4-epimerasa (GALE), codificada en el cromosoma 1 locus 1p36, las principales mutaciones son V94M, N34S y L183P. En este tipo de Galactosemia la UDP-galactosa no se convierte en UDP-glucosa, como consecuencia una acumulación de UDP-galactosa y galactosa-1-fosfato (Mediavilla, 2018).

2.6.5. Diagnóstico

2.6.5.1. clínica

Los síntomas inician después de haber ingerido leche materna o fórmula. El hígado es el órgano que más suele afectarse, pero también hay daños en las gónadas, mucosa intestinal, riñones, músculo esquelético, fibroblastos, leucocitos y glóbulos rojos. Comúnmente el neonato presenta pobre succión, mal crecimiento, vómitos, diarrea, letargia, hepatomegalia, ictericia y acidosis tubular renal (Godoy-Salgado et al., 2021).

Los pacientes sin dieta libre de galactosa, pueden evolucionar a insuficiencia hepática y renal, además sepsis por *Escherichia coli*, choque y finalmente la muerte. Aunque el paciente evite la galactosa en la dieta, es insuficiente para prevenir complicaciones cognitivas, sociales y reproductivas. La mayor parte de las muertes se atribuyen a sepsis por *Escherichia coli*, secundaria a la inhibición de la actividad bactericida de los leucocitos, por el consumo de galactosa (Godoy-Salgado et al., 2021).

El cerebro es uno de los principales órganos diana de la Galactosemia, muchos pacientes tienen el riesgo de presentar discapacidad intelectual como dificultad para hablar, el lenguaje, aprendizaje, comunicación social y síntomas psiquiátricos como depresión, ansiedad, trastornos obsesivo compulsivo y del espectro autista. El 80% de las mujeres con Galactosemia tienen insuficiencia ovárica, presentan concentraciones de FSH elevadas, y la LH, estradiol y hormona antimulleriana disminuidas. Los ovarios suelen ser pequeños y atrofiados e incluso indetectables. El galactitol se acumula y produce un engrosamiento del entramado fibrilar del cristalino, lo que por una serie de procesos lleva a la formación de cataratas (Godoy-Salgado et al., 2021).

En el hígado causa hepatomegalia y alteración de las enzimas hepáticas, con bilirrubinas altas con predominio de la directa e hipoalbuminemia. Por otro lado, las concentraciones elevadas de galactosa-1-fosfato inhibe el transporte de aminoácidos al riñón, lo que causa tubulopatía proximal, como resultado albuminuria, aminoaciduria y glucosuria (Godoy-Salgado et al., 2021).

2.6.5.2. Determinación bioquímica

Este tipo de determinación se realiza mediante la cuantificación de la galactosa y metabolitos de la galactosa. En algunos países se utiliza la reacción de azúcares reductores para la identificación de galactosuria, siendo inespecífica al existir glucosuria como consecuencia de daño tubular en las Galactosemias. La determinación más frecuente y utilizada por muchos laboratorios, es la cuantificación de galactosa total y/o galactosa 1-fosfato a través de programas de tamizaje neonatal mediante técnicas

fluorimétricas o espectrometría de masa de Tandem (Varela-Lema, Paz-Valiñas y Atienza, 2014).

El tamizaje neonatal, junto a la clínica y pruebas del laboratorio como: transaminasas, albúmina, electrolitos, bilirrubinas, glucosa, galactosa y cuantificación de la concentración de galactosa-1-fosfato; facilitan el diagnóstico (Godoy-Salgado et al., 2021).

2.6.5.3. Determinación Enzimática

Ante la sospecha y un resultado positivo del tamizaje neonatal de Galactosemia, se realiza la determinación de la enzima GALT en eritrocitos para la confirmación de diagnóstico (Varela-Lema et al., 2014).

2.6.5.4. Determinación Molecular

Es utilizada para diferenciar la galactosemia clásica de otras variantes del gen *GALT*; el análisis del gen permite ver sus variaciones genotípicas para ser de utilidad y orientar en la decisión del tratamiento más adecuado (Varela-Lema et al., 2014).

2.6.6. Tratamiento

Disminuir o eliminar el consumo de galactosa en la dieta ante la menor sospecha de esta patología, dado que si no se realiza el 75% de neonatos pueden morir. Esta dieta debe ser aplicada para toda la vida, diseñada y equilibrada a las necesidades del paciente. En un lactante la ingesta de galactosa se recomienda que no supere los 50 mg al día. Sin embargo, la cantidad de galactosa aportada en la dieta dependerá del tipo de Galactosemia y de la actividad enzimática. Para pacientes con Galactosemia es necesario la suplementación de micronutrientes tales como el calcio y vitamina D, siempre debe de ser por vía oral y su dosis dependerá de sus niveles en sangre y en orina respectivamente (Mediavilla, 2018).

CAPÍTULO III

3.1. Centro de Salud Primero de Julio

Es un centro de atención de salud, ubicado entre las zonas urbanas y rurales con una alta concentración poblacional que atiende una demanda de entre 5,000 y 20,000 habitantes con programas y acciones para la ayuda de las personas, familia y comunidades como La Florida, Chinautla, San Juan Sacatepéquez, San Pedro Sacatepéquez, entre otras.

3.2. Servicios brindados por la institución

- Atención de parto simple sin complicaciones.
- Consulta externa de pediatría.
- Consulta ginecológica.
- Control prenatal.
- Planificación familiar.
- Atención odontológica.
- Atención al adolescente, jóvenes, adultos y adultos mayor.
- Control de puerperio.
- Laboratorio nivel I
- Farmacia
- Clínica psicológica.
- Programa de esterilización quirúrgica masculina y femenina.
- Programas de tamizaje de VIH, Hepatitis B, Sífilis y Hepatitis C.

3.3. Protocolo de atención

- Realización de expediente clínico de admisión.
- Pre consulta: Peso, presión, temperatura, antecedentes.
- Consulta clínica.
- Post consulta: Lectura de recetas e indicaciones para laboratorios.
- Entrega de medicamentos y realización de laboratorios.

- Programación de citas.

3.4. Medidas preventivas para COVID 19

- Equipo de protección personal: Gorro, careta, mascarilla KN95, lentes y bata desechable
- Turnos rotativos para disminuir exposición
- Toma de temperatura
- Gel antibacterial
- Hisopados de rutina y prevención
- Pacientes positivos trasladados a las Instituciones correspondientes.
- Suspensión de personal con enfermedades degenerativas, embarazadas y de tercera edad.

En el área de maternidad se atiende un aproximado de 60 partos simples, sin complicaciones al mes. Las pacientes con partos simples se les realiza un control de puerperio e inmunización de neonatos con vacunas existentes; al egreso de los neonatos se programa cita para evaluación con el pediatra. Partos con complicaciones o cesáreas se trasladan en ambulancia al Hospital Roosevelt.

CAPÍTULO IV

4.1. Resultados

En este estudio se incluyeron 407 neonatos menores de un mes de vida, que fueron atendidos en la Maternidad y Consulta Externa del Centro de Salud Primero de Julio, con el objetivo de precisar la incidencia de enfermedades metabólicas congénitas determinadas mediante el tamizaje neonatal básico. En la Tabla 1, podemos encontrar que la población mayoritaria corresponde al sexo masculino 230 (56.51%) y en su minoría al sexo femenino 177 (43.49%).

Tabla 1. Clasificación por género de neonatos tamizados en el Centro de Salud Primero de Julio (N=407)

Género	Cantidad	Porcentaje
Femenino	177	43.49%
Masculino	230	56.51%
Indefinido	0	0%
Total	407	100%

Fuente: Datos experimentales

En las siguientes tablas encontraremos datos demográficos obtenidos mediante el llenado de la boleta de toma de muestra. En la Tabla 2, se presentan la media de los datos demográficos agrupados en nuestra investigación.

Tabla 2. Media de los datos demográficos (N=407)

Datos demográficos	Media
Semanas de gestación	39
Peso en Libras	6.70
Días de vida a la toma de muestra	6

Fuente: Datos experimentales

El total de semanas de gestación antes del parto son 40 semanas, siendo prematuros los menores de 35 semanas. En la tabla 3, se muestra la cantidad de semanas de gestación de neonatos, donde 136 (33.42%) nacieron a las 40 semanas ocupando la mayoría, de este 59 (43.38%) fueron de género femenino y 77 (56.62%) de género masculino. Únicamente 1 (0.25%) neonato fue prematuro y 9 se desconocía la semana de gestación debido a que no llevaron un control prenatal.

Tabla 3. Semanas de gestación

Semanas de Gestación	Todos los Pacientes	%
< 34	0	0%
34	1	0.25%
35	4	0.98%
36	14	3.44%
37	28	6.88%
38	68	16.71%
39	78	19.16%
40	136	33.42%
41	27	6.63%
42	40	9.83%
43	2	0.49%
No sabía la cantidad de semanas	9	2.21%
Total	407	100%

Fuente: Datos experimentales

Mediante la boleta de toma de muestra, se demostró que 363 (89.5%) neonatos pesaron más de 5.5 libras, ninguno peso menos de las 3.3 libras y 2 (0.5%) no sabían el peso al nacer como se muestra en la Tabla 4.

Tabla 4. Peso al nacer

Intervalos	Total	%
<3.3 libras	0	0 %
3.3-5.5 libras	42	10.3%
>5.5 libras	363	89.2%
No sabían el peso	2	0.5%
Total	407	100%

Fuente: Datos experimentales

En la Tabla 5, se describe que 20 muestras fueron tomadas durante las primeras 24 horas de vida (4.9%). Se realizó la toma de muestra a 179 (44.0%) neonatos de 24-48 horas de vida. Dentro del estudio se obtuvo que a 185 (45.4%) neonatos se les efectuó la toma de muestra posterior a 7 días de nacidos.

Tabla 5. Tiempo de vida a la toma de muestra

Intervalos de tiempo	Total	%
< 24 horas	20	4.9%
24-48 horas	179	44.0
48-72 horas	2	0.5
3-7 días	21	5.2
>7 días	185	45.4
Total	407	100

Fuente: Datos experimentales

En la Tabla 6, se muestran la media de los resultados obtenidos en el procesamiento de las pruebas incluidas en el tamizaje neonatal básico.

Tabla 6. Media de resultados obtenidos en los análisis.

Prueba	Media
Hormona Estimulante de la Tiroides (uUI/mL)	1.94
17-Hidroxiprogesterona (ng/mL)	5.14
Tripsinógeno Inmunorreactivo (ng/mL)	15.78
Galactosa (mg/dL)	2.08
Fenilalanina (mg/dL)	1.14

Fuente: Datos experimentales

En relación al diagnóstico de Hipotiroidismo Congénito, Hiperplasia Adrenal Congénita y Fibrosis Quística se utilizaron métodos inmunofluorométricos; Fenilcetonuria, método fluorescente ninhidrina y Galactosemia método fluorescente de galactosa oxidasa, por medio de estas metodologías se detectó 1 caso positivo y confirmado para Hipotiroidismo Congénito, siendo este de 0.24%, 1 caso positivo y confirmado para Galactosemia, siendo este de 0.24% y 1 caso positivo no confirmado para Fenilcetonuria, siendo este de 0.24% como se muestra en la Tabla 7.

Tabla 7. Incidencias

Pruebas	Pruebas realizadas	Pruebas positivas	Incidencia
TSH	407	1 (0.24%)	1:407
17-OH progesterona	407	0 (0%)	0:407
IRT	406	0 (0%)	0:406
Fenilalanina	407	0 (0%)	0 :407
Galactosa	407	1 (0.24%)	1:407

Fuente: Datos experimentales

El caso de Hipotiroidismo Congénito fue de un neonato de sexo femenino, con 40 semanas de gestación, pesando 6 libras 2 onzas al nacer, al cual se le realizó la confirmación del diagnóstico mediante TSH y T4 libre séricas. El caso de fenilcetonuria fue de un neonato de sexo femenino, con 40 semanas de gestación, pesando 6 libras 7 onzas al nacer, sin embargo no se pudo confirmar el diagnóstico debido a que la paciente no se presentó a la prueba de confirmación y el caso de galactosemia fue de un neonato de sexo masculino, con 38 semanas de gestación, pesando 6 libras 15 onzas al nacer, que presentó un cuadro clínico de vómitos, diarrea y malestar general, al cual se le realizo

la cuantificación de galactosa-1-fosfato, galactosa-1-fosfato-uridil-transferasa y galactosa total en suero como prueba confirmatoria.

4.2 Discusión de resultados

En la presente investigación se proporciona la tasa incidencia de Enfermedades Metabólicas Congénitas determinadas mediante el tamizaje neonatal básico, en neonatos del Centro de Salud Primero de Julio, en el cual se expuso una incidencia mayor de Hipotiroidismo Congénito y Galactosemia que la presentada en Latinoamérica.

En el estudio se tamizaron a 407 neonatos para Enfermedades Metabólicas Congénitas, durante el periodo de enero a julio del año 2022. Para la realización del tamizaje neonatal básico, se utilizó muestras de sangre obtenidas del talón, aplicándola en papel filtro para su procesamiento.

Para la determinación de TSH, 17-OH-progesterona e IRT se utilizaron métodos inmunofluorométricos; para la determinación de fenilalanina se utilizó el método fluorescente de ninhidrina y para Galactosemia, el método fluorescente de galactosa oxidasa. procesadas con el Lector VICTOR 2D 1420 Multilabel Counter.

La incidencia fue calculada con los siguientes datos: número de casos nuevos (1 con Hipotiroidismo Congénito, 1 con Galactosemia) dividido entre la población de riesgo (Neonatos tamizados del Centro de Salud Primero de Julio) dando como resultado una incidencia de hipotiroidismo congénito de 1:407 neonatos y galactosemia de 1:407 neonatos, contradiciendo la hipótesis de investigación la cual indicaba que la incidencia de Hipotiroidismo Congénito es de 1:800 y de Galactosemia de 1:42,264.

Dentro de los 407 neonatos se determinó 1 caso de Hipotiroidismo Congénito (0.24%) como se muestra en la Tabla 7. Grob y Martínez-Aguayo (2012), en su estudio realizado en Chile, presenta una incidencia de 1:3,163; siendo las muestras recolectadas a los 12.5 ± 6.9 días de nacidos, con un valor promedio de TSH de 2.18 ± 0.3 uUI/mL, tomando

como punto de corte 15 uUI/mL. La toma de muestra del presente estudio en su mayoría se realizó en neonatos mayores de 7 días de nacidos (Tabla 5).

La media del valor de TSH fue de 1.94 uUI/mL (Tabla 6), y el punto de corte utilizado fue 12.4 uUI/mL. Los valores del punto de corte para la determinación y media obtenida de TSH, son similares a los del estudio realizado por Grob y Martínez-Aguayo (2012), sin embargo, la incidencia de los neonatos del Centro de Salud Primero de Julio es mayor a la de Chile y la mencionada a nivel global. Aumentando la importancia de la realización del Tamizaje Neonatal en esta institución, ya que la literatura señala que el Hipotiroidismo Congénito es la causa de discapacidad cognitiva más frecuente en pediatría.

La Galactosemia es una enfermedad autosómica recesiva que se caracteriza por la deficiencia de enzimas. Se utilizó el método fluorescente de galactosa oxidasa para la determinación de Galactosa total, obteniendo 1 caso positivo de Galactosemia (0.24%) como se muestra en la Tabla 7, utilizando un punto de corte de 10 mg/dL; la Media obtenida de Galactosa total fue de 2.08 mg/dL.

López-Uriarte et al., (2021) menciona una incidencia del Estado de Nuevo León, México de 1:42,264 mostrando que en el presente estudio se obtuvo una mayor incidencia de 1:407. Los casos positivos en Nuevo León, México fueron determinados mediante tamizaje neonatal, utilizando un método de fluorescencia con el fluorómetro VICTOR 2D PerkinElmer, midiendo la galactosa total y utilizando como punto de corte 10 mg/dL, al igual que el estudio presentado. Con este resultado podemos decir que la hipótesis es falsa, aun siendo un país latinoamericano, este Error Innato del Metabolismo muestra una incidencia elevada, a pesar que es comúnmente determinada en la raza caucásica. Godoy-Salgado et al., (2021) menciona una incidencia mayor en nómadas irlandeses de 1:450 similar a la obtenida en el estudio.

Se detectó 1 caso presuntamente positivo de Fenilcetonuria. El diagnóstico no fue confirmado, debido a que no se presentó a la cita para la realización del control y su posterior confirmación. La incidencia del estudio realizado por Vela-Amieva (2018) es de

1 por cada 27,546 neonatos, los cuales son datos similares a los mencionados por Zarabia (2022) que reporta una incidencia mundial de 1:23,930. De haberse confirmado, se hubiera obtenido una mayor incidencia que los estudios de Vela-Amieva y Zarabia. Mostrando que la incidencia entre los países latinoamericanos puede ser variable, probablemente, se deba a los factores genéticos de la población y la migración de diferentes países. Según Zarabia (2022) un factor que aumenta la incidencia de la PKU es la gran cantidad de matrimonios consanguíneos que se dan en algunos lugares.

En el estudio no se determinó ningún caso de Hiperplasia Adrenal Congénita y Fibrosis Quística. Pero muestra incidencias mayores de Hipotiroidismo Congénito y Galactosemia que los estudios mencionados, puede deberse a la heterogeneidad de la población estudiada y el tamaño de muestra obtenida durante el periodo de tiempo.

Las principales limitaciones de este estudio es la desinformación que se tiene sobre el tamizaje neonatal y su gran impacto al ser detectados y tratados precozmente. Otra limitación que se encuentra es la falta de profesionales de la salud capacitados y con vocación para la realización de estas pruebas.

Por medio de los resultados obtenidos en esta investigación se demuestra que en centros de salud de todo el país que brindan servicios de atención a neonatos, se pueden diagnosticar enfermedades metabólicas congénitas que pasan desapercibidas. Esto demuestra la importancia de la realización del tamizaje neonatal, se espera que con la investigación se pueda motivar a implementar el tamizaje neonatal en otros centros de salud en todo el país que presten servicios a neonatos. Con esta implementación se podría investigar la incidencia de estas enfermedades abarcando una mayor población. Además, se podría agregar factores de riesgo como: raza, nutricionales, hereditarios y durante el embarazo.

4.3 Conclusiones

- Se determinaron 2 casos de enfermedades metabólicas congénitas y 1 posible caso no confirmado, mediante el tamizaje neonatal básico en el Centro de Salud Primero de Julio.
- La incidencia de Hipotiroidismo Congénito en el Centro de Salud Primero de Julio encontrada en este estudio es de 1:407.
- En este estudio se obtuvo un presunto caso positivo de fenilcetonuria, el cual no pudo confirmarse para poder ser tomado en cuenta dentro de la determinación de la incidencia en esta investigación.
- La incidencia de la Galactosemia en el Centro de Salud Primero de julio encontrada en este estudio es de 1:407.
- No se detectó ningún caso positivo de Fibrosis Quística e Hiperplasia Adrenal Congénita mediante el tamizaje neonatal.
- En el estudio se observó un predominio del 56.51% de neonatos de sexo masculino.
- En el estudio se obtuvo una media en peso de 6 libras con 7 onzas.
- La media de semanas de gestación es de 39 semanas.

4.4 Recomendaciones

- Realizar un estudio con una muestra más amplia del sector para hacer una caracterización más significativa.
- educar a las madres que asisten a los centros de salud por su control prenatal sobre la importancia de la realización del tamizaje neonatal.
- continuar con la realización de toma de muestra del tamizaje neonatal en el centro de salud para el aumento del alcance.
- Ampliar el programa de tamizaje neonatal alcanzando centros de salud o hospitales públicos de otros departamentos.
- Adquirir o capacitar personal para la realización de toma de muestra del tamizaje neonatal en los centros de salud.

4.4 Anexos

Anexo 1. Boleta de recolección de muestra

BOLETA DE RECOLECCIÓN DE MUESTRA
 Programa de Tamizaje Neonatal
 Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social
 República de Guatemala

SN: **0035567**

0708231570
TAMIZAJE NEONATAL

EXPEDIENTE

**EDAD DE TOMA DE MUESTRA
 3 A 28 DÍAS DE NACIDO**

Fecha de nacimiento: D ____ M ____ A
 Hora de nacimiento: _____
 Semanas de gestación: _____
 Fecha de toma de muestra: D ____ M ____ A

Sexo: M
 F
 I

Parto: Normal
 Cesárea

Peso: Lbs. _____
 Oz. _____

Alimentación:
 Materna
 Artificial
 Parenteral

Ha sido transfundido(a):
 Si No

Fecha: _____
 lico meconial: Si No
 Teléfonos: _____

Dirección exacta: _____
 Nombre de la madre: _____
 Edad: _____
 Institución que toma la muestra: _____

Pruebas solicitadas
 Espacio exclusivo de la institución

Prueba	Resultado
TSH	
17OHp	
IRT	
GALT	
PKU	
Var. Hb	
Otras:	

Prueba	Enfermedades
TSH	Hipotiroidismo congénito
17OHp	Hiperplasia adrenal congénita
IRT	Fenilcetonuria
GALT	Galactosemia
PKU	Fenilcetonuria
Var. Hb	Hemoglobinopatías

LOT: 7250422/M211

9037M

Fuente: Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social (MSPAS)/Laboratorio de Endocrinología y Especialidades - Hospital Roosevelt

Anexo 2. Consentimiento informado

Consentimiento Informado Programa de Tamizaje Neonatal

Buen día, por parte del Laboratorio de Endocrinología y Especialidades solicitamos su consentimiento para la realización voluntaria del Tamizaje Neonatal, el cual consta de:

1. Recolección de datos de la madre y del recién nacido.
2. Toma de muestra de sangre en el talón del recién nacido.

El Tamizaje Neonatal es un conjunto de pruebas que se realiza a los recién nacidos de 3 a 28 días de vida, aparentemente sanos en busca de enfermedades que con el tiempo puede ocasionar daños graves e irreversibles.

Si usted autoriza que su hijo se realice el Tamizaje Neonatal, conocerá si padece de alguna enfermedad metabólica.

Estas pruebas no conllevan ningún riesgo; no obstante, usted es libre de no autorizarlas. No tiene ningún costo y no se le dará ninguna compensación económica por participar. Los resultados se le entregarán de manera personal. Estos datos recolectados pueden ser publicados con fines epidemiológicos, resguardando la identidad de su hijo.

Si usted tiene alguna pregunta, queja o denuncia puede contactarse al Laboratorio de Endocrinología y Especialidades (Hospital Roosevelt), Teléfono: 23217400, Extensión: 2611.

ACEPTACIÓN:

Por este medio hago constar que fui informada sobre el tamizaje neonatal que realiza el Laboratorio de Endocrinología y Especialidades y aclaré mis dudas respecto a las pruebas. Se me indicó que la participación es voluntaria, que los exámenes no tendrán ningún costo y los resultados me los proporcionarán personalmente. De igual manera se me informó que los datos recolectados pueden ser publicados con fines epidemiológicos, resguardando la identidad de mi hijo.

Por lo tanto:

Yo _____

Con DPI _____ autorizo que mi hijo o hija de _____ días, participe en el estudio y se le tome una muestra de sangre.

Firma: _____ Teléfono: _____

Fecha: _____ Otros teléfonos: _____

Fuente: Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social (MSPAS)/Laboratorio de Endocrinología y Especialidades - Hospital Roosevelt

4.5 Bibliografía

- Andrade, A. y Pizarro, M. (2022). Medicina de precisión en Fibrosis Quística. *Revista Médica Clínica Las Condes*. 33(1), 44-50. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2021.12.003>.
- Álvarez, E., Orozco, D., Bautista, D., Argueta, B. y Fluvia, S. (2014) *Implementación de tamizaje neonatal para Fenilcetonuria en Guatemala*. (Tesis de pregrado). Universidad de San Carlos de Guatemala, Guatemala.
- Amadita Laboratorio Clínico (2022). Tamizaje Neonatal prueba de talón. Recuperado de: <https://amadita.com/tamizajeneonatal/wp-content/uploads/2022/09/Tamizaje-Instructivo-Padres-Descargable-Web-Septiembre-22.pdf>
- Ares, S., Rodriguez, A., Alija, M., Casano, P., Chueca, MJ. y Grau, G., et al. (2019). Hipotiroidismo y bocio. Protocolo diagnóstico terapéutico pediátrico de la Sociedad Española de Endocrinología pediátrica, 1, 183-203. Recuperado de: https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/12_hipotiroidismo.pdf
- Barba, J. R. (2004). Tamiz Neonatal: Una estrategia en la medicina preventiva. *Revista Mexicana de Patología Clínica*. 51(3),130-144.
- Benítez, A. (2013). Test de sudor. *Actas de Pediatría Continuada*. 11(5), 291-294.
- Bermúdez, A., Robayo, D., González, N. y Moreno, A. (2021). Tamizaje neonatal y enfermedades raras. Del test de Guthrie a la espectrometría de masas. *Revista Pediatría*. 54(1), 28-35. Doi: <https://doi.org/10.14295/rp.v54i1.173>.
- Brandan, N., Llanos, I., Horak, F., Tannauri, H. y Rodríguez, A. (2014). Hormonas Tiroideas. URL: <https://docplayer.es/45631189-Hormonas-tiroideas-universidad-nacional-del-nordeste-facultad-de-medicina-catedra-de-bioquimica.html>.

- Bravo, M., Cabrera, M., Carchi, M. (2015). *Conocimiento sobre el programa del tamizaje metabólico neonatal en las madres que acuden a consulta externa del hospital "Vicente Corral Moscoso". Cuenca 2014* (tesis de pregrado). Universidad de Cuenca, Ecuador.
- Casillas, M. (2016). Fibrosis Quística: Fisiopatología, diagnóstico y tratamiento. Curso taller de Tamiz Metabólico y Tamiz Auditivo. Congreso llevado a cabo en el marco de inauguración, introducción y homenaje al Dr. Juan Alpizar Toledo en México.
- Castilla, M.F. (2015). Hipotiroidismo Congénito. *Boletín Médico del Hospital Infantil de México*. 72(2), 140-148. Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmhmx.2015.05.001>.
- Fardella, C. (2001). Hiperplasia suprarrenal congénita. *Revista chilena de pediatría*. 72(5), 408-415. Doi: <https://dx.doi.org/10.4067/S0370-41062001000500003>.
- Gartner, S., Mondéjar-López, P. y Asensio, O. (2019). Protocolo de seguimiento de pacientes con Fibrosis Quística diagnosticados por cribado neonatal. *Anales de pediatría*. 90(4), 251 e1-e10. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2018.11.009>.
- Guerrero, J. (2017). Para entender la acción del cortisol en inflamación aguda: una mirada desde la glándula suprarrenal hasta la célula blanco. *Revista médica de Chile*. 145(2), 230-239. <https://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872017000200011>.
- Godoy-Salgado, C., Sabillón-Mendoza, A., Zárate-Mondragón, F., Toro-Monjaraz, E., Cadena-León, J., Ignorosa-Arellano, K., Loredó-Mayer, A., Cervantes-Bustamante, R. y Ramírez-Mayans, J. (2021). Galactosemia: revisión de la bibliografía. *Acta Pediátrica de México*. 42(1), 27-43.

- González, Y. (2016). *Cribado neonatal de hiperplasia suprarrenal congénita debida al déficit de 21-hidroxilasa: optimización, experiencia y factores perinatales influyentes* (Tesis doctoral). Universidad de Zaragoza, España.
- Grob, F. y Martínez-Aguayo, A. (2012). Hipotiroidismo Congénito: un diagnóstico que no debemos olvidar. *Revista chilena pediátrica*. 83(5), 482-491.
- Guatemala. Congreso de la República. Ley de protección integral de la niñez y adolescencia Decreto No 27-2003. Guatemala: UNICEF; 2003
- Guerra-Morrillo, M., Rabasco-Álvarez, A. y González-Rodríguez, M. (2020). Fibrosis Quística: tratamiento actual y avances con la nanotecnología. *Ars Pharmaceutica*. 61(2), 81-96.
- Gutarra, M. (Autor).(2022). Hiperplasia Adrenal Congénita [video]. De <https://repositorio.essalud.gob.pe/handle/20.500.12959/3022?show=full>.
- Hinojosa-Trejo, M., Arguinzoniz-Valenzuela, S., Herrera-Pérez, L., Caamal-Parra, G., Ibarra-González, I., Vela-Amieva, M., Bolaños-Cordova, L., González-Baqué, I. y García-Flores, E. (2018). Aspectos relevantes del tamiz neonatal para Hiperplasia Suprarrenal Congénita. *Acta pediátrica Mexicana*. 1(39), 14-24.
- Ibarra-González, I., Gutiérrez-Morales, G., Vela-Amieva, M., Castillo-Mogel, J., Herrera-Pérez, L., Caamal-Parra, G., Herrera-Maldonado, N. y García-Flores, E. (2018). Retos y oportunidades en la implementación del tamiz neonatal para Fibrosis Quística. *Acta Pediátrica Mexicana*. Suplemento 1(39), 35s-46s. Recuperado de <https://ojs.actapediatrica.org.mx/index.php/APM/article/view/1720>.
- Labarta, J., de Arriba, A. y Ferrer, M. (2019). Hiperplasia suprarrenal congénita. Protocolo de diagnóstico terapéutico pediátrico. 1, 141-156.

Linthorst, G. & Kemp, S. (2019). The adrenal gland. ALD info. Recuperado de:
<https://adrenoleukodystrophy.info/treatment-options/the-adrenal-gland>.

López-Uriarte, G., Ortiz-Figueroa, A., Clavo-Anguiano, G., Sánchez-Peña, A., Torres-Sepúlveda, M., Lugo-Trampe, J. y Martínez-de-Villareal, L. (2021). Mayor frecuencia de variantes genéticas en el gen de la galactocinasa en una serie de casos del norte de México con Galactosemia. *Revista Mexicana de Pediatría*. 88(4), 143-148. Doi: <https://dx.doi.org/10.35366/102778>.

López, R., Castiñeiras, D. y Rocha, H. (2021). Cribado neonatal del Hipotiroidismo congénito. *Revista Española de Salud Pública*. 95, 1-14.

Llull, C., Fonseca, M., García, I., Yanes, J., Tió, D. & León, Y. (2020). Characterization of patients with Cystic Fibrosis in Multidisciplinary consultation. *Revista Finlay*. 10(1), 33-40. Recuperado de
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2221-24342020000100033&lng=es&tlng=es.

Martín-Almendra, M.A. (2016). Estructura y función de la glándula tiroides. *Revista de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello*. 7(2), 7-16. Doi: <http://dx.doi.org/10.14201/orl2016s2.14724>.

Mediavilla, N. (2018). *Estudio y tratamiento de la Galactosemia* (Tesis de pregrado). Universidad de Valladolid, España.

Mejía, Y., Meza, M., Briceño, Y., Guillen, M. y Paoli, M. (2014). Manejo de la hiperplasia suprarrenal congénita. *Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo*. 12(1), 41-51. Recuperado de

https://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1690-31102014000100006.

Morales, P. (2002). *Perfil clínico y sobrevida de niños mexicanos con Fibrosis Quística en términos de diagnóstico temprano y tardío* (Tesis de post grado). Universidad Autónoma de México, México D.F., México.

Rivera-Hernández, A., Huerta-Martínez, H., Centeno-Navarrete, Y. y Zurita-Cruz, T. (2018). Actualización en Hipotiroidismo Congénito: etiología, cuadro clínico, diagnóstico y tratamiento. Segunda parte. *Revista Mexicana de Pediatría*. 85(1), 34-40. Recuperado de: <https://www.medigraphic.com/pdfs/pediat/sp-2018/sp181h.pdf>.

Rose, N.M. y Dolan, S. M. (2012). El Tamizaje Neonatal y el Obstetra. *Obstetrics & Gynecology*. 120:908-17. doi: <http://10.1097/AOG.0b013e31826b2f03>.

Sánchez, C., Cisneros, A., Paredes, R. & Cueva, A. (2022). Current trends in congenital adrenal hyperplasia, a review of the literature. *Journal of American Health*. 5(2), 1-10.

Santiago-Peña, L.F. (2020). Fisiología de la glándula tiroides, disfunción y parámetros funcionales de laboratorio en patología de tiroides. *Revista de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello*. 11(3), 253-254. Doi: <https://doi.org/10.14201/orl.21514>

Varela-Lema, L., Paz-Valiñas, L. y Merino, G. (2014). Cribado neonatal de la Galactosemia Clásica. Revisión sistemática. Red española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del SNS. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia. Informe de evaluación de tecnologías sanitarias

Recuperado de: https://www.sergas.es/docs/Avalia-t/avalia_t201308CribadoNeonatalGalactosemia.pdf.

Vela-Amieva, B., Ibarra-González, I., Herrera-Pérez, L., Caamal-Parra, G., Belmont-Martínez, L. y García-Flores, E. (2018). Epidemiología de la fenilcetonuria obtenida mediante tamiz neonatal. *Acta Pediátrica de México*. S1(39), 25s-34s.

Vélez, G., Fung, L., García, F. y Campos, M. (2016). Hiperplasia Suprarrenal Congénita y Mielolipoma: a propósito de un caso. *Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo*. 14(2), 144-149. Recuperado de <https://ve.scielo.org/pdf/rvdem/v14n2/art07.pdf>.

Zarabia, D. (2022). *Fenilcetonuria: una actualización de la teoría* (Tesis de pregrado). Universidad Técnica de Ambato, Ecuador.