

MÉXICO 2010

Bicentenario Independencia
Centenario Revolución

GOBIERNO
FEDERAL



SALUD



Tamiz Neonatal
Detección, Diagnóstico,
Tratamiento y Seguimiento
de los Errores Innatos del
Metabolismo

Lineamiento Técnico

Centro Nacional de Equidad
de Género y Salud Reproductiva



Vivir Mejor

**TAMIZ NEONATAL
DETECCIÓN, DIAGNÓSTICO,
TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO
DE LOS ERRORES INNATOS DEL
METABOLISMO**

Lineamiento Técnico

Tamiz Neonatal
Detección, Diagnóstico, Tratamiento y Seguimiento
de los Errores Innatos del Metabolismo

Lineamiento Técnico

Impreso y hecho en México

Impreso en offset por DataColor Impresores

5,000 ejemplares

Primera edición julio 2010

Derechos Reservados

© 2010 Secretaría de Salud
Centro Nacional de Equidad de Género y Salud Reproductiva
Homero No. 213, 7^o piso
Col. Chapultepec Morales
Delegación Miguel Hidalgo
C. P. 11570 México, D. F.

Se permite la reproducción total o parcial de este documento citando la fuente.

www.generoy saludreproductiva.salud.gob.mx

DIRECTORIO

SECRETARÍA DE SALUD

DR. JOSÉ ANGEL CÓRDOVA VILLALOBOS

Secretario de Salud

DR. MAURICIO HERNÁNDEZ ÁVILA

Subsecretario de Prevención y Promoción de la Salud

DRA. MAKI ESTHER ORTIZ DOMÍNGUEZ

Subsecretaria de Innovación y Calidad

LIC. LAURA MARTÍNEZ AMPUDIA

Subsecretaria de Administración y Finanzas

DR. JULIO SOTELO MORALES

Comisionado de Institutos Nacionales de Salud
y Hospitales de Alta Especialidad

C.P. TOMÁS LIMÓN LEPE

Titular del Órgano Interno de Control

LIC. BERNARDO FERNÁNDEZ DEL CASTILLO SÁNCHEZ

Director General de Asuntos Jurídicos

LIC. CARLOS OLMOS TOMASINI

Director General de Comunicación Social

DRA. PATRICIA URIBE ZÚÑIGA

Directora General del Centro Nacional de Equidad de Género
y Salud Reproductiva

Centro Nacional de Equidad de Género y Salud Reproductiva

DRA. PATRICIA URIBE ZÚÑIGA

Directora General

DRA. PRUDENCIA CERÓN MIRELES

Directora General Adjunta de Salud Reproductiva

DRA. AURORA DEL RÍO ZOLEZZI

Directora General Adjunta de Equidad de Género

DR. LUIS ALBERTO VILLANUEVA EGAN

Director General Adjunto de Salud Materna y Perinatal

Dirección General Adjunta de Salud Materna y Perinatal

LIC. PATRICIA VELOZ AVILA

Directora de Desarrollo Comunitario

DR. FRANCISCO JAVIER POSADAS ROBLEDO

Director de Salud Materna y Perinatal

DRA. MYRIAM ASTORGA CASTAÑEDA

Subdirectora de Atención del Recién Nacido y Prevención de la Discapacidad

DR. EDUARDO MORALES ANDRADE

Subdirector de Atención Materna

DR. GUSTAVO A. VON SCHMELING GAN

Subdirector de Monitoreo y Seguimiento

Subdirección de Redes sociales

Departamento de Prevención de Defectos al Nacimiento

Grupo Técnico

SECRETARÍA DE SALUD

Centro Nacional de Equidad de Género y Salud Reproductiva

Dra. Liliana Martínez Peñafiel

Dra. Luz Elena Cauich Alarcón

Dra. Margarita Gabriela Domínguez Silva

Dra. María del Carmen Esquivel Pineda

Dra. Erika Paola García Flores
Quim. Ma. Eugenia Peña Hernández
Dra. Myriam Astorga Castañeda
Dra. Adelina González Ramírez
Dra. Fabiola López Olivan
Lic. Rogelio González Ramos

CENTRO NACIONAL PARA LA SALUD DE LA INFANCIA Y LA ADOLESCENCIA

Dra. Ana Celia García Zúñiga
Dr. Arturo Flores Cuevas

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA INP

Dr. Raúl Calzada León
Dra. Sandra A. Nieto Martínez
M. en C. Irma Zazil Olivares Sandoval
Lic. en Nutr. Sara Guillén López
Dra. Ariadna Estela González Del Ángel
Dra. Victoria del Castillo Ruiz
Dra. Leticia Belmont Martínez
Dra. Susana Monroy Santoyo
Dr. José Francisco Cadena León

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO "DR. FEDERICO GÓMEZ"

Lic. en Nutr. Betzabé Salgado Arroyo
Dra. Ma.Teresa Murguía Peniche
Dra. Dina Villanueva García
Dra. Solange Heller Rouassant
Dra. Nallely Garibay Nieto
Psic. José Antonio Páez

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA "DR. ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES"

Dra. Martha Lucia Granados Cepeda
Dra. Patricia Grether González
Dr. Alejandro Martínez Juárez

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO

Dra. Gloria E. Queipo García
Dr. Rubén Avilés Cobian
Dr. Lino Eduardo Cardiel Marmolejo
Dr. Nelson R. Coiscou Domínguez

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL IMSS

Dra. Judith Gutiérrez Aguilar

HOSPITAL DE PEDIATRÍA CMN SIGLO XXI

Dra. Elisa Nishimura Meguro

CLÍNICA DE ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO CMN SIGLO XXI

Dra. Elba Elisa Delgado González
Dr. Alonso Gómez Negrete

UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD "LA RAZA"

Dra. Eugenia Dolores Ruiz Cruz
Dra. Ma. del Rosario Velasco Lavín
Dra. Irma Bucio Delgado
Dr. Héctor Manuel Cárdenas Tirado
Dr. Jaime Ruiz Chávez
Dr. Miguel Arturo Márquez González

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES PARA LOS TRABAJADORES DEL ESTADO ISSSTE

CMN 20 DE NOVIEMBRE

Dra. Eduardo Augusto Ordóñez Gutiérrez
Dra. Evangelina Valdéz Guerrero
Dra. Alicia Elizabeth Robledo Galván
Dr. Juvenal Gutiérrez Moctezuma

HOSP. REGIONAL LIC. A. LÓPEZ MATEOS

Dr. Jorge Arabi Salas

SECRETARÍA DE MARINA

HOSPITAL GENERAL NAVAL DE ALTA ESPECIALIDAD

Dra. Gabriela González Fonseca

SECRETARÍA DE LA DEFENSA NACIONAL SEDENA

CLÍNICA DE ESPECIALIDADES DE LA MUJER

Dr. Felipe de Jesús González González
Dr. Mario A. Miguel Gómez
Dr. Rubén Rivas Ángeles

PETRÓLEOS MEXICANOS PEMEX

HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD

Dra. Juana Inés Navarrete Martínez
Dra. Ana E. Limón Rojas
Dr. Octavio E. Orihuela Chávez

HOSPITAL CENTRAL NORTE

Dra. Diana Zúñiga Cendejas
Dra. Mercedes Erika Rendón Castro
Dr. Lorenzo Fuentes Trejo
Dr. Jorge Escorcía Domínguez

ASOCIACIÓN PRO LACTANCIA MATERNA A. C.

Dra. Aurora Martínez González

ACADEMIA MEXICANA DE PEDIATRÍA

Dra. Sonlange Heller Rouassant

SOCIEDAD MEXICANA DE ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO Y TAMIZ NEONATAL

Dra. Marcela Vela Amieva

SOCIEDAD MEXICANA DE PEDIATRÍA

M. en C. Julio César Ballesteros del Olmo
Dra. Justina Sosa Maldonado

CONSEJO MEXICANO DE GENÉTICA

Dra. Dora Gilda Mayén Molina

INSTITUTO DE INVESTIGACIONES BIOMÉDICAS, UNAM

Dr. Antonio Velázquez Arellano
Q.F.B. Martha Elva Pérez Andrade

SAN LUIS POTOSÍ

HOSPITAL GENERAL DE SOLEDAD, S.L.P.

Dra. Perla Leticia Ochoa Guajardo

Coordinación editorial

Lic. Patricia Veloz Avila

Corrección de estilo

Lic. Olga Contreras Lázaro
Lic. Dora Evelia Martín Jiménez

Diseño gráfico y editorial

Lic. Leticia Osorio
Lic. Martha Isabel Sánchez Hernández

ÍNDICE

1. EL TAMIZ NEONATAL COMO HERRAMIENTA PARA LA DETECCIÓN	11
▶ Técnica de toma de muestra	12
▶ Evaluación y selección de muestras	14
▶ Aseguramiento de la calidad	14
2. DETECCIÓN Y TRATAMIENTO OPORTUNO E INTEGRAL DEL HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO (HC)	16
▶ Definición y aspectos generales	16
▶ Objetivos	17
▶ Epidemiología	17
▶ Fisiopatología	18
▶ Diagnóstico	19
▶ Diagnóstico diferencial entre hipotiroidismo congénito transitorio y permanente	21
▶ Tratamiento	21
▶ Seguimiento	23
▶ Anexos	25
▶ Bibliografía	27
3. DETECCIÓN, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO INTEGRAL DE LA HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA (HSC)	29
▶ Objetivos	30
▶ Epidemiología	30
▶ Fisiopatología	31
▶ Diagnóstico	32
▶ Diagnóstico prenatal	35
▶ Intervención psicosocial del personal de salud ante el paciente con HSC y sus padres	35
▶ Prueba de tamiz para HSC	36
▶ Tratamiento	37
▶ Anexos	42
▶ Bibliografía	46

4. DETECCIÓN, DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO DE LA GALACTOSEMIA CLÁSICA	47
▶ Definición y aspectos generales	47
▶ Antecedentes históricos	47
▶ Objetivos	48
▶ Epidemiología	48
▶ Detección oportuna	49
▶ Fisiopatología	49
▶ Diagnóstico	52
▶ Tratamiento	55
▶ Seguimiento	57
▶ Anexos	58
▶ Bibliografía	61
5. DETECCIÓN, DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO DE LAS HIPERFENILALANINEMIAS	63
▶ Definición y aspectos generales	63
▶ Antecedentes históricos	64
▶ Objetivos	65
▶ Epidemiología	66
▶ Fisiopatología	66
▶ Detección oportuna	68
▶ Diagnóstico	68
▶ Tratamiento	70
▶ Seguimiento	77
▶ Bibliografía	81
6. LACTANCIA MATERNA Y ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO (EIM)	83
7. NOTIFICACIÓN Y REGISTRO DE CASOS	86
8. SEGUIMIENTO Y CONTROL	88
9. EVALUACIÓN	90
10. MEDICIÓN DEL IMPACTO-INDICADORES	91
11. DEFINICIONES OPERACIONALES	92
12. GLOSARIO DE TÉRMINOS Y ABREVIATURAS	94

PRESENTACIÓN

La prevención de la discapacidad causada por errores innatos del metabolismo mediante el tamiz neonatal se debe aplicar a todos los niños y niñas que nazcan en territorio mexicano, en cumplimiento a lo establecido en la Norma Oficial Mexicana NOM-007-SSA2-1993 “Atención a la Mujer durante el Embarazo, Parto y Puerperio y del Recién Nacido. Criterios y Procedimientos para la Prestación del Servicio” y de la Norma Oficial Mexicana NOM-034-SSA2-2002 “Para la Prevención y Control de los Defectos al Nacimiento”.

Este Lineamiento Técnico para la Detección, Diagnóstico, Tratamiento y Seguimiento de los Errores Innatos del Metabolismo, es un documento que unifica criterios de un grupo sectorial de expertos y multidisciplinario para utilizarse como una guía básica en el abordaje diagnóstico – terapéutico y el seguimiento de los casos.

El personal para la atención de la salud deberá observar las recomendaciones aquí propuestas, haciendo énfasis primordialmente en la calidad y calidez del servicio.

De esta forma se convierte en una herramienta de gran utilidad para la atención integral de los niños y las niñas con errores innatos del metabolismo, en las diferentes unidades del Sistema Nacional de Salud de nuestro país.

El impacto tangible con esta intervención se espera en la eliminación de los costos multifactoriales de la discapacidad y los gastos que genera en las familias y en los servicios de salud los conceptos por estancia hospitalaria, atención de las secuelas y la rehabilitación; coadyuvando también de forma directa en la disminución de la morbilidad y la mortalidad neonatal de nuestro país.

El anhelo de quienes colaboraron en la elaboración de éste lineamiento es contribuir a la disminución de las graves consecuencias de la discapacidad secundaria a errores innatos del metabolismo, que redundará en mejores condiciones de vida de los niños y niñas mexicanos, de sus familias y de la comunidad.

1. EL TAMIZ NEONATAL COMO HERRAMIENTA PARA LA DETECCIÓN

En medicina tamiz significa “colar” o “filtrar en una población con el objeto de separar o distinguir a los individuos que presentan alguna característica distinta a los demás. El tamiz neonatal es un estudio que “entresaca” o “separa” a niños y niñas que nacen con alteraciones del metabolismo que los hace distintos a los demás, para tratarlos oportunamente a fin de evitar las consecuencias que traería al no tratarlos a tiempo que entre otras puede ser retraso mental o la muerte. El objetivo del tamiz neonatal es detectar la existencia de una enfermedad o deficiencia congénita, antes de que ésta se manifieste, para instalar o iniciar el tratamiento adecuado que evite sus consecuencias. Los programas de tamiz neonatal, también conocidos como detección, tria, pesquisa, cribado, selección o escrutinio neonatal (screening en inglés), deben ser aplicados a todos/as los/as recién nacidos/as, para poder encontrar a los/as afectados/as. No es un procedimiento diagnóstico, ya que los sujetos con resultados sospechosos deben someterse a una prueba diagnóstica confirmatoria.

Actualmente se lleva a cabo en todos los países, mediante el análisis de gotas de sangre recolectadas en papel filtro específico, que se conoce como "tarjeta de Guthrie", en honor a su inventor el doctor Robert Guthrie quien también creó un método rápido para la detección neonatal de fenilcetonuria, además de ser el pionero de los programas de tamiz en todo el mundo.

Los primeros programas de tamiz neonatal estaban dirigidos a la detección oportuna de la fenilcetonuria, a partir de la década 70's son numerosas investigaciones en este campo que han originado el desarrollo de varias metodologías para la detección de otras enfermedades, entre las que se encuentra el hipotiroidismo congénito. ^{4,5,6}

El tamiz neonatal es una herramienta muy valiosa de la medicina preventiva, mediante el análisis de diversas sustancias en gotas de sangre recolectadas en papel filtro específico, se pueden detectar oportunamente desde una enfermedad, como fenilcetonuria o hipotiroidismo congénito hasta cerca de medio centenar de enfermedades como hiperplasia suprarrenal congénita, fibrosis quística, galactosemia, enfermedad de orina de jarabe de "maple" (Arce), defectos del ciclo de la urea, tirosinemia, acidemias orgánicas congénitas, defectos de oxidación de los ácidos grasos, talasemias, distrofia muscular de Duchenne, enfermedades infecciosas como la toxoplasmosis y el VIH (virus de la inmunodeficiencia humana).

En México, el tamiz neonatal para la detección de hipotiroidismo congénito es obligatoria por ley para todos los centros de atención materno infantil y se debe realizar a todos/as los/as niños/as que nazcan en territorio mexicano.

Es fundamental subrayar que el tamiz neonatal no sólo implica la recolección de muestras y su análisis; sino que se trata de un sistema completo de atención para el seguimiento de los casos. Para lograr estos objetivos es indispensable la sensibilización educación, preparación y compromiso del personal multidisciplinario de salud involucrado en este proceso (enfermeras/os, parteras/os, médicos/as, pediatras endocrinólogos/as, médicos/as especialistas en rehabilitación, técnicos/as en rehabilitación, trabajadoras/es sociales), así como la difusión y sensibilización en la población y de las instituciones involucradas en el cuidado de la salud.

Para alcanzar la cobertura del tamiz neonatal para todos/as los/as recién nacidos/as en la República Mexicana es indispensable la aceptación del la prueba del tamiz neonatal por la población, para lo cual es necesaria la amplia difusión de esta medida de prevención de la discapacidad por Hipotiroidismo congénito.

MATERIAL PARA EL TAMIZ NEONATAL

Papel filtro

Existen varios tipos de papel filtro disponibles en el mundo y acreditados por los organismos internacionales para la toma del tamiz neonatal, por lo que su elección está sujeta a los trámites administrativos vigentes en relación a la importación del producto y su distribución en nuestro país.

Desde los primeros estudios del Dr. Guthrie en 1963 y durante las últimas tres décadas, el papel filtro es 100% de algodón puro de calidad controlada para absorción (peso básico 185 g/m², grosor 0.545 mm., absorción en agua 4.7ml/100 cm²., cenizas 0.06 %, densímetro 3.0 seg. y superficie medio suave) utilizado para recolección uniforme de las muestras de gotas de sangre, ha sido seleccionado en casi todos los países como el medio ideal para este fin. El papel debe cumplir con estas características y estar registrado en la SSA.

Ficha de identificación

Cada etapa de un Programa de Tamiz Neonatal requiere de una serie de datos necesarios e indispensables para llevar a cabo cada función, por lo cual es fundamental llenar los formatos correspondientes como es la ficha de identificación, que se debe llenar con letra de molde clara y no utilizar máquina de escribir.

La ficha de identificación tiene original y copia, y sólo se envía la copia al laboratorio correspondiente. Es obligatorio verificar y anotar **todos los datos** que se solicitan en la ficha de identificación.

TÉCNICA DE TOMA DE MUESTRA

Desde que se iniciaron los primeros estudios para fenilcetonuria e hipotiroidismo congénito, se ha utilizado la "tarjeta de Guthrie" o papel filtro específico como medio para transportar muestras de sangre (gotas), muestras obtenidas por la punción del talón del neonato a los dos o tres días de vida, ésta forma de la toma de muestra hoy en día es vigente en los países desarrollados, en los cuales se ha logrado la concientización y sensibilización de los padres para que acudan a realizar la prueba.

Es importante señalar que la muestra de sangre debe tomarse de talón entre el tercer y quinto día de vida, con la finalidad de identificar diferentes metabolitos presentes en enfermedades congénitas del metabolismo. Las muestras tomadas de cordón umbilical **no deberán** realizarse, ya que solo permiten identificar al hipotiroidismo congénito, eliminando la oportunidad de identificar otras enfermedades.

La toma de muestra de talón, se debe tomar entre las 72 horas del nacimiento y hasta los 5 días de vida.

Material necesario para toma de muestra del talón

- ▶ Algodón
- ▶ Alcohol
- ▶ Lanceta estéril específica para la toma de tamiz neonatal (totalmente prohibido realizar la punción con agujas u otra lanceta o instrumento punzocortante no específico para tamiz neonatal)

- ▶ Papel filtro específico
- ▶ Ficha de identificación

Técnica

- ▶ Inmovilizar el pie, hacer dos líneas imaginarias, una que va de la mitad del primer dedo hacia el talón y la otra que va del pliegue interdigital del cuarto o quinto dedo hacia el talón. Las áreas externas de la línea es una zona con numerosos capilares que aporta buena cantidad de sangre, además se evita lesionar el hueso calcáneo.
- ▶ Limpiar el área a puncionar con algodón impregnado de alcohol, dejar evaporar el exceso. No utilizar antiséptico yodado.
- ▶ Introducir la punta de la lanceta con un sólo movimiento rápido y seguro en dirección casi perpendicular a la superficie del pie.
- ▶ Las gotas de sangre deben ser grandes, que llenen el círculo completo y que impregnen la cara posterior de la tarjeta de papel filtro.
- ▶ Poner la superficie del papel filtro en contacto con la gota de sangre hasta llenar los círculos de la tarjeta. Cuidar que el papel filtro no toque la piel del niño o niña.
- ▶ Esperar una nueva gota, poner en contacto nuevamente el papel filtro con la gota de sangre para llenar todos los círculos de la tarjeta.
- ▶ Al terminar la toma de la muestra, levantar el pie del niño o niña por arriba del nivel del corazón y presionar el área de la punción con un algodón limpio y seco.
- ▶ Dejar secar la muestra en papel filtro por 3 horas a temperatura ambiente en posición horizontal y **nunca** cercana a una fuente directa de calor, ni secarla por otros medios físicos.
- ▶ No tocar los círculos que contienen las gotas de sangre.
- ▶ Guardar la muestra en papel filtro con la ficha de identificación en un sobre y almacenarla en un lugar fresco o en el refrigerador envuelta en papel dentro de una bolsa de plástico con un sobre de desecante hasta que sean enviadas al laboratorio.

Observaciones

- ▶ No tomar la sangre en tubos capilares, (por que se forman coágulos microscópicos y se puede raspar la superficie del papel).
- ▶ Para evitar hemólisis y la mezcla con líquido intersticial, no exprimir el área vecina.
- ▶ Para obtener mayor afluencia de sangre colocar el pie por debajo del nivel del corazón y frotar la pierna.
- ▶ Evitar que el papel filtro se moje con alguna sustancia, si esto sucediera ésta es una muestra inadecuada.
- ▶ Las muestras secas son estables a temperatura ambiente (20 a 25° C) por una semana, se recomienda almacenarlas en refrigeración (2 a 8 °C), la estabilidad a esta temperatura es de 30 días, evitar que las muestras se humedezcan o mojen.

Manejo y envío de muestras de sangre en papel filtro

Las muestras de sangre, la copia de la ficha de identificación y la relación de las mismas se envían al laboratorio correspondiente para su procesamiento. Para el envío se usará el medio más expedito.

Evaluación y selección de muestras

Muestra adecuada

Es aquella en la cual las gotas de sangre son grandes que llenan el círculo completo y que impregnan la cara posterior de la tarjeta de papel filtro.

Muestra Inadecuada

Es aquella que no reúne los requisitos para ser analizada y puede ser por las siguientes causas:

- ▶ La gota de sangre se extiende al círculo vecino. Sucede cuando la gota de sangre se extiende sobre la piel.
- ▶ Muestra sobresaturada. (Varias gotas de sangre se impregnan en el mismo círculo).
- ▶ Muestra insuficiente: Pueden ser por dos causas:
 - ▶ Gota de sangre muy pequeña y los círculos se llenaron con pequeñas gotas de sangre.
 - ▶ La gota de sangre no impregnó la parte posterior de la tarjeta de papel filtro.
- ▶ Muestra diluida, la sangre se mezcló con el alcohol por que la piel no se dejó secar.

La calidad de la muestra es debida a razones bien identificadas que incluyen: la habilidad del personal que toma la muestra, el instrumento punzocortante con el que se realiza la punción el cual se encuentra estandarizado internacionalmente, la técnica de secado de la muestra y las condiciones de conservación, empaquetado y tiempo de envío de la muestra al laboratorio que procesa, por lo que hay que verificar que todos estos aspectos se cubran eficientemente para evitar oportunidades perdidas.

El laboratorio que procesa muestras de tamiz, las clasifica cuidadosamente en adecuadas e inadecuadas. Informa a la brevedad posible al Estado, el número y folios de las muestras inadecuadas para su seguimiento.

Realiza diariamente el procesamiento de las muestras y emisión de resultados.

Los resultados emitidos se basan en el punto de corte de cada laboratorio de acuerdo a la metodología utilizada.

El punto de corte de cada laboratorio se obtiene por la evaluación estadística con el cálculo de los percentiles 97 (muestra menor o igual a 1000 recién nacidos/as tamizados/as) y 99 (muestra mayor a 1000 recién nacidos/as tamizados/as) de los grupos analizados.

ASEGURAMIENTO DE LA CALIDAD

Todo análisis de laboratorio requiere de un sistema de vigilancia que monitoree el procedimiento en forma continua a fin de garantizar el control de la calidad de todas las pruebas que se realicen.

El aseguramiento continuo de la calidad en los programas de tamiz incluyen la supervisión de cada etapa del proceso, cada una debe contar con procedimientos normados de operación contenidos en un manual de procedimientos que esté al alcance de todos los/as involucrados/as, por ello se deben realizar las siguientes guías de operación:

- a. Toma de muestra
- b. Envío y transporte
- c. Análisis de muestras en el laboratorio
- d. Informe de resultados

- e. Localización de niños y niñas
- f. Confirmación de casos sospechosos
- g. Tratamiento, seguimiento y rehabilitación

Para lograr la optimización de un Programa de Tamiz Neonatal es obligatorio que los laboratorios que procesan las muestras apliquen programas internos de control en las diferentes etapas del proceso (preanalítica, analítica y postanalítica, NOM-166-SSA-1997):

Etapa preanalítica:

- ▶ Toma de muestra
- ▶ Secado de muestra
- ▶ Envío de muestra

En esta etapa cada acción se realizará correctamente. El envío de las muestras debe ser en un plazo no mayor a 5 días, es importante asegurar la integridad de las muestras y sus datos.

Etapa analítica:

- ▶ Recepción y selección de muestras
- ▶ Perforación de muestras
- ▶ Preparación de placas
- ▶ Análisis de placas
- ▶ Emisión de resultados

Un proceso analítico se acepta si cumple con los siguientes puntos:

1. Todos los reactivos, estándares y calibradores deben de ser usados antes de la fecha de caducidad.
2. Por cada corrida analítica se debe hacer una curva de calibración, para que la corrida sea válida.
3. El coeficiente de variación para cada punto de la curva no debe ser mayor de $\pm 15\%$ de su valor nominal.
4. Cada placa debe tener una serie de puntos de control, éstos deben cumplir los intervalos de aceptación establecidos en el certificado analítico proporcionado por el proveedor.
5. No mezclar reactivos de lotes diferentes en una misma placa.

Cada laboratorio que procesa muestras de tamiz neonatal debe de establecer su punto de corte, en base a la población estudiada, valor en el cual basan la determinación de un resultado normal o sospechoso, así como participar en un Programa de Aseguramiento de la Calidad externo.

Etapa postanalítica:

- ▶ Entrega de resultados
- ▶ Localización de casos sospechosos
- ▶ Realización de pruebas confirmatoria a niños y niñas sospechosos/as
- ▶ Seguimiento de casos positivos

2. DETECCIÓN Y TRATAMIENTO OPORTUNO E INTEGRAL DEL HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO (HC)

Son amplios los avances en el conocimiento de las causas del HC, sin embargo aún no se conoce con exactitud la etiología; se ha señalado como una de ellas a la deficiencia de la ingesta de yodo. La alta prevalencia del HC a nivel mundial y especialmente en nuestro país, ha conducido a desarrollar una de las medidas preventivas de discapacidad por HC más efectivas que puede ser aplicada a todos/as los/as niños/as recién nacidos/as, la cual fue desarrollada por investigadores de los Estados Unidos de Norte América y Canadá en la década de los 60's denominada tamiz neonatal.

En México, se estima que 1 de cada 1,900 recién nacidos/as presentan HC, esta frecuencia es extraordinariamente alta en relación a otros países. Independientemente de la causa del HC, el cuadro clínico es el mismo, al nacimiento menos del 5 % de los/as recién nacidos/as presentan signos y síntomas de hipotiroidismo, éstos se van haciendo evidentes en el transcurso de los primeros meses de vida.

Los niños y niñas con HC que no reciben tratamiento oportuno sufren diversos grados de retraso mental/discapacidad intelectual, retraso del crecimiento y desarrollo que limita su inclusión en la sociedad y en la vida productiva, lo cual representa un costo para el individuo, la familia y la sociedad. El diagnóstico temprano y tratamiento oportuno limita el daño y gravedad de la discapacidad, por estas razones se ha considerado al HC como una urgencia pediátrica que debe diagnosticarse y tratarse lo más pronto posible antes de los 15 días de vida extrauterina.

DEFINICIÓN Y ASPECTOS GENERALES

El hipotiroidismo congénito primario es una enfermedad endocrina que se presenta desde el nacimiento, como consecuencia de la deficiencia absoluta o relativa de hormonas tiroideas durante la etapa intrauterina o bien al momento del nacimiento. Ocasiona retraso mental / discapacidad intelectual y motriz severa, en los casos no tratados puede llevar a la muerte.

El hipotiroidismo congénito de acuerdo a su origen se clasifica en:

- ▶ Hipotiroidismo congénito primario. Es la insuficiencia para la síntesis de hormonas tiroideas por alteración primaria de la glándula tiroides, con un eje hipotálamo-hipófisis íntegro y constituye la mayoría de los casos de HC.
- ▶ Hipotiroidismo congénito secundario (deficiencia a nivel hipofisario).
- ▶ Hipotiroidismo congénito terciario (deficiencia de estimulación por TSH, por problema a nivel hipotalámico, con una glándula tiroides estructural y funcionalmente íntegra).

El hipotiroidismo primario puede ser de dos tipos:

- ▶ Permanente por disgenesia tiroidea (agenesia, hipoplasia y ectopia) o por alteración bioquímica (dishormogénesis)
- ▶ Transitorio (iatrogenia, deficiencia de yodo)

Causas de hipotiroidismo congénito primario permanente

- ▶ Agenesia, es la ausencia de tejido tiroideo funcional, es la más frecuente se presenta en el 40 % de los casos.

- ▶ Hipoplasia, es un deficiente desarrollo de la glándula tiroidea, el tejido existente es pequeño llamado “nódulo tiroideo”.
- ▶ Ectopia, el tejido tiroideo funcional de localización extracervical, se asocia con hipoplasia, la más frecuente es el “nódulo sublingual”, el 50-60 % de HCP se deben a esta alteración.
- ▶ Dishormogénesis: Existe tejido tiroideo, presenta defecto parcial o total en los procesos bioquímicos de síntesis y secreción de hormonas tiroideas. Se presenta en el 5 % de los casos.

OBJETIVOS

General

Establecer y unificar los criterios del personal para la atención de la salud en la detección oportuna, diagnóstico, tratamiento, seguimiento, rehabilitación y vigilancia epidemiológica del hipotiroidismo congénito y en esta forma contribuir a la disminución de la discapacidad secundaria al HC.

Específicos

Establecer con claridad las acciones y procedimientos de prevención, detección, tratamiento, seguimiento, rehabilitación y vigilancia epidemiológica del hipotiroidismo congénito, a fin de lograr que el tamizaje de todos/as los/las recién nacidos/as mexicanos/as y la atención de los/las niños/as afectados/as sea con alta calidad y calidez por los servicios de salud.

Definir los procedimientos de referencia y de contrarreferencia de los/as pacientes con hipotiroidismo congénito entre los distintos niveles de atención.

Disminuir el costo económico y social de las instituciones, las familias y la sociedad por concepto de las secuelas graves como el retraso mental por HC.

EPIDEMIOLOGÍA

La letalidad por hipotiroidismo congénito, ha registrado una tasa de 23.8 x 1000 RN, se ha observado que un alto número de neonatos con HC presentan complicaciones que son la causa directa de fallecimiento, dato que sustenta la teoría de que los/las pacientes con HC, tienen mayor riesgo de morir por complicaciones orgánicas, derivado de las alteraciones metabólicas por déficit de hormonas tiroideas.

La Organización Mundial de Salud (OMS) y la Organización Mundial de Alimentos y Agricultura (FAO), refieren que países de Asia, África y América Latina (Bolivia, Colombia, Ecuador y Perú) tienen graves problemas de salud por la deficiencia de yodo, la India, China y varios países africanos presentan alta prevalencia de enfermedades tiroideas.

Por otro lado, la Organización Panamericana de la Salud (OPS), refiere que a nivel mundial el dato es variable, la mayor frecuencia se reporta en la población hispana, de 1:2,000 o tan baja como en la raza negra de 1:20,000.

Se ha observado una mayor frecuencia del HC en el sexo femenino, aún no se conoce la causa, sin embargo se señala una posible mayor susceptibilidad del sexo femenino para el HC o la mayor sobrevivencia intrauterina de los fetos femeninos afectados comparada con los masculinos.

La introducción del tamiz neonatal ha permitido conocer con mayor exactitud la prevalencia mundial de HC, se reporta un caso por cada 3,000 recién nacido/as, con variación de la frecuencia por ubicación geográfica y poblacional.

Los reportes para América Latina señalan que en México, la incidencia del HC es alta comparada con otros países de la región.

En México, a 18 años de llevarse a cabo el Programa de la Secretaría de Salud, se han observado variaciones en la prevalencia regional del HC, como en Quintana Roo de 8.13 x 10,000 y Sinaloa de 0.62 x 10,000.

En forma general la incidencia observada se ha mantenido alta, como lo muestran los registros de la Secretaría de Salud en el año 2005 y 2006, la incidencia es de 1:1,300. Para el año 2008 se registra una frecuencia de un caso por cada 1,900 recién nacidos/as vivos/as (1:1,900).

Otras instituciones del sector salud mexicano como el Instituto Mexicano del Seguro Social, que implementó un Programa de Tamiz Neonatal, a partir de 1997 reporta una incidencia de 1:3700.

En el momento del nacimiento los casos con HC son aparentemente sanos, no presentan datos clínicos, se reporta que sólo en el 5% de ellos se manifiestan. En una revisión realizada en el Programa Nacional, los datos clínicos más frecuentemente observados en el momento del diagnóstico fueron: Hernia umbilical (43 %), ictericia (41 %), estreñimiento (36 %), fontanela posterior amplia (33 %) y macroglosia (29 %).

FISIOPATOLOGÍA

La tiroides es una glándula endocrina que produce y secreta las hormonas tiroideas tiroxina y triyodotironina, estas hormonas controlan el desarrollo del embrión y el metabolismo en todas las etapas de la vida. La falta absoluta o relativa de hormonas tiroideas da origen a la disminución de la función de todos los sistemas que en casos graves puede llevar al paciente al coma con mixedema y eventualmente la muerte.

La tiroides es una glándula lobulada en forma de mariposa que se localiza en la parte anterior del cuello, detrás del cartílago tiroides, y a los lados de la traquea.

La glándula tiroides inicia su formación en las primeras semanas de gestación, una embriogénesis defectuosa origina disgenesia tiroidea que puede ser:

- ▶ Agenesia (ausencia completa de la glándula)
- ▶ Hipoplasia (glándula de menor tamaño)
- ▶ Ectopia (localización anormal de la glándula)
- ▶ Dishormogénesis (hay tejido tiroideo pero presenta defecto en la síntesis de hormonas tiroideas)

Hacia el final de la vida intrauterina y durante el período neonatal, las hormonas tiroideas son esenciales para el crecimiento y desarrollo del sistema nervioso y esquelético. La falta de hormonas tiroideas en etapa intrauterina es de graves consecuencias, origina retraso de la maduración ósea, la falta de tratamiento en los primeros meses de vida de los/las niños/as afectados/as, ocasiona retraso mental irreversible.

La producción de las hormonas tiroideas requiere de una adecuada ingesta de yodo en la dieta (la cantidad recomendada es de 150 µg/día para el adulto y 200 µg/día para la mujer embarazada).

La mayor cantidad del yodo se concentra en las células foliculares que lo incorporan como componente esencial para la producción de hormonas tiroideas tiroxina y triyodotironina (T4 y T3), hormonas que tienen un importante papel en el metabolismo energético para el crecimiento y desarrollo normal de los/las niños/as.

Las hormonas tiroideas T3 y T4 liberadas al torrente sanguíneo son transportadas por proteínas, una globulina (TBG), transtiretina y albúmina, las hormonas no unidas o libres son las hormonas

activas, el eje hipotálamo- hipófisis-tiroides es el responsable de mantener los valores normales de hormonas libres.

La tiroides produce mayor cantidad de tiroxina (T4), hormona que tiene menor actividad funcional que la T3, además la tiroxina es deiodinada para producir T3 que es la hormona funcionalmente activa. El 80 a 90 % de la T3 es producida por tejidos periféricos.

Principales acciones de las hormonas tiroideas

1. La acción de mayor importancia es dentro del núcleo a nivel del DNA (efectos genómicos), en la mitocondria y la membrana celular.
2. Son esenciales para la formación y maduración del sistema nervioso central que se completa hasta los 2 a 3 años de vida.
3. Su acción es en todos los tejidos, como se observa en el cretinismo endémico, es la forma más grave del HC, los/as niños/as presentan retraso mental, sordera, alteración de la vía piramidal, disfunción extrapiramidal con diaplejía espástica o cuadriplejía y microcefalia.
4. Regulan el metabolismo basal del organismo, tiene efectos calorigénicos y de termorregulación.
5. Por su acción el corazón puede latir más rápido, con mayor fuerza y con incremento del volumen del latido cardíaco.
6. Estimulan el metabolismo del nitrógeno, de los lípidos, del agua, los electrolitos y de los carbohidratos.
7. El control de la función tiroidea está regulada por el eje hipotálamo- hipófisis-tiroides, la hipófisis anterior secreta la TSH, que a su vez está regulada por las hormonas tiroideas que se encuentran en la circulación.

En el momento del nacimiento, en el/la recién nacido/a a término ocurren marcados cambios en la fisiología tiroidea, uno de los más dramáticos es el incremento brusco de la TSH sérica, que ocurre dentro de los primeros 30 minutos de la vida extra uterina, puede llegar a concentraciones de 60 a 70 uUI/ml que origina una marcada estimulación de la tiroides con incremento sérico de T3 y T4, incremento requerido para la síntesis de las proteínas y la termogénesis.

Posterior a los cambios agudos en el periodo neonatal se produce una lenta y progresiva disminución de T4, T4L, T3 y TSH.

En el neonato prematuro, presenta una relativa inmadurez del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides con disminución transitoria de T4, que se corrige espontáneamente en el transcurso de 4 a 8 semanas que no requiere tratamiento.

DIAGNÓSTICO

Cuando el laboratorio que procesa las muestras de tamiz obtiene un resultado verificado de TSH fuera del punto de corte establecido como normal de acuerdo a cada laboratorio, se debe solicitar una prueba confirmatoria.

Conducta para caso sospechoso de HC

Se deberá localizar al niño o niña sospechoso/a para enviarlo lo antes posible al SINDIS o al hospital de mayor capacidad resolutive con clínica multidisciplinaria para su atención y para realizar exploración física e iniciar abordaje diagnóstico, toma de muestras confirmatorias.

El cuadro clínico de HC independientemente de la causa es el mismo. Al momento del nacimiento menos del 5 % de los recién nacidos presentan signos y síntomas de hipotiroidismo, éstos se hacen evidentes en el transcurso de los primeros meses de vida.

Signos y síntomas que pueden presentarse en hipotiroidismo congénito durante el primer mes de vida:

- ▶ Fontanela posterior > 1 cm.
- ▶ Fontanela anterior amplia
- ▶ Ictericia prolongada > de 7 días
- ▶ Piel seca y/o moteada
- ▶ Hernia umbilical
- ▶ Distensión abdominal
- ▶ Hipoactividad
- ▶ Hipotermia
- ▶ Constipación
- ▶ Facies tosca
- ▶ Succión débil y lentitud en la ingesta
- ▶ Llanto ronco y de poca intensidad

Para la confirmación de HC, es necesario realizar las siguientes pruebas:

1. **Perfil Tiroideo**, por punción venosa, tomar una muestra de 4 ml de sangre (2 ml de suero), se determina tirotropina (TSH), tiroxina total (T4t) y tiroxina libre (T4L). Se trata de un caso de HC cuando los resultados indican: TSH mayor de 4.0 μ U/ml, Tiroxina libre (T4l) menor de 0.8 ng/dl, Tiroxina total (T4t) menor de 4 μ g/dl.
2. **Ultrasonido Tiroideo y/o Gamagrafía de tiroides con Tecnecio-99**, una vez confirmado el caso por el perfil tiroideo, se realiza para conocer la ubicación y cantidad de tejido tiroideo. La determinación de Tiroglobulina puede sustituir el gamagrama, si se analiza junto con la determinación de T3.
3. **Determinación de edad ósea**, son estudios complementarios que deben realizar mediante radiografía antero posterior de rodilla en recién nacidos/as y posteriormente en radiografía antero posterior de la mano no dominante (la edad ósea retrasada es un dato de HC que indica el grado de deficiencia de las hormonas tiroideas transplacentario). Ver Anexo

Cuando los estudios confirmatorios resultan negativos, se trata de un caso falso positivo del proceso de tamizaje, el niño o niña se refiere a la unidad de salud primaria para continuar con el control de su nutrición, crecimiento y desarrollo.

Consideraciones especiales

Es importante considerar que un pequeño número de casos “falsos negativos”, son los que presentan incremento tardío de TSH (prematuros/as, bajo peso, dosis altas de esteroides, gravemente enfermos/as), o se trata de hipotiroidismo secundario, terciario o bien disminución paulatina de la función tiroidea en los primeros meses de vida (algunos casos con ectopia tiroidea o Sx de Down).

Por lo tanto, los recién nacidos/as que cursan con alguna enfermedad o característica especial son **los únicos casos** en que se debe tomar una segunda o incluso tercera muestra de tamiz (retamizar):

- ▶ Recién nacidos/as de bajo peso al nacimiento, menor de 2000gr. (realizar segunda toma entre la segunda y tercer semana de vida).
- ▶ Recién nacido/a prematuro, menor de 34SDG (realizar segunda toma entre la segunda y tercer semana de vida).

- ▶ Recién nacido/a gravemente enfermo/a (realizar cuando presente mejoría o se encuentre estable).
- ▶ Recién nacidos/as que han recibido transfusión de concentrado eritrocitario o sangre o exanguino-transfusión (realizar a los 7 y 30 días posterior a la transfusión). En aquellos con riesgo de defunción se retamizan 72 hrs. posteriores a la transfusión.
- ▶ Recién nacidos/as con síndrome de Down u otros síndromes genéticos (entre la segunda y tercera semana de vida). Si existen datos de hipotiroidismo congénito, se debe realizar perfil tiroideo.

Recién nacidos/as que presenten dos o más situaciones de las citadas anteriormente, se deben retamizar entre la segunda y tercera semana de vida.

Ante la mínima sospecha de HC, se debe de hacer la exploración clínica y perfil tiroideo, aún ante el antecedente de tamiz negativo y reportar el caso a la coordinación estatal y nacional.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL ENTRE HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO TRANSITORIO Y PERMANENTE

En los casos que se les inició el tratamiento sin haber realizado pruebas confirmatorias se debe realizar la confirmación de HC permanente a los 3 años de edad neurológica, que es cuando controla esfínteres tanto de día como de noche y sube y baja escaleras alternando los pies sin necesidad de apoyar las manos.

Se le suspende el tratamiento por 6 semanas y se determina un perfil tiroideo, si resulta alterado se hace un gamagrama de tiroides con Tecnecio -99m (Tc-99m).

- ▶ Si las concentraciones de TSH y T4 son normales, se considera como hipotiroidismo transitorio, se suspende el tratamiento y se transfiere al niño a una unidad de salud de primer nivel de atención para continuar el control de su nutrición, crecimiento y desarrollo.
- ▶ Si la concentración de TSH es mayor de 4.0 $\mu\text{U}/\text{ml}$ (micro unidades por ml de suero) y la tiroxina libre (T4L) menor de 0.8 ng/dl (nanogramos por decilitro de suero), se trata de un hipotiroidismo congénito permanente, se reanuda el tratamiento con Levo-tiroxina a dosis de acuerdo a su peso/día mantenga la concentración de TSH en cifras por abajo de 4.0 $\mu\text{U}/\text{ml}$ (micro unidades por ml de suero) y la T4L mayor de 0.8 ng/dl (nanogramos por decilitro de suero).

Si la concentración de TSH es mayor de 5.0 $\mu\text{U}/\text{ml}$ y la tiroxina T4L se encuentra en límites normales, se deberán repetir las determinaciones hormonales en dos semanas, y en caso de persistir o incrementar los niveles de TSH, deberá reiniciar tratamiento.

TRATAMIENTO

Se debe dar el tratamiento a:

- 1.- Todo/a paciente con diagnóstico confirmado de HC.
- 2.- Todo/a paciente con sospecha por tamiz de HC a quien no se puedan realizar las pruebas confirmatorias antes de los 15 días de vida.

El medicamento de elección es a Levo-tiroxina sódica, la dosis recomendada es de 12 a 15 $\mu\text{g}/\text{kilo}$ de peso/día.

- ▶ Se administra por vía oral, en una sola dosis, en la mañana en ayuno, la tableta se hace polvo y se mezcla con agua en una cucharita, se administra sujetando la mandíbula y vaciar el contenido para que el niño/a lo trague, ésta debe ser ingerida.

- ▶ No se debe administrar con jeringa, ni en biberón, ni en vaso.
- ▶ Debe administrarse en ayuno, en niños o niñas que reciben lactancia materna puede ser incluso 10 minutos antes de la siguiente toma, cuando reciben otros alimentos o sucedáneos de la leche deben cumplir ayuno de 30 minutos antes del siguiente alimento.
- ▶ En casos especiales como niños o niñas con compromiso cardiopulmonar la dosis de L-tiroxina se debe de instalar paulatinamente.
- ▶ No se debe suspender.
- ▶ El/la médico/a que realiza el seguimiento deberá ajustar la dosis de acuerdo a los resultados del perfil tiroideo. En casos excepcionales, que no se cuente con resultados de perfil tiroideo, se podrán utilizar las dosis ponderales de la tabla.
- ▶ El perfil tiroideo deberá realizarse al paciente en ayuno, sin haber recibido la dosis de ese día, misma que debe administrar una vez extraída la muestra de sangre.
- ▶ Deberá enviar al niño o niña a un programa básico de estimulación temprana y a medicina física y rehabilitación a aquellos que tengan un riesgo mayor de daño neurológico (inicio de tratamiento después de los 30 días de vida, atireosis, datos de alarma neurológica).

Tabla 1. Manejo sustitutivo y seguimiento médico del niño/a con hipotiroidismo congénito

Edad	L-T4 µg/kilo de peso/día.	Valoración médica TSH y T4 libre	Determinar	Objetivo
0-3 meses	12-15	Mensual	2-4 semanas	Clínicos: *Crecimiento y neurodesarrollo óptimo *Desarrollo puberal adecuado *Preservación de masa ósea Bioquímicos: *T4 total y T4 libre en la mitad superior de lo normal *TSH < 5mIU/ml
3-6 meses	8-12			
6-12 meses	6-8	Bimensual	Bimensual	

Fuente: Grupo Técnico responsable de la elaboración del Lineamiento

A las cuatro semanas de iniciado el tratamiento, se hace determinación de TSH, T4t y T4l en suero, se adecúa la dosis de L-tiroxina para mantener la concentración de TSH en cifras por abajo de 4.0 µU/ml y la de T4L en la mitad superior de los límites normales, generalmente por arriba de 0.8 ng/dl. Ante una concentración de TSH > 20 µU/mL a las 4 semanas de iniciado el tratamiento sugiere subdosificación, por lo que deberá interrogarse sobre la dosis y modo de administración.

Los/las pacientes con hipotiroidismo subclínico o compensado (TSH alta con T4 libre normal), requieren una nueva valoración con perfil tiroideo dos semanas después. De persistir este patrón funcional, el tratamiento debe ser reinstalado, ya que aunque este patrón puede mantenerse indefinidamente, los/las pacientes pueden descompensarse con el tiempo.

La edad ósea se valora cada 12 meses (radiografía de mano no dominante), ésta debe estar dentro de la variación normal para su edad cronológica. Ver Anexo

El control y el tratamiento del paciente se continúan durante toda la vida, idealmente por un grupo multidisciplinario (pediatras, endocrinólogos/as pediatras, médico/a especialista en rehabilitación, enfermeras/os, trabajadoras/es sociales), por lo que es de vital importancia que todos los estados de la República cuenten mínimo con un centro que funcione como "Clínica de Hipotiroidismo".

SEGUIMIENTO

Los/as niños/as con HC deben ser manejados por el/la médico/a pediatra e idealmente, por el/la subespecialista en endocrinología pediátrica hasta los 18 años en cumplimiento con las recomendaciones de la OMS. La participación de un equipo multidisciplinario (médicos/as pediatras, endocrinólogos/as pediatras, especialista en rehabilitación, enfermeras/os, trabajadoras/es sociales), sobre todo en los primeros años de vida, es de vital importancia para el óptimo desarrollo de estos niños y niñas, por lo que es necesaria la implementación de por lo menos de un centro en cada estado de la República Mexicana que funcione como "Clínica de Hipotiroidismo".

La participación de toda la familia es indispensable, ya que es la que va a llevar a cabo el programa de rehabilitación bajo la dirección y supervisión de los/las médicos/as, psicólogos/as y terapistas.

El objetivo integral en cada paciente con HC es: asegurar un neurodesarrollo óptimo, crecimiento, desarrollo puberal y favorecer la adquisición de habilidades y destrezas, para fortalecer los vínculos afectivos e intelectuales del binomio madre-hijo/a.

Es importante recalcar que el seguimiento de los casos afectados con hipotiroidismo congénito es de por vida.

Para lograr un tratamiento completo e integral es fundamental un programa de estimulación del neurodesarrollo, que se inicia desde el momento del diagnóstico con un programa de estimulación temprana.

El HC tiene efectos de decremento en el área cognitiva y en el desarrollo psicomotor con trastornos del control postural manifestado por deterioro y torpeza.

Los resultados de un programa de estimulación temprana dependerá de: la severidad del hipotiroidismo, el tiempo de evolución y la edad de inicio del tratamiento. Un tratamiento temprano previene el deterioro irreversible del desarrollo del cerebro, la disfunción neurológica, los trastornos motores, el IQ. bajo.

El/la médico/a responsable directo del seguimiento de los niños y niñas con HC deberán vigilar:

- ▶ Crecimiento y Desarrollo

En cada consulta debe evaluar y graficar los siguientes datos en parámetros de referencia poblacional y familiar:

- ▶ Talla
- ▶ Peso (Antes de los 2 años C/2 meses, posteriormente cada 3 o 6 meses)
- ▶ Perímetro cefálico (hasta los 2 años de edad)

Los/las pacientes con hipotiroidismo congénito aún cuando reciben tratamiento y estimulación temprana tienen riesgo de no completar su desarrollo en áreas motoras y cognitivas, por lo que es fundamental evaluarlos constantemente.

- ▶ Neurodesarrollo

Para lograr un desarrollo integral se requiere de una valoración adecuada y detección oportuna que incluye:

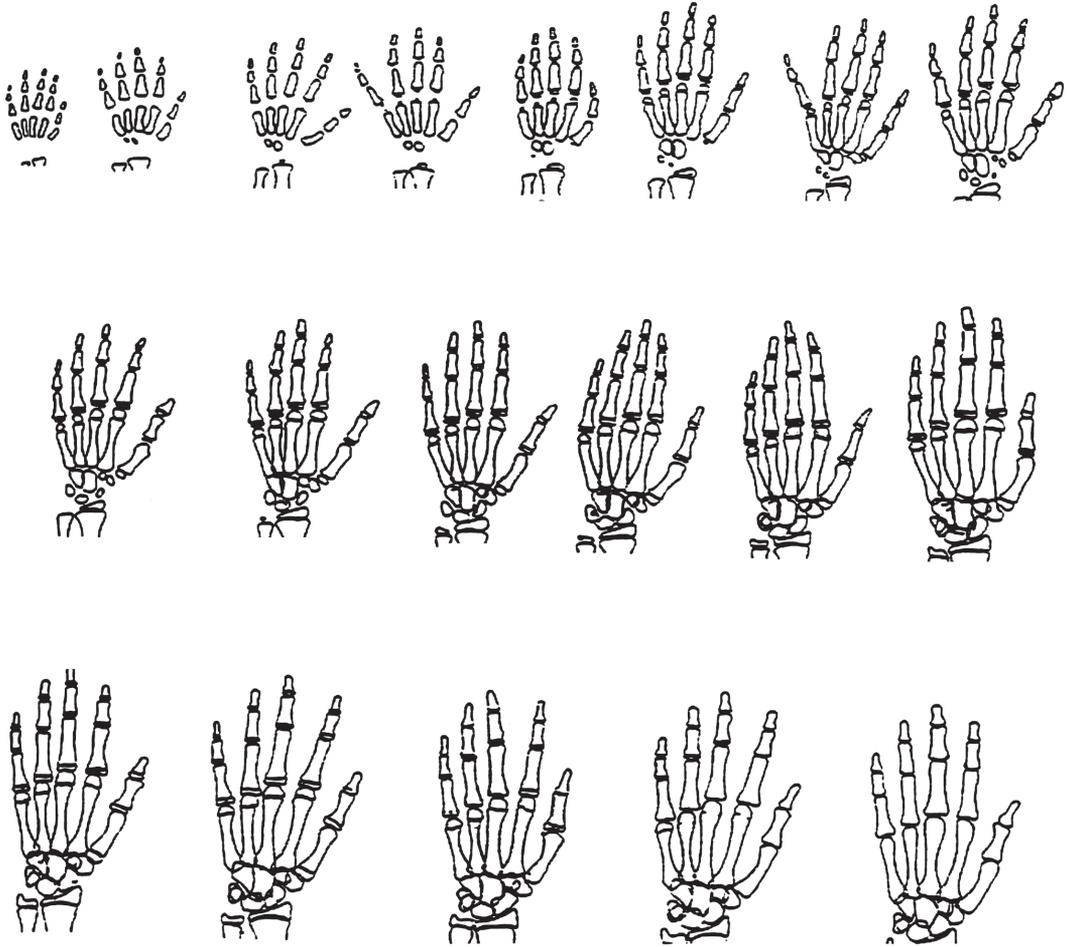
- ▶ Explorar el nivel del desarrollo
- ▶ Postura
- ▶ Calidad de movimientos
- ▶ Nivel de destreza
- ▶ Exploración física del aparato locomotor y nervioso
- ▶ Detección de limitaciones articulares, deformidades
- ▶ Alteraciones neurológicas, motilidad voluntaria
- ▶ Funcionalidad manual
- ▶ Lenguaje

En los casos con HC es necesaria la aplicación de estimulación temprana que incluya técnicas educativas y de rehabilitación, aplicadas durante los primeros tres años de vida, con el fin de garantizar el adecuado desarrollo. Es necesaria una intervención temprana en rehabilitación en aquellos que presentan alteraciones del neurodesarrollo, para revertir deficiencias y limitar la discapacidad, para dar al niño/a y a la familia lo antes posible la ayuda necesaria a fin de disminuir las alteraciones del desarrollo y estimular al máximo sus potenciales residuales.

La intervención temprana centra sus acciones en el desarrollo del niño o niña tanto físico, emocional, intelectual y social.

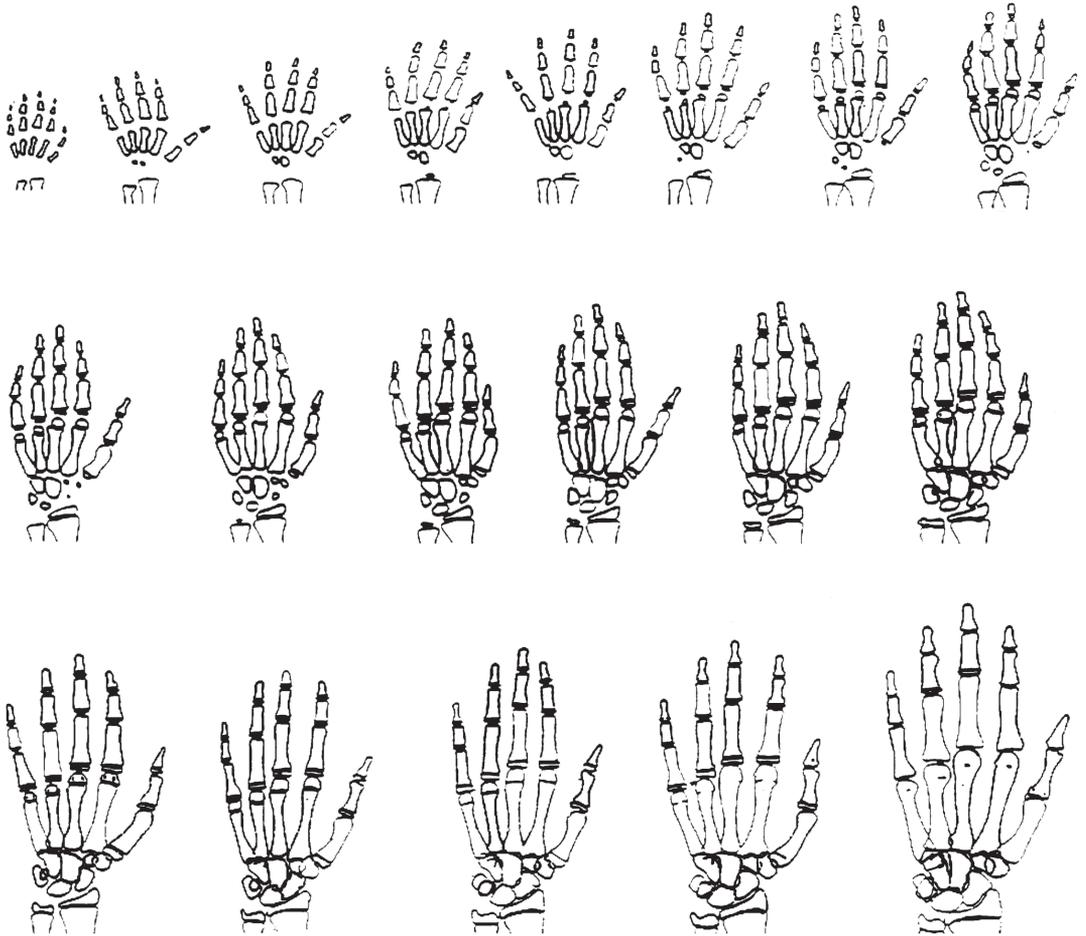
ANEXO 1. Valoración Edad Ósea en Niñas

Grewlich & Pye



ANEXO 2. Valoración Edad Ósea en Niños

Grewlich & Pye



BIBLIOGRAFÍA

1. Therrell BL. Laboratory methods for neonatal screening. Washington: American Public Health Association, 1993.
2. Norma Oficial Mexicana NOM-007-SSA2-1993. Atención a la mujer durante el embarazo, parto y puerperio y del recién nacido, criterios y procedimientos para la prestación del servicio. Diario Oficial de la Federación. México, D. F. Viernes 6 de enero de 1995.
3. Norma Oficial Mexicana NOM-034-SSA2-2002. Para la prevención y control de los defectos al nacimiento. Diario Oficial de la Federación. México, D. F. Lunes 27 de octubre de 2003.
4. Guthrie R, Susi A. A simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large populations of newborn infants. *Pediatrics* 1963; 32: 338-343.
5. Dussault JH. The anecdotal history of screening for congenital hypothyroidism. *Journal Clinical Endocrinology Metabolism*, 1999; 84: 4332-4334.
6. Dussault J.H. The impact of systematic screening for congenital hypothyroidism. In: Farriaux J.P., Dhondt J.L. (eds) *New Horizons in neonatal screening*. Elsevier Science B.V., Amsterdam 1994. 123-129. 7. Velázquez A. El nuevo tamiz neonatal: una revolución en la pediatría preventiva. *Boletín Médico del Hospital Infantil de México*, 1998; 55: 313- 315.
8. Naylor EW. Recent developments in neonatal screening. *Seminario de Perinatología*, 1985; 232-249.
9. Francis S. Greenspan, MD. Glándula tiroides. *Endocrinología básica y clínica*; Capítulo 4. Editorial El Manual Moderno, S.A. de C.V. 1991.
10. Fisher DA, Klein AH. Thyroid development and disorders of thyroid function in the newborn. *New England Journal Medicine*, 1981; 304:702.
11. Wolfe HJ, Voelkel EF, Tashjian JA. Distribution of calcitonin-containing cells in the normal adult human thyroid gland: a correlation of morphology with peptide content. *Journal Clinical Endocrinology Metabolism*, 1974; 38:688.
12. Dumont JE. The action of thyrotropin on thyroid metabolism. *Vitam Horm* 1971; 29:287.
13. Vassart G, Dumont JE. The thyrotropin receptor and the regulation of thyrocyte function and growth. *Endocrine Review*, 1992; 13:596-611.
14. Dumont JE, Lamy F, Roger PP, Maenhaut C. Physiological and pathological regulation of thyroid cell proliferation and differentiation by thyrotropin and other factors. *Physiological Review*, 1992; 72:667-697.
15. Brabant G, Bergmann P, Kirsch CM, Köhrie J, Hesch RD, von zur Mühlen A. Early adaptation of thyrotropin and thyroglobulin secretion to experimentally decreased iodine supply in man. *Metabolism* 1992; 41:1093-1096.
16. Dumont JE, Willems C, Van Sande J, Néve P. Regulation of the release of thyroid hormones: Role of cyclic AMP. *Ann NY Academy Science*, 1971; 185:29.
17. Peter RE. Feedback effects of thyroxine in goldfish *Carassius auratus* with an autotransplanted pituitary. *Neuroendocrinology*, 1972; 17:273.
18. Pennington JAT, Young BE: Total diet study nutritional elements, 1982-1989. *Journal American Dietology Association*, 91:179, 1991.
19. Dunn JT: Sources of dietary iodine in industrialized countries. In: *Iodine Deficiency in Europe. A Continuing Concern*. Eds: Delange F, Dunn JT, Glinoeir D. Plenum Press, New York, 1993, pp 17-21.
20. Fisher DA. Estados Eutiroides de tiroxina (T4) y triyodotironina (T3) bajas en prematuros y neonatos enfermos. En Mahoney C.P. Ed. *Endocrinología Pediátrica y de Adolescentes*. Clinicas Pediátricas de Norteamérica. Interamericana-McGraw Hill, 1990;6:1357-1372.
21. Santini F, Chiovato L, Ghirri P, Lapi P, Mammoli C, Montanelli L, Scartabelli G, Ceccarini G, Coccoli L, Chopra IJ, Boldrini A, Pinchera A Serum iodothyronines in the human fetus and the newborn: evidence for an important role of placenta in fetal thyroid hormone homeostasis. *Journal Clinical Endocrinology Metabolism*, 1999, 84: 493-498.
22. R. Cámara Gómez y L. Salto Hernández. *Servicio de Endocrinología. Hospital Alicante de la Seguridad Social. Alicante. * Servicio de Endocrinología. Hospital Puerta de Hierro. Madrid. *Medicina Integral*, Vol. 4 No. 8 Agosto 1990.
23. Means JH, De Groot LJ, Stanbury JB. Enfermedades del Tiroides. 120-157. *Diagnóstico*. 289-351; *Hipotiroidismo adulto* 356-69. *Cretinismo*. Toray, 1966.

24. Vela-Amieva M, Gamboa-Cardiel S, Pérez-Andrade M, Ortiz-Cortés J, González-Contreras CR, Ortega-Velázquez V. Epidemiología del hipotiroidismo congénito en México. *Salud Pública de México* 2004; 46(2): 141-148.
25. Working Group on Congenital Hypothyroidism of the European Society for Pediatrics Endocrinology. Guidelines for neonatal screening programs for congenital hypothyroidism. *European Journal Pediatrics*, 1993; 152: 974-975.
26. Calzada LR, García CJ. Hipotiroidismo congénito. *Acta Pediátrica Mexicana*, 1996; 17(6):360-363.
27. Vela M, Gamboa S, Loera-Luna A, Aguirre BE, Pérez-Palacios G, Velázquez A. Neonatal screening for congenital hypothyroidism in Mexico: experience, obstacles, and strategies. *Journal Medicine Screen*, 1999; 6: 77-79.
28. Vela M, Gamboa S, Aguirre BE, y cols. Tamiz Neonatal del Hipotiroidismo Congénito en México. Frecuencia en los últimos diez años. *Acta Pediátrica Mexicana*, 2000; 21(4):99-103.
29. Vela-Amieva M. Reflexiones sobre una pequeña figurilla Olmeca de jade. *Revista de Investigación Clínica* 2003; 55(1):87-89.
30. Velázquez-Arellano A, Vela Amieva M. Adelantándose al daño: el tamiz neonatal. *Boletín Médico del Hospital Infantil de México*, 2003; 60(1): 102-110.
31. Carrasco C, Ruíz de Chávez S, Rodríguez-Budelli M, Velázquez A. Cost-benefit analysis of the Mexican neonatal screening program for inborn errors of metabolism. In: Therrell BLJ, ed. *Advances in Neonatal Screening*. Amsterdam: Excerpta Medica, 1987:447-48.
32. Dhondt JL, Farioux JP, Sailly JC, Lebrun T. Economic evaluation of costbenefit. ratio of neonatal screening procedure for phenylketonuria and hypothyroidism. *Journal I. Metabolims Disease*, 1991; 14: 633-9.
33. Vela M, Aguirre BE, Zamudio AM, Gamboa S, y cols. Técnica de toma de sangre del cordón umbilical para tamiz neonatal. *Acta Pediátrica Mexicana*, 2000; 21(6):252:256.
34. LaFranchi S, Dussault JH, Fisher DA, Foley TP, Mitchell ML. Newborn screening for congenital hypothyroidism: recommended guidelines. *Pediatrics* 1993, 91: 1203-1209.
35. Vela-Amieva M, Hernández-Osorio C, Gamboa-Cardiel S, González- Contreras CR, Pérez-Andrade ME, Ortiz-Cortés J, Aguirre-Vélez BE. Hipertirotropinemia en recién nacidos mexicanos. *Salud Pública de México* 2003; 45 (4):269-275.
36. Newborn Screening Quality Assurance Program. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) and Association of Public Health Laboratories (APHL), Atlanta, GA. Sin fecha.
37. Knudsen RC, Slazky WE, Richmond JY, Hannon WH. Guidelines for the shipment of dried blood spot specimens. *Safety & Health Monograph*. U. S. Department of Health & Human Services. Center for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA. May, 1993.
38. Sweetman L. Organic acid analysis. En *Hommes FA*, ed. *Techniques in diagnostic human biochemical genetics*. New York: Wiley-Liss, 1991: 143-176.
39. Anderson SC, Cockayne S. *Química Clínica*. W.B. Saunders Company, Philadelphia, Pennsylvania, USA; 1993: 94-121.
40. Burtis CA. Sample evaporation and its impact on the operating performance of an automated selective-access analytical system. *Clinic Chemistry*, 36; 1990: 544-546.
41. *Legal liability and Quality Assurance in Newborn Screening*. American Bar Foundation, Chicago, 1985.
42. ISNS Standi . Norma Oficial Mexicana NOM-166-SSA1-1997. Para la de la Federación. México, D. F. 4 de diciembre de 1998.
46. Vocabulary for Use in Measurement Procedures and Description of referente Materials in Laboratory Medicine. Dybkaer R, *European Journal Clinical Chemistry Biochemmistry* 1997; 35: 141 – 173.
47. Storage and use of residual dried blood spots from state newborn screening programs. Olney RS – *Journal of Pediatrics*, 2006; 148(5): 618-22.
48. The newborn screening educational gap: what prenatal care providers do compared with what is expected. Faulkner LA - *American Journal Obstetric & Gynecology*, 2006; 194(1): 131-7.
49. Intellectual and motor development of young adults with congenital hypothyroidism diagnosed by neonatal screening. Kempers MJ – *Journal Clinical Endocrinology Metabolism*, 2006; 91(2): 418-24.
50. Newborn screening for metabolic disorders. Marsden D – *Journal Pediatrics*, 2006; 148(5): 577-584.
51. I. Ross McDougall, *Management of Thyroid Cancer and Related Nodular. Disease*. Springer-Verlag, 2006, London Limited.

3. DETECCIÓN, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO INTEGRAL DE LA HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA (HSC)

La hiperplasia suprarrenal congénita corresponde a un grupo de enfermedades de origen genético, congénito y heredable del metabolismo de los esteroides suprarrenales que afecta de manera primordial a los/las recién nacidos/as, quienes manifiestan serias alteraciones hormonales que ponen en riesgo su vida, su integridad física y psicológica, ya que es la primer causa de trastorno en la diferenciación de genitales a nivel mundial.

Los avances científicos actuales permiten la posibilidad de llevar a cabo una detección temprana de la patología mediante la prueba de tamiz neonatal, principalmente en aquellos/as pacientes que no manifiestan en forma evidente la enfermedad.

El término hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) se refiere a un grupo de enfermedades autosómicas recesivas en las que se encuentra alterada la síntesis de cortisol, mismas que son debidas a deficiencias en cualquiera de las enzimas que intervienen en su síntesis.¹

Las variedades clínicas de hiperplasia suprarrenal congénita se clasifican en formas clásicas, habitualmente las más severas, y en formas no clásicas, que son generalmente leves y de inicio tardío las cuales se evidencian generalmente en la etapa escolar y en la adolescencia. En este lineamiento técnico se hará referencia a las variedades clásicas, ya que son las que afectan con más frecuencia a los/as recién nacidos/as.¹

A su vez las formas clásicas se subdividen en clásica variedad perdedora de sal y clásica variedad no perdedora de sal o virilizante simple.

La variedad más frecuente en la etapa neonatal, es la forma clásica perdedora de sal.^{1,20}

Los estudios genéticos y clínicos han demostrado la existencia de formas graves y moderadas, en función del grado de afectación enzimática. En las formas graves o clásicas el déficit es completo e inician sus manifestaciones en la etapa fetal. En las formas moderadas o no clásicas el déficit es parcial y se manifiestan clínicamente en la infancia y en la adolescencia, e incluso pueden pasar inadvertidas hasta la edad adulta.

La forma clásica representa los casos más severos de este déficit, asociándose aproximadamente en el 75% a pérdida de sal y ocasionando así una crisis suprarrenal en el/la recién nacido/a debido a esta pérdida.

El diagnóstico clínico de la forma clásica es particularmente difícil en varones, en quienes la virilización puede ser poco evidente en el período neonatal. Por otra parte, en recién nacidos de sexo femenino que presentan grados severos de virilización se corre el riesgo de una asignación errónea del sexo, con todos los problemas médicos, familiares, sociales y legales que esta situación conlleva.^{3,4}

La sospecha diagnóstica de la enfermedad se puede hacer mediante una detallada exploración clínica, sin embargo sólo alrededor de 50 a 60% de los casos con las variedades más graves, presentan signos patognomónicos. El 100% de los casos requerirán confirmación diagnóstica mediante técnicas de laboratorio.

En la actualidad, la determinación de 17-hidroxiprogesterona (17-OHP), en sangre total, en papel filtro, a partir del tercer día de vida, como método de tamiz en diversos países de Europa y Estados Unidos, ha permitido establecer diagnósticos precoces, para la posterior instauración

de tratamientos tempranos y prevención de complicaciones, además de permitir conocer un panorama epidemiológico real en relación a los casos de HSC reportados.⁵

La detección temprana de la HSC ha demostrado ser una estrategia costo-efectiva en los países que han implementado su estudio al comparar los gastos por complicación de la enfermedad no diagnosticada contra los costos de la prueba de tamiz neonatal.⁶

Por lo que en conclusión, el llevar a cabo el tamiz oportuno para la detección de hiperplasia suprarrenal congénita evitará muertes de origen no determinado en el/la recién nacido/a, permitiendo el inicio precoz del tratamiento de las alteraciones metabólicas concomitantes; además de evitar una incorrecta asignación de sexo, situación de gran relevancia psicosocial para la familia y para el paciente; así como llevar a cabo una oportuna referencia para dar tratamiento multidisciplinario en los casos diagnosticados, con especial énfasis en los casos de niñas con virilización.

OBJETIVOS

General

Establecer y unificar los criterios del personal de salud para realizar una detección oportuna, diagnóstico, tratamiento, seguimiento y vigilancia epidemiológica de la hiperplasia suprarrenal congénita y contribuir a la disminución de la mortalidad y complicaciones secundarias a esta patología.

Específicos

1. Establecer con claridad las acciones y procedimientos de, diagnóstico, tratamiento multidisciplinario, seguimiento multidisciplinario y vigilancia epidemiológica de la hiperplasia suprarrenal congénita, a fin de lograr que el tamiz de esta patología se lleve a cabo en todos los niños y niñas mexicanos con el mismo criterio de alta calidad vigente.
2. Definir y establecer los procedimientos de referencia y contrarreferencia de pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita.
3. Disminuir el costo económico y social de las instituciones, familias y la sociedad por concepto de secuelas por tratamientos tardíos o muertes por hiperplasia suprarrenal congénita.

EPIDEMIOLOGÍA

Las cifras de incidencia reportadas en la literatura presentan una variación importante dependiendo si el diagnóstico fue por sospecha clínica o por tamiz neonatal, siendo este último el cual ha permitido identificar los casos de forma más precisa.

La experiencia de estudios multinacionales basados en el tamiz neonatal de HSC realizados en Francia, Italia, Japón, Nueva Zelanda, Escocia y Estados Unidos; estima que la incidencia de la forma clásica de HSC es de 1: 14,199 nacidos/as vivos/as, la incidencia de la variante perdedora de sal es de 1:18,850 y la de la forma virilizante simple de 1:57,543. Evidenciando que la variante perdedora de sal es 3 veces más frecuente que la forma virilizante simple.²

Otro estudio de incidencia de casos por tamiz que incluye a Canadá y Brasil reporta una incidencia de 1:15,000 nacidos vivos para la forma clásica, la variante perdedora de sal correspondió a 67% de los casos y la de la variante no perdedora de sal, un 33%.

La incidencia de HSC varía de acuerdo a la región geográfica y características étnicas. Las tasas más altas de HSC se han observado en dos poblaciones particulares y aisladas geográficamente:

Esquimales Yupic de Alaska (1:282) y la isla francesa de la Reunión (1:2141).^{1,2}

Se considera que en México la HSC en su forma clásica se presenta en 1 de cada 12,000 nacidos/as vivos/as, y es la principal causa del trastorno en la diferenciación de genitales en recién nacidos con fórmula cromosómica XX y de un elevado índice de mortalidad en recién nacido con fórmula cromosómica XY por falta de oportunidad en el diagnóstico y tratamiento.⁸

En otro estudio de reporte de incidencia de casos en el estado de Sonora de 100,433 egresos en 20 años del Hospital Infantil de dicho estado, se reporta una incidencia estimada de 1.9:10,000 RNV, con una predominancia mayor en mujeres de 1/0.5. Se hace mención que de los 20 casos reportados, sólo en 3 se sospechó el diagnóstico por características clínicas, el resto se diagnosticó por sintomatología relacionada al trastorno en la diferenciación de genitales, deshidratación, convulsiones y choque hipovolémico.⁹

Incidencia de Casos de HSC por Tamizaje en Diversos Países

País	No. de recién nacidos Tamizados	Casos de HSC	Incidencia
Bélgica	29177	3	1 por 9725
Francia	782971	55	1 por 14235
Alemania	620237	44	1 por 14096
España	85709	7	1 por 12244
Italia	84820	5	1 por 16964
Suecia	90000	7	1 por 12857
Suiza	79851	8	1 por 9981

Tomado de Rey Liste, García Caeiro AL. Cribado Neonatal de la hiperplasia suprarrenal congénita. Aplicabilidad en Galicia. Santiago de Compostela: Ser vicio Galego de Saude. Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia, avaliat, 2004. Serie de Avaliación de Tecnoloxias. Informes; INF 2004/03.

FISIOPATOLOGÍA

Las manifestaciones clínicas de la HSC son una consecuencia de deficiencias en cualquiera de las enzimas que intervienen en la transformación del colesterol a cortisol.

El déficit de cortisol consecuente incrementa la producción de hormona adrenocorticotropa (ACTH) y secundariamente, se produce una hiperestimulación de la corteza adrenal, aumentando el tamaño de las glándulas suprarrenales (hiperplasia) y provocando un incremento en la producción de precursores de los esteroides previos al bloqueo enzimático.

Existen cinco enzimas implicadas en la patogénesis de la HSC:

- ▶ STAR (steroidogenic acute regulatory protein): proteína esencial para el transporte del colesterol al interior de la mitocondria y su posterior transformación en pregnenolona.
- ▶ 17 alfa hidroxilasa (17 α -OH).
- ▶ 3 beta hidroxisteroide deshidrogenasa (3 β -HSD).
- ▶ 21 hidroxilasa (21-OH).
- ▶ 11 beta hidroxilasa (11 β -OH).

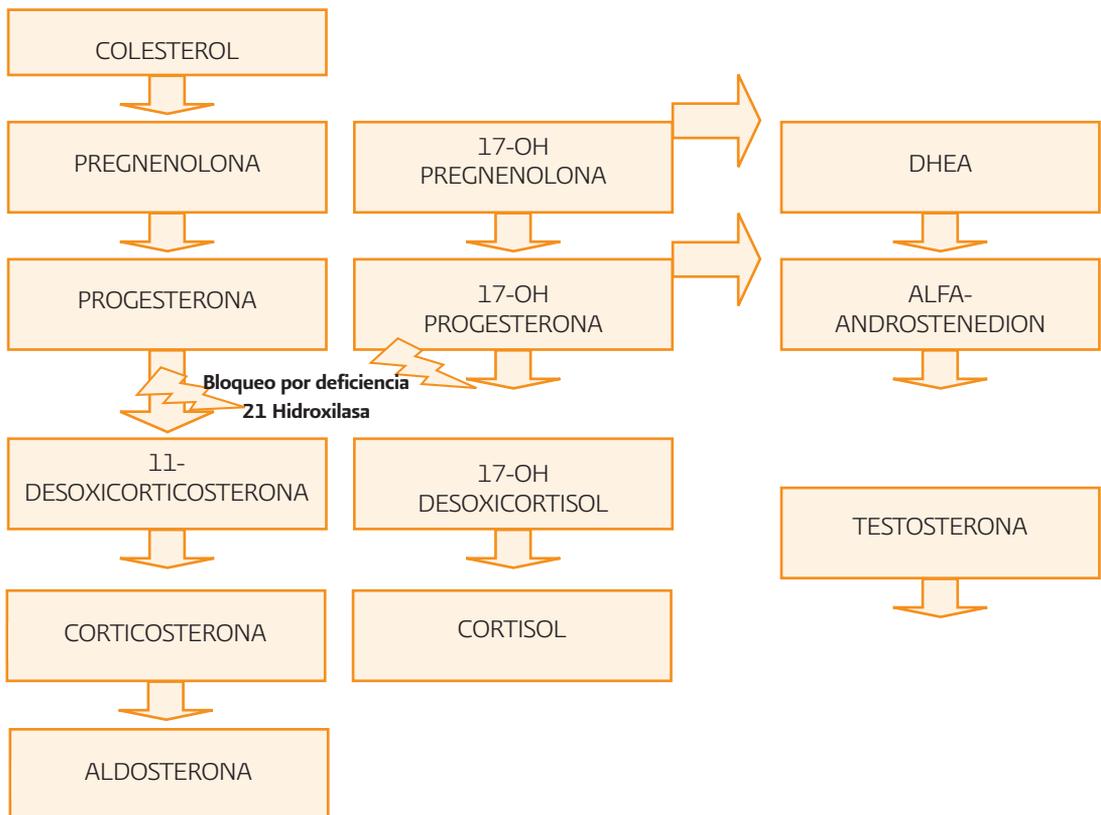
El déficit de 21-OH es la forma más frecuente, causando entre el 90 y el 95% de los casos de HSC. Debido a ello y salvo aquellos casos en los que se especifiquen otros tipos de deficiencia, en este lineamiento nos estaremos refiriendo al déficit de 21-OH cuando hablemos únicamente de HSC.

En el caso de deficiencia de 21-hidroxilasa, el bloqueo ocurre a nivel de la progesterona y de la 17-hidroxiprogesterona, desviando la ruta metabólica hacia un incremento de los precursores para la producción de andrógenos (dehidroepiandrosterona, testosterona y androstenediona), con la consecuente virilización y a su vez, se presenta una disminución en la producción de cortisol (hipocortisolismo) y de aldosterona en la variedad perdedora de sal (hipoaldosteronismo).

La síntesis de la enzima 21-hidroxilasa está codificada por el gen CYP21, el cual tiene 2 genes homólogos. Uno activo CYP21A2 y un pseudogen inactivo CYP21A1P, ambos, localizados en el brazo corto del cromosoma 6, contiguo al locus de los antígenos del sistema HLA.

El fenotipo está relacionado con la severidad de la deficiencia enzimática.

Esteroidogénesis adrenal



Fuente: Coordinación de Reanimación Neonatal. Centro Nacional de Equidad de Género y Salud Reproductiva

DIAGNÓSTICO

La sospecha diagnóstica de la HSC por déficit de 21-hidroxilasa se establece por los signos clínicos y por la prueba de tamiz neonatal, confirmándose mediante pruebas de laboratorio que utilizan otras técnicas analíticas y genéticas como la Espectrometría de Masas en Tandem, Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución y la Biología Molecular.

Cabe mencionar que todo/a paciente con trastorno en la diferenciación de genitales debe ser inmediatamente referido/a hacia un tercer nivel de atención.

Diagnóstico Clínico

Se realiza por la presencia de signos y síntomas resultantes de la deficiencia enzimática. Fenotípicamente se pueden agrupar en las siguientes variedades:

1. Clásica perdedora de sal
2. Clásica no perdedora de sal o virilizante simple
3. Forma no clásica o de presentación tardía

1. Variedad Clásica perdedora de sal

Representa la forma más severa de presentación, y la más frecuente entre las variedades clásicas. Esta deficiencia se presenta desde el primer trimestre de vida intrauterina, cuando se lleva a cabo la diferenciación sexual normal. En caso de que el producto afectado tenga un sexo cromosómico XX, el hiperandrogenismo a nivel genital puede ocasionar diversos grados de virilización que van desde fusión de labios menores, escrotalización de labios mayores y clitoromegalia hasta un aspecto de los genitales externos, indistinguible de un varón, pero sin gónadas palpables; lo cual tiene relación directa con la severidad del defecto. Si el sujeto afectado es de sexo cromosómico XY, la diferenciación genital se presenta normalmente aunque el hiperandrogenismo causa un aumento moderado a severo del volumen peneano y disminución del volumen testicular.

En recién nacidos de ambos sexos, el aumento en los niveles de ACTH favorece el incremento en secreción de alfa-MSH (alfa-melanocyte stimulating hormone), estimulando los receptores a nivel de piel y explicando la hiperpigmentación evidente en la mayoría de los casos, sobretodo a nivel de genitales y pezones.

El hipocortisolismo puede traducirse en hipoglucemia, hipotensión, diarrea y vómito, presentes a partir de la segunda a tercera semana de vida.

La deficiencia de aldosterona, característica de la variedad perdedora de sal; lleva a deshidratación, hiponatremia, hiperkalemia y acidosis metabólica, tales alteraciones pueden causar crisis convulsivas al paciente.

Las manifestaciones agudas de hipocortisolismo con o sin hipoaldosteronismo, se denominan en conjunto crisis de insuficiencia adrenal, la cual requiere tratamiento hospitalario de urgencia y cuyo diagnóstico inoportuno pone en riesgo la vida del recién nacido/a.

2. Variedad no perdedora de sal o virilizante simple

En estos casos, existe una deficiencia parcial en la actividad de la enzima 21-hidroxilasa, lo cual permite una suficiente producción de cortisol y mineralocorticoides, lo cual evita la pérdida salina. La alteración en la diferenciación genital externa puede verse afectada en igual forma que en la variedad perdedora de sal.

Se manifiesta en el periodo neonatal en las niñas como trastorno en la diferenciación de genitales sin pérdida salina. Constituye la causa más frecuente de trastorno en la diferenciación de genitales en la mujer: caracterizada por clitoromegalia acompañada o no de fusión postero-anterior de labios menores y labios mayores rugosos, pigmentados y con fusión postero-anterior; los genitales internos son normales.

En cuanto al varón, el aspecto suele ser normal en el momento del nacimiento, pero hay una desproporción genital a expensas de aumento del volumen peneano y disminución del volumen testicular que se hace evidente con el progreso de la edad, pudiendo pasar desapercibido hasta que el paciente presenta datos de pubertad precoz periférica, particularmente la aparición de vello púbico.

En ambos sexos, se acelera la progresión de la edad ósea, causando inicialmente talla alta y edad ósea acelerada, más secundario a la fusión epifisiaria precoz, se observa una talla baja en los adultos.

Teniendo en cuenta que una de las formas más frecuentes de presentación de la variedad clásica de HSC es la virilización de genitales externos femeninos y que el grado de virilización de los genitales es variable, es importante reconocer y clasificar este grado de masculinización. La clasificación de Prader establece cinco grados de virilización, y constituye una herramienta clínica de fundamental uso en el diagnóstico. Anexo 1

3. Forma no clásica o de presentación tardía

La deficiencia enzimática es parcial, suficiente para que la vía gluco y mineralocorticoide no se vea afectada en la etapa intrauterina y en los primeros años de vida. Cursa con virilización postnatal, habitualmente después de los 6 años de edad o en la adolescencia, y no presenta pérdida salina. Los niños afectados antes de los 9 años de edad presentan pubertad precoz periférica, caracterizada por aumento del volumen del pene, sin aumento del volumen testicular, aceleración de la velocidad de crecimiento, pubarca prematura, voz grave y aumento de la masa muscular. Pueden manifestar también pubertad precoz dependiente de gonadotropinas (con maduración testicular) que resulta de la exposición crónica a niveles elevados de andrógenos. Posteriormente se manifiestan acné severo y/o infertilidad. En las mujeres se presentan diversos grados de virilización. (pubarca prematura, acné, hirsutismo, clitoromegalia, cambios de voz, incremento de la masa muscular) y alteraciones menstruales, particularmente oligomenorrea o incluso amenorrea primaria. Puede asimismo manifestarse antes de la edad de 8 años pubertad precoz dependiente de gonadotropinas (con maduración ovárica). El cuadro clínico en la adolescencia y en la edad adulta puede ser indistinguible del síndrome de ovarios poliquísticos y se requiere hacer diagnóstico diferencial ya que el manejo es diferente.

Características Clínicas de la Hiperplasia Suprarrenal Congénita por Deficiencia de 21-Hidroxilasa

Variedades	Características clínicas	Edad de inicio	Procedimiento
Clásica perdedora de sal	Varon: Genitales aparentemente normales Mujer: Ambigüedad de genitales Ambos: Hiperpigmentación, deshidratación, hipoglucemia, hipotensión, diarrea, vómito	Al nacimiento	Tamiz neonatal y referencia al tercer nivel
Virilizante simple	Varon: Genitales aparentemente normales Mujer: Ambigüedad de genitales	Al nacimiento	Tamiz neonatal y referencia al tercer nivel
Tardía	Varon: Pubertad precoz Mujer: Clitoromegalia, alteraciones menstruales	A partir de la etapa escolar	

Fuente: Grupo Técnico responsable de la elaboración del lineamiento

Diagnóstico por laboratorio

Ante la presencia de un caso sospechoso, probable y/ o presencia de datos clínicos sugestivos de sobreproducción androgénica (virilización, ambigüedad de genitales); el/la paciente debe ser referido inmediatamente a tercer nivel de atención para las pruebas confirmatorias: la determinación plasmática de niveles de 17-hidroxiprogesterona, testosterona y ACTH en plasma.

De no ser posible realizar inmediatamente las pruebas confirmatorias, previo a iniciar tratamiento con esteroides, deberá guardarse una muestra de 2 ml de suero para las determinaciones hormonales confirmatorias. Dicha muestra deberá guardarse congelada hasta su determinación. En los casos probables de HSC con niveles séricos elevados de 17 hidroxiprogesterona, testosterona y ACTH por arriba de los límites fisiológicos de acuerdo a la técnica utilizada; se debe considerar al paciente como un caso confirmado.

Pruebas complementarias

En presencia de un trastorno en la diferenciación de genitales, o de un neonato aparentemente varón a quien no se le palpan las gónadas, se debe realizar además del tamiz para hiperplasia suprarrenal congénita y estudios confirmatorios, la determinación de androstenediona, cortisol y cariotipo en sangre periférica.

La genotipificación de mutaciones del gen CYP21A, el ultrasonido y la genitografía se han sugerido como procedimientos adicionales.

Los/las pacientes con trastorno en la diferenciación de genitales representan una urgencia médica y social, en el cual se requiere una evaluación inmediata en tercer nivel o unidad de alta especialidad, previa a la asignación de género.

DIAGNÓSTICO PRENATAL

El diagnóstico prenatal y el tratamiento prenatal, deben realizarse únicamente en una unidad de tercer nivel o alta especialidad, específicamente en el siguiente embarazo de la familia, acompañado de consejo genético.

El objetivo del diagnóstico prenatal de HSC es la prevención de la virilización prenatal en niñas afectadas y el reconocimiento temprano de las potenciales variedades perdedoras de sal en los varones.¹¹

La técnica ideal para diagnóstico prenatal es el análisis genético molecular utilizando ADN extraído de las células de las vellosidades coriónicas o amniocitos para el análisis del gen CYP21A.

El tratamiento prenatal con esteroides disminuye la virilización en el feto femenino, su administración debe iniciar en la cuarta semana de gestación hasta la semana 16.¹¹

INTERVENCIÓN PSICOSOCIAL DEL PERSONAL DE SALUD ANTE EL PACIENTE CON HSC Y SUS PADRES

Observaciones al personal de salud y recomendaciones psicosociales para la orientación y adecuada referencia del paciente con HSC.

Una vez que se tiene la sospecha diagnóstica de HSC, el personal de salud debe tomar en cuenta evitar asignar al paciente un género, se recomienda referirse al paciente utilizando términos neutros, y enviarlo a un tercer nivel de atención para su estudio.

Idealmente un psicólogo/a o un trabajador/a social deben estar presentes en la deliberación del diagnóstico a los padres para tratar el impacto que produce el saber que un hijo/a al/la que se le ama padece esta enfermedad.

El/la psicólogo/a debe trabajar las expectativas de los padres hacia el diagnóstico, la conciencia hacia el diagnóstico y el significado que los padres dan a la enfermedad para el proceso de asignación de sexo, en conjunto con los especialistas en genética, endocrinología y cirugía.

Apoyo multidisciplinario para los pacientes afectados y sus familias.

Los familiares deben recibir orientación y apoyo psicológico referente a sus expectativas en relación al género del/la paciente, así como consejo genético en relación a la posibilidad de futuros hijos/as afectados/as. Se debe hacer mención que los/las hermanos/as del/la paciente deben ser evaluados/as por genética, ante la posibilidad de un estado portador. De igual manera la evaluación por genética se debe retomar en la pubertad para hacer de su conocimiento la posibilidad de transmitir la enfermedad a su descendencia.

Cada caso debe ser evaluado multidisciplinariamente (pediatría, endocrinología pediátrica, cirugía gineco-urológica, psicología, genética) en una unidad de tercer nivel para decidir la correcta asignación del género del/la paciente, tratamiento y seguimiento.¹⁷

El pronóstico de la enfermedad es muy favorable siempre que no se suspenda la medicación y se efectúen controles periódicos para el seguimiento clínico y el ajuste de dosis, pudiendo llevar una vida normal.

PRUEBA DE TAMIZ PARA HSC

El tamiz para HSC se basa en la determinación de la 17-hidroxiprogesterona en sangre total, en papel filtro, generalmente a partir del tercer día de vida.

La técnica de análisis de la 17-OHP en muestras de sangre en papel de filtro fue desarrollada por Pang et al en 1977. En los casos positivos se debe medir a posteriori los niveles de ACTH, testosterona y 17-OHP en suero para confirmar el diagnóstico.

Los objetivos principales que persigue un programa de tamiz neonatal del déficit de 21-OH son:^{11,18}

- a) Anticiparse a la aparición de una posible crisis de pérdida salina grave y potencialmente letal, así como prevenir la morbimortalidad derivada de la misma.
- b) Realizar un diagnóstico oportuno para evitar una incorrecta asignación de sexo en las niñas afectadas con trastorno en la diferenciación de genitales.

Para la prueba de tamiz neonatal de la HSC existen fundamentalmente tres técnicas de análisis:

- a) Radioinmunoensayo
- b) Inmunoensayo por enzima (ELISA)
- c) Fluoroinmunoensayo

Estas técnicas determinan la concentración de 17 hidroxiprogesterona en papel filtro en una muestra de sangre obtenida por punción del talón.

El tamiz por cualquier técnica sobreestima los niveles de 17 hidroxiprogesterona en niños y niñas con peso inferior a 1500gr. El punto de corte dependerá de la técnica utilizada.

El punto de referencia para dividir un resultado positivo de 17 hidroxiprogesterona del negativo, se ha establecido como el nivel que se encuentra por arriba del percentil 99 para la media del valor de los recién nacidos sanos establecido en ese método.¹¹

El mayor número de falsos positivos reportados se observa en casos de niños y niñas con bajo peso o prematuros/as.

El/la neonato/a prematuro/a o con bajo peso al nacer puede cursar con niveles elevados de 17-OH progesterona, que se corrigen hasta la normalización del peso o la corrección de la edad gestacional.

Los niveles se encuentran elevados también en los/las recién nacidos/as con retraso en el crecimiento intrauterino. De forma similar, los/las pacientes afectados/as por enfermedad o estrés significativo pueden cursar con niveles altos incluso hasta el tercer mes de vida. Los niños y niñas prematuros suelen tener niveles altos de 17-OHP incluso después del tercer día de vida.²³

Algunos datos de puntos de corte por radioinmunoensayo referenciados en otros países como Chile reportan lo siguiente:

Peso (Kg)	Más de 2.5	1.5-2.5	Menos de 1.5	Todos
Punto de corte (ng/ml)	5.6 - 22.13	4.9 - 29.44	5.4 - 345.14	5.1 - 23.82

Edad gestacional	Más de 36	33-36	Menos de 33	Todos
Punto de corte (ng/ml)	2.1 - 5.3	5.4 - 23.8	5.7 - 276.6	5.1 - 23.8

Tomado de Rev Med Chil 2000; 128:1113

Las técnicas analíticas de confirmación diagnóstica que generalmente se utilizan son:

- ▶ Espectrometría de masas en Tandem
- ▶ Cromatografía de líquidos de alta resolución/cromatografía de líquidos de ultradesempeño
- ▶ Espectrofotometría de ultravioleta visible
- ▶ Espectrometría de absorción atómica

TRATAMIENTO

El tratamiento de la HSC se puede dividir en: tratamiento de las complicaciones agudas (crisis adrenal) y el tratamiento de mantenimiento e intervención quirúrgica cuando se requiera, y seguimiento posterior. El tratamiento de las complicaciones agudas, se debe realizar en una unidad de segundo nivel de atención, mientras que el tratamiento de mantenimiento y/o intervención quirúrgica, se llevan a cabo en unidades de alta especialidad o tercer nivel.

El primero se lleva a cabo en los casos donde el/la paciente presenta insuficiencia suprarrenal aguda, significa una urgencia endocrinológica, su tratamiento tardío se ha asociado con una alta mortalidad por complicaciones derivadas del colapso vascular y desequilibrio hidroelectrolítico. El tratamiento de mantenimiento tiene como finalidad, sustituir los esteroides faltantes derivados de las deficiencias enzimáticas.

Segundo nivel de atención:

Tratamiento de la crisis adrenal a nivel hospitalario:

Definición: imposibilidad súbita de las glándulas suprarrenales para producir hormonas de tipo mineralocorticoide o glucocorticoide.

Objetivos del tratamiento:

1. Corrección del desequilibrio hidroelectrolítico: con monitoreo de signos vitales y control estricto de líquidos.
2. Aporte de Glucocorticoide en dosis de estrés.

Manifestaciones clínicas: Se presentan de manera característica entre la primera a tercera semana de vida postnatal, los/las pacientes presentan rechazo a la vía oral, hiporexia, irritabilidad, pérdida de peso, astenia y debilidad. Al mismo tiempo hay vómito y diarrea que causan deshidratación con colapso vascular y choque con presencia de acidosis metabólica.

A nivel electrolítico en la variedad clásica perdedora de sal, se evidencia en forma aguda alteraciones en los electrolitos séricos derivados de hipoaldosteronismo (hiponatremia: sodio sérico < 125 meq/lt), hiperkalemia (potasio sérico mayor a 7 meq/lt) y acidosis metabólica); y/o hipocortisolismo (hipoglucemia: glucosa menor a 40 mg/dl). La hiponatremia e hiperkalemia usualmente no se observan antes del séptimo día de vida.¹¹

El/la paciente con estas manifestaciones debe de contar con un acceso venoso e idealmente monitoreo de sus signos vitales, se debe tomar en cuenta, que la toma de muestras de sangre para electrolitos y perfil hormonal, debe realizarse previo a la administración de esteroides.

El tratamiento de la crisis adrenal comprende:

1. Corrección de la hipovolemia. Administración de líquidos intravenosos.
2. Tratamiento sustitutivo con esteroides: Glucocorticoides.
3. Identificación y tratamiento del factor desencadenante.

1. Manejo de la hipovolemia:

Administrar carga rápida de solución fisiológica al 0.9%, 20 ml por Kg dosis, máximo 3 cargas, evaluando el estado hemodinámico.

Se debe continuar con solución salina y solución glucosada en una relación de 2:1, dosis de 120 ml/kg/día para recién nacidos y lactantes, la mitad total en las primeras 8 horas y la mitad restante en las siguientes 16 horas, luego del segundo día los líquidos se calculan de acuerdo con las pérdidas registradas y con los resultados de laboratorio.

No se debe administrar inicialmente potasio a las soluciones, la administración posterior de potasio será de acuerdo a los requerimientos normales y/o al estado hidroelectrolítico del/la paciente.

2. Aporte de glucocorticoides en dosis de estrés:

Deberá administrarse un bolo intravenoso inicial de $100\text{mg}/\text{m}^2/\text{SC}$ por dosis de hidrocortisona, para continuar con $50\text{-}80$ mg/ m^2 al día en goteo continuo (lo más deseable) o dividido cada 6 u 8 horas durante uno o dos días. Las alteraciones agudas secundarias a la deficiencia de mineralocorticoide se corrigen con aporte hidroelectrolítico. La hidrocortisona a dosis de estrés proporciona un efecto mineralocorticoide. En caso de no lograr corrección de la hiponatremia, deberá calcularse el déficit y colocar una corrección de sodio para elevar 10 meq/L en 24 horas. El déficit de sodio a nivel de los túmulos renales evita una adecuada acción absorbente de sodio por parte de los mineralocorticoides.

Es indispensable la vigilancia de los signos vitales (presión arterial, frecuencia cardíaca, temperatura) y electrolitos séricos cada 6 horas hasta la estabilización del/la paciente.

Después de la fase aguda es necesario iniciar el tratamiento sustitutivo que debe incluir glucocorticoides y mineralocorticoides, toma de muestra para estudio confirmatorio y contacto para referencia a 3er nivel para su seguimiento endocrinológico estrecho.

3. Identificación y tratamiento del factor desencadenante:
se debe identificar la causa desencadenante de la crisis adrenal (proceso infeccioso, síndrome febril) y dar tratamiento al mismo según se requiera.

Tercer nivel de atención: Tratamiento de mantenimiento.

El tratamiento es para toda la vida, y tiene los siguientes objetivos:

1. Mantener las concentraciones de esteroides en rangos fisiológicos altos.
2. Frenar la hipersecreción de ACTH y el hiperandrogenismo concomitante:

La producción fisiológica de glucocorticoides es cercana a 9 a 12 mg/m² de Sc al día, por lo que las dosis de mantenimiento se ubican por arriba de este rango, recomendándose 10 a 15 mg/m² al día de hidrocortisona o equivalente intravenoso o intramuscular ²¹, o hidrocortisona 25 mg/m²/día vía oral en 3 dosis o esteroide equivalente.

Ante enfermedades intercurrentes o cirugías se debe manejar la dosis de estrés que se describe a continuación: 75 a 100 mg/m²/día de hidrocortisona IV o IM o duplicarse la dosis de mantenimiento administrada por vía oral, (aproximadamente 36 mg/m² SC/día), durante el periodo agudo de la enfermedad por lapso de 48 a 72 horas, una vez resuelto el cuadro, reiniciar la dosis habitual.

El/la médico/a tratante debe siempre alertar a los padres del/la paciente que en caso de las condiciones antes mencionadas se debe incrementar la dosis de esteroide y acudir a valoración especializada lo más pronto posible.

Glucocorticoides disponibles para sustitución y sus equivalencias

Glucocorticoides disponibles	Cortisol	Hidrocortisona	Prednisona	Metilprednisolona	Dexametasona
1 mg equivalente	1 mg de cortisol	1 mg de cortisol	4 mg de cortisol	5 mg de cortisol	30 mg de cortisol

Fuente: Coordinación de Reanimación Neonatal del Centro Nacional de Equidad de Género y Salud Reproductiva

Esteroides disponibles en el Cuadro Básico de Medicamentos

Clave del cuadro básico de medicamentos	Descripción
Prednisona 0472, 0473	Tabletas de 5 y 50 mg. Envase con 20.
Dexametasona 3432	Tableta de 0.5 mg, envase con 30.
Fludocortisona 4160	Comprimido 0.1 mg, envase con 100.
Metilprednisolona succinato 0476	Sol. Inyectable 500 mg.

Fuente: Centro Nacional de Equidad de Género y Salud Reproductiva. Basado en el Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos. Comisión interinstitucional del Cuadro Básico de Insumos del Sector Salud, Edición 2007

2. Evitar la pérdida salina:

La aldosterona se suple con la administración de la fludrocortisona vía oral en una dosis diaria de 0.1 a 0.3 mg por día en menores de un año, posteriormente la dosis requerida varía de 0.05 a 0.2 mg diarios. Se debe considerar que la hidrocortisona por vía intravenosa a dosis de 50 mg/m²/día también proporciona la cantidad de mantenimiento de mineralocorticoide requerido. Se debe vigilar siempre la presión arterial y electrolitos en pacientes en quienes se dé aporte sustitutivo con mineralocorticoide.

Tercer nivel de atención: Seguimiento y control médico.

El/la paciente con diagnóstico confirmado de hiperplasia suprarrenal congénita debe ser idealmente valorado clínica y bioquímicamente, controlado y observado por un/una especialista en endocrinología en un tercer nivel de atención.

El/la médico/a especialista en endocrinología valorará el envío a segundo nivel de atención para continuar el manejo y seguimiento de algunos pacientes con HSC, con revaloraciones en tercer nivel de atención de acuerdo a la estructura de atención de cada institución de salud que se encuentre a cargo de la atención del/la paciente.

El/la paciente con crisis controlada, puede ser tratado en forma ambulatoria una vez que sean corregidas las alteraciones hidroelectrolíticas, que cuente con un esquema sustitutivo de glucocorticoide y mineralocorticoide, y que los familiares se encuentren capacitados en relación a la identificación e inicio de tratamiento ambulatorio en casos de estrés (infecciones, fiebre).

Corrección quirúrgica:

La corrección quirúrgica de las alteraciones genitales en las niñas con virilización por HSC se debe llevar a cabo en tercer nivel de atención, estrictamente sólo después de la evaluación multidisciplinaria de la paciente en donde se establece que el diagnóstico de la HSC está confirmado y que la asignación de género se ha llevado a cabo; en donde los padres de la paciente se encuentran informados y concientes de los objetivos de la intervención.

Actividades por Nivel de Atención	
Primer nivel	Exploración completa del/la recién nacido/a.
	Realización de prueba de tamiz neonatal para HSC.
	Referencia de casos sospechosos a segundo o tercer nivel de atención.
Segundo nivel	El/la médico/a pediatra o endocrinólogo/a deberán :
	Atender en forma prioritaria a los pacientes con resultado de tamiz positivo, trastorno en la diferenciación de genitales o datos clínicos de hipocortisolismo o hipoaldosteronismo.
	Realizar la determinación urgente de electrolitos séricos, con corrección hidroelectrolítica si así se requiere.
	Tomar muestra para determinación de 17-OH, testosterona y cortisol previo al inicio de esteroides, en caso de no poder procesarse de inmediato, guardar una muestra mayor o igual a 2 ml y ponerla en congelación para su posterior análisis.
	Iniciar tratamiento hormonal en caso de prueba confirmatoria positiva y referir al paciente a tercer nivel de atención.
Tercer nivel	Atenderá en forma prioritaria a todos/as los/as pacientes que le sean referidos/as con: Prueba de Tamiz Neonatal Positiva, datos clínicos o bioquímicos de deficiencia de glucocorticoide y/o mineralocorticoide, ambigüedad de genitales, niveles de 17-OH progesterona elevados.
	Iniciará tratamiento médico si así lo considera hasta que se descarte o confirme el diagnóstico.
	Llevará a cabo una evaluación multidisciplinaria con los servicios de psicología, endocrinología, cirugía, genética y en conjunto con los padres para la correcta asignación del género del/la paciente.
	Proporcionará manejo y seguimiento a todos los casos confirmados de HSC.
	Valorará el envío a segundo nivel de atención para continuar el manejo y seguimiento de los/las pacientes con diagnóstico de HSC, con revaloraciones semestrales en tercer nivel de atención.

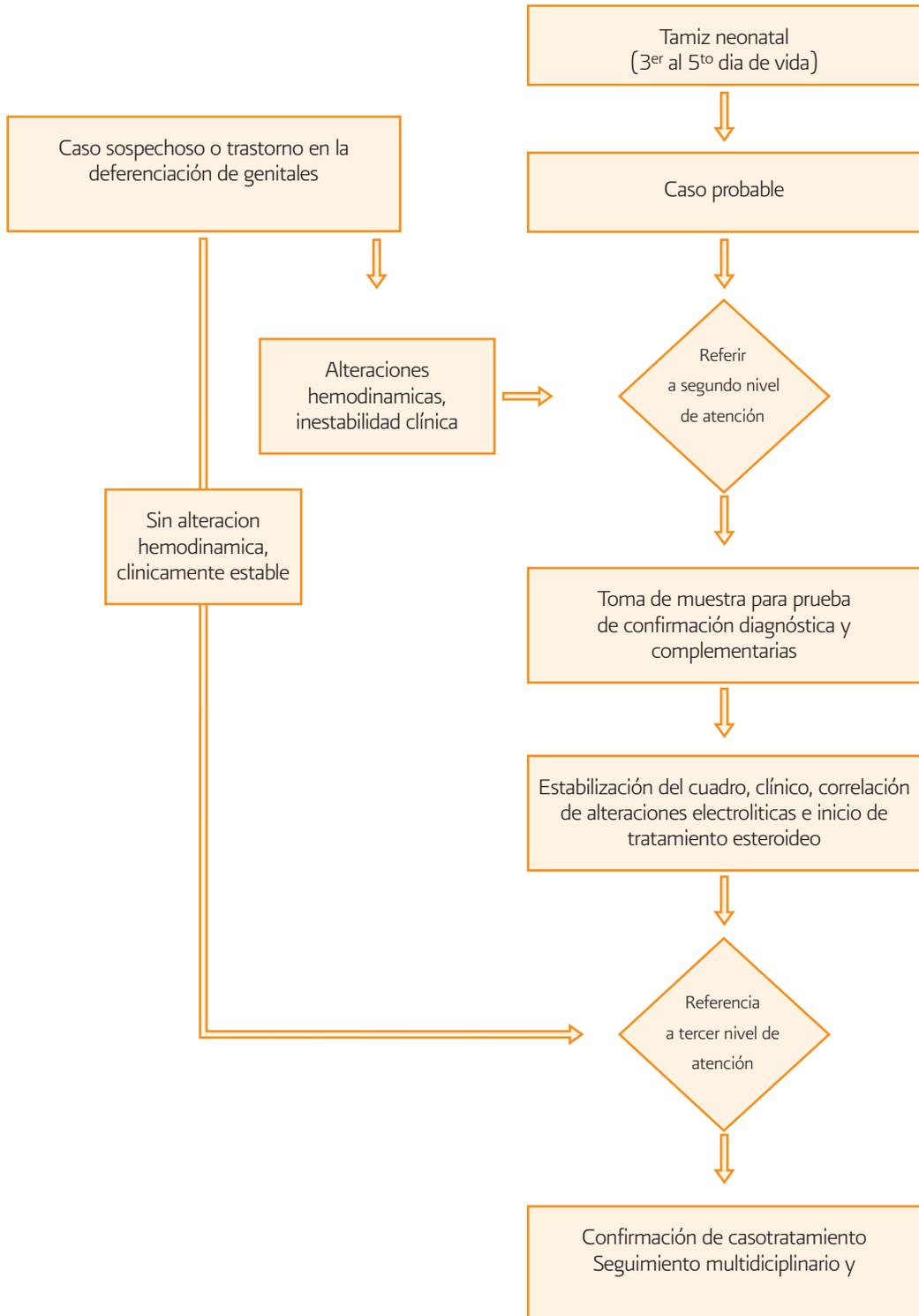
Fuente: Centro Nacional de Equidad de Género y Salud Reproductiva. Modificado del Manual de Detección y Atención Integral de Enfermedades Metabólicas Congénitas, Instituto Mexicano del Seguro Social, Dirección de Prestaciones Médicas, Unidad

Anexo 1. Grados de Virilización de acuerdo a la Clasificación de Prader

Grado de virilización	Aspecto de los genitales externos	Aspecto de corte anteroposterior	Aspecto desde abajo
ligero	Hipertrofia de clitoris vulva pequeña		
Intermedio	Clitoris muy hipertrofiado		
			
Intenso	Clitoris desarrollado como un miembro viril, meato uretral abocado a la cara inferior del clitoris hipertrofico Ausencia de testiculos (anorquidia)		
			
Externo	Aspecto externo de genitales masculinos normales, ausencia de testiculos en las bolsas		
Aspecto normal al corte antero-posterior			

Fig. 1 - tipos de virilización en el pseudohermafroditismo femenino(según A. Prader)

Anexo 2. Flujograma de Atención para el paciente con sospecha de Hiperplasia Suprarrenal Congénita



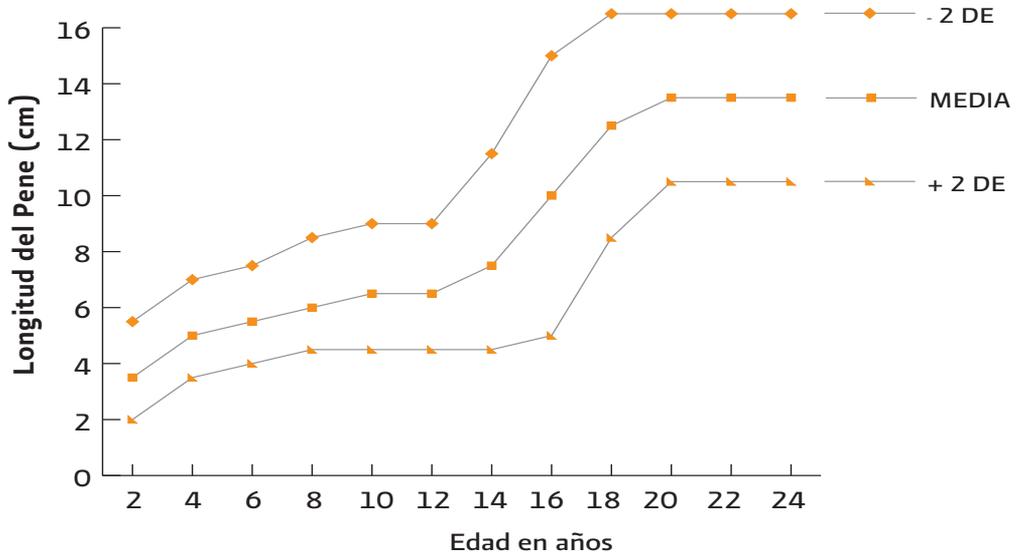
Anexo 3. Tablas de Referencia de Valores Normales de Somatometría Genital

Somatometría genital en niños mexicanos			
Edad	Testículos (volumen ml)		Pene (volumen ml)
	Derecho	Izquierdo	
RN	2.38+/-0.55	2.20+/-0.58	3.35+/-1.08
1m-12m	2.25+/-0.44	2.17+/-0.35	4.54+/-1.51
1 – 2 Años	2.7+/-0.53	2.33+/-0.54	5.73+/-0.54
2 -3 Años	2.09+/-0.42	2.10+/-0.43	5.9+/-2.23
3 -4 Años	2.03+/-0.51	2.00+/-0.43	6.76+/-2.27
4 -5 Años	2.12+/-0.56	2.11+/-0.52	7.00+/-2.62
5 – 6 Años	2.28+/-0.44	2.31+/-0.57	7.84+/-2.00
6 – 7años	2.35+/-0.56	2.26+/-0.60	8.15+/-2.15
7 -8 Años	2.45+/-0.69	2.45+/-0.69	9.62+/-2.93
8 – 9 Años	2.58+/-0.60	2.51+/-0.56	10.52+/-3.30
9 – 10 Años	2.84+/-0.72	2.78+/-0.55	11.05+/-4.28
10 – 11 Años	3.39+/-1.48	3.30+/-1.23	11.20+/-4.38
11 – 12 Años	6.42+/-4.29	6.37+/-4.20	15.75+/-9.57
12 – 13 Años	8.09+/-5.13	7.48+/-4.53	19.34+/-14.28
13 – 14 Años	13.52+/-6.64	13.95+/-7.12	39.04+/.23.77
14 -15 Años	20.23+/-5.30	18.57+/-4.19	58.95+/-21.96
15 – 16 Años	20.53+/-4.08	20.98+/-3.98	58.25+/-16.34
16 – 17 Años	25.13+/-5.52	24.80+/-5.75	

Tomado de Robles y Álvarez Navarro

Nota: Promedio +/-1 DE

Evolución de la Longitud del Pene con relación a la Edad (Media +/- 2 DE)



Adaptado de Lee et Al. 1980

Anexo 4. Valores Normales de Electrolitos Séricos en pacientes pediátricos

Electrolito	Rango de Referencia
Cloro	99-111 mEq/L
Glucosa	Pretérmino 45-100 mg/dl Término 45-120 mg/dl Hasta los 16 años. 60-105 mg/dl
Potasio	< 10 días 4.0 a 6.0 meq/L <10 días 3.5 a 5.0 meq/L
Sodio	Pretérmino 130-140 mEq/L Termino 135-148 mEq/L

BIBLIOGRAFÍA

1. Merke D., Domstein S. Congenital Adrenal Hyperplasia. *The Lancet*, 2005; 365:2125-2136.
2. Pang S, Wallace M., Hoffman L., Truline H., Dorche C., Lyon C., Dobbins R., Kling S., Fujikeda K., Suwa S. Worldwide experience in newborn screening for classical congenital adrenal hyperplasia due to 21-OH deficiency. *Pediatrics* 1998;81(6): 866-874.
3. New MI., An Update of congenital adrenal hyperplasia. *Ann NY Acad Sci* 2004 Dec.;1038:14-43.
4. Trakakis E. Et al. 21 Hydroxylase deficiency from molecular genetics to clinical presentation. *J Endocrinol Invest*. 2005 Feb.;28 (2):187-92.
5. Van der Kamp H., Kees N., Bert E., Van Baarle M. Barto O., Vekerk P., Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia in the Netherlands. *Pediatrics* 2001; 108(6): 1320-24.
6. Autti-Ramo I., Makela M., Sintonen H., Koskinen H., Laajalahti L., Halila R., Kaariainen H., Lapatto R., Nanto-Salonen K., Pulkki K., Renlund M., Salo M., Tyni T. Expanding screening for rare metabolic disease in the newborn: An analysis of cost, effect and ethical consequences for decision-making in Finland, *Acta Paediatrica* 2005;94:1126-1136.
7. Manual de detección y atención integral de enfermedades metabólicas congénitas del Instituto Mexicano del Seguro Social. Dirección de prestaciones médicas, Unidad de Salud Pública, Coordinación de Programas Integrados de Salud.
8. Kristina A. Strnadova, Félix Votava, Jan Lebl, Adolf Mulh, Chike Item, and Et al Prevalence of congenital adrenal hyperplasia among sudden infant death in the Czech Republic and Austria. *Eur J Pediatr* 2007; 166:1-4.
9. Cardoso Martens IR, Sotelo Cruz N. Hiperplasia suprarrenal congénita: diagnóstico y tratamiento en 20 casos. *Revista Mexicana de Pediatría*, Nov-Dic 2007; 74(6): 251-256.
10. Rey Liste, García Caeiro AL. Cribado Neonatal de la hiperplasia suprarrenal congénita. Aplicabilidad en Galicia. Santiago de Compostela: Servicio Galego de Saude, Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia, avalia-t, 2004. Serie Avaliación de Tecnoloxías. Informes; INF 2004/03.
11. Section of endocrinology and Committee on Genetics. Technical Report: Congenital Adrenal Hyperplasia. *Pediatrics* Dic 2000,106.(6):1511-1517.
12. Newman K., Judson R. Anderson K. The surgical management of infants and children with ambiguous genitalia, lessons learned from 25 years. *Ann Surg*. Junio 1992: 215 (6): 644-653.
13. Jeffrey A. Cain P., Rink R. Feminizing genital reconstruction in congenital adrenal hyperplasia. *Indian Journal of Urology* Ene-Mar 2009: pag 17-26.
14. Creighton S. Surgery for intersex. *J R Soc Med* 2001:94. 218-220.
15. Committee on Genetics, Section on Endocrinology, Section on urology. Evaluation of the Newborn with developmental anomalies of the external genitalia. *Pediatrics*, Julio 2000;106(1): 138-142.
16. Creighton S., Minto C. Managing Intersex. *BMJ* 2001; 323:1264-5.
17. Lloyd-Puryear M., Tonniges P., Van Dyck P, Mann M., Brin A. McPhelson J-M. American Academy of Pediatrics Newborn Screening Task Force. Recommendations: How far have we come? *Pediatrics* 2006;117, S194-S211.
18. White PC. Neonatal Screening for congenital adrenal hyperplasia. *Nat Rev Endocrinol* 2009 Sep;5 (9):490-8.
19. McGown, Huynh T, Coeley D, Nyunt O, Leong GM, Harris M, Cotteril AM. The Clinical and Biochemical spectrum of congenital adrenal hyperplasia secondary to 21 hydroxylase deficiency. *Clin Biochem Rev*. 2009 May 30 (2) 75-86.
20. Forest M. Recent advances in the diagnosis and management of congenital adrenal hyperplasia due to 21 hydroxylase deficiency. *Human Reproduction update*, 2004; (6):10, 469-485.
21. Hughes A. Management of congenital adrenal hyperplasia. *Arch Dis Child* 1988 (63), 1399-1404.
22. Nordestrom A. Wedell, Hagenfeldt, Marcus L., Larsson A., Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia: 17 hydroxiprogesterone levels and CYP21 genotypes in preterm infants. *Pediatrics* 2001;108 (4), 1-8.
23. German Alina, Suheir Suraiya, Tenenbaum-Rakover, Pillar Giora, Hochberg Zeev. Control of Childhood Congenital Adrenal Hyperplasia, and sleep activity and quality with morning or evening glucocorticoid therapy. *J Endocrinol Metabol*, Dec 2008, 93(12)4707-4710.
24. Newborn Screening guidelines for premature and/or Sick Newborns; proposed guideline. Clinical and Laboratory Standards Institute, 2008 Dic.28 (34)1-20.

4. DETECCIÓN, DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO DE LA GALACTOSEMIA CLÁSICA

La galactosemia clásica es un error del metabolismo clínicamente heterogéneo, autosómico recesivo causado por deficiencia parcial o total de la actividad enzimática de galactosa-1-fosfato-uridiltransferasa (GALT). Su frecuencia en la población caucásica es de 1:40 000 recién nacidos/as vivos/as. La mayoría de los/las pacientes inician con síntomas en el periodo neonatal, después de la ingesta de leche materna, la cual es rica en galactosa. El cuadro clínico se caracteriza por presentar rechazo al alimento, letargia, hipotonía, hepatomegalia con o sin falla hepática, ictericia, disfunción renal tubular, sepsis y catarata¹. A pesar de su curso potencialmente letal, dicho síndrome hepatotóxico neonatal puede ser prevenido con su diagnóstico temprano y restricción dietética de la galactosa, sin embargo, las complicaciones de esta patología a largo plazo aún son desconocidas y aparentemente están relacionadas con la producción endógena de galactosa.²

Obedeciendo la Norma Oficial Mexicana NOM-007-SSA"-1993 "Atención a la Mujer durante el Embarazo, Parto y Puerperio y del Recién Nacido Criterios y Procedimientos para la Prestación del Servicio" y en cumplimiento con la NOM-034-SSA2-2002 "Para la Prevención y Control de los Defectos al Nacimiento" incorpora la detección de la galactosemia clásica.^{3,4}

DEFINICIÓN Y ASPECTOS GENERALES

La lactosa es el hidrato de carbono más importante como fuente de energía, para el/la recién nacido/a y se encuentra en la leche de todos los mamíferos. En un disacárido, a partir de cuya hidrólisis intestinal, se obtiene glucosa y galactosa, esta última se encuentra en su forma soluble y su biodisponibilidad es del 40%. Existen además galactosa ligada con enlaces tipo beta en ciertas leguminosas, verduras y frutas; galactosa con enlaces tipo alfa en polisacáridos de tipo vegetal llamada galactósidos, y en algunas vísceras de animales los galactocerebrósidos y gangliósidos. Todos estos compuestos se obtienen de la dieta. Una vez liberada en el intestino la galactosa es absorbida a través del enterocito, mediante un transportador activo Na-dependiente que es común para la glucosa, y es transformada en glucosa principalmente por el hígado; también el cerebro y los eritrocitos poseen las enzimas necesarias para su utilización. El 80% de la galactosa ingerida se utiliza como fuente energética en la vía de la glucólisis, y el 20% para la síntesis de glicoproteínas y glicolípidos que resultan fundamentales para la acción de muchas proteínas, hormonas y para la estabilidad de las membranas celulares.

El diagnóstico temprano y el inicio oportuno limita el daño, mejora la calidad de vida y pronóstico del/la paciente con galactosemia clásica.^{1,5,6,7,8,9}

ANTECEDENTES HISTÓRICOS

La galactosemia clásica se describió inicialmente por von Reuss en 1908, quien publicó un artículo llamado 'Sugar excretion in Infancy' y refirió un caso que tras la ingestión de leche materna, aparecieron hepatoesplenomegalia y 'galactosuria'. Observó que retirando la leche de la dieta, disminuía la cantidad de galactosuria, sin embargo, este paciente falleció por las complicaciones que presentó. Así fue como por primera vez se dio a conocer un caso de galactosemia clásica y daño hepático severo en la infancia. En 1917 Goeppert F. describió otro caso, en el que observó peso y talla baja y el término galactosemia, fue ampliándose, hasta reconocerse como una patología hereditaria la cual requería de la supresión de productos lácteos en la dieta. En 1935

Manson y Turner realizan la descripción completa de la galactosemia. Leloir y colaboradores dieron a conocer la vía metabólica de los carbohidratos y la conversión de la galactosa a glucosa en los años 50. En los años 60 Leloir trabajó con la parte metabólica, estudió a los azúcares y la biosíntesis de los hidratos de carbono y demostró la acumulación de la glucosa-1-fosfato en los eritrocitos en pacientes con Galactosemia clásica. Dicho trabajo lo hizo merecedor del premio Nobel de química en 1970.

La metodología de estudio con tamiz neonatal para galactosemia clásica fue desarrollada por el Dr. Robert Guthrie siendo el segundo desorden detectable a través de métodos de análisis en recién nacidos/as.

El primer caso de deficiencia de Galactocinasa fue descrito por Gitzelmann en 1965^{5,8,9,10,11,12,13,14}

OBJETIVOS

Generales

Establecer y unificar los criterios del personal de salud para realizar detección, diagnóstico y tratamiento oportunos, seguimiento, rehabilitación y vigilancia epidemiológica de pacientes con galactosemia clásica y en esta forma contribuir a la disminución de la discapacidad.

Específicos

Establecer las acciones y procedimientos para detectar pacientes con galactosemia clásica a través de realizar tamiz metabólico en recién nacidos/as.

Establecer la prevalencia, morbilidad y mortalidad asociada a galactosemia clásica.

Definir los procedimientos de referencia y contrarreferencia de pacientes con sospecha de galactosemia clásica.

Disminuir el costo económico y social de las instituciones, las familias y la sociedad por concepto de las secuelas graves por galactosemia clásica.

EPIDEMIOLOGÍA

Se desconoce la frecuencia de presentación de galactosemia clásica en la población mexicana.

Incidencia mundial de la galactosemia clásica

País	Prevalencia
Austria*	1:3 951
Bélgica*	1:15 499
Alemania*	1:42 763
Irlanda*	1:31 000
Suiza*	1:37 921
España*	1:19 174
Estado Unidos de América**	1:50 000 - 1:70 000
Sudáfrica**	1:14 400 – 1:21 904
Canadá**	1:35 000 - 1:73 296
China**	1:419 286

Arabia Saudita**	1:8 333
Grecia**	1:16 000
Reino Unido*	1:70 000
Japón**	1:789 969
Brasil**	1:19 984

*Fuente: Gerard L. J. Neonatal screening in Europe; the situation in 2004. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2007;30:430-438. Refiere los datos como prevalencia.

**Fuente: los datos son tomados como incidencia de diversas fuentes, con los numerales: 1,5,8,9,15,16,17,18,19,20.

La incidencia se estima en dos casos por cada 100,000 recién nacidos/as vivos/as, con una letalidad neonatal que puede llegar hasta el 20%.²¹

DETECCIÓN OPORTUNA

La detección, diagnóstico y tratamiento oportuno tiene la finalidad de prevenir el curso potencialmente letal y morbilidad relacionados con la galactosemia clásica, sin embargo, la patogenia de las complicaciones a largo plazo es poco conocida y no se relaciona con la ingesta de galactosa.

La inclusión del estudio molecular de las mutaciones de GALT en el diagnóstico temprano de la galactosemia clásica permite delinear las estrategias terapéuticas y de seguimiento para cada paciente de acuerdo a su genotipo y evita la restricción dietética innecesaria en aquellos pacientes que no la requieren.

Referir oportunamente a pacientes a centros especializados para confirmación diagnóstica, que permita establecer tratamiento oportuno para disminuir complicaciones como sepsis, cataratas, cirrosis hepática, retardo mental y en mujeres la infertilidad.

La detección de pacientes, permite la posibilidad de ofrecer consejo genético y enfatizar el riesgo para futuros hijos/as.

FISIOPATOLOGÍA

La galactosa es un monosacárido producto de la hidrólisis de lactosa, fuente principal de energía durante la lactancia y se encuentra en la leche materna, leche de vaca y sus derivados, aportando 40-50% del requerimiento energético diario en el primer año de la vida.

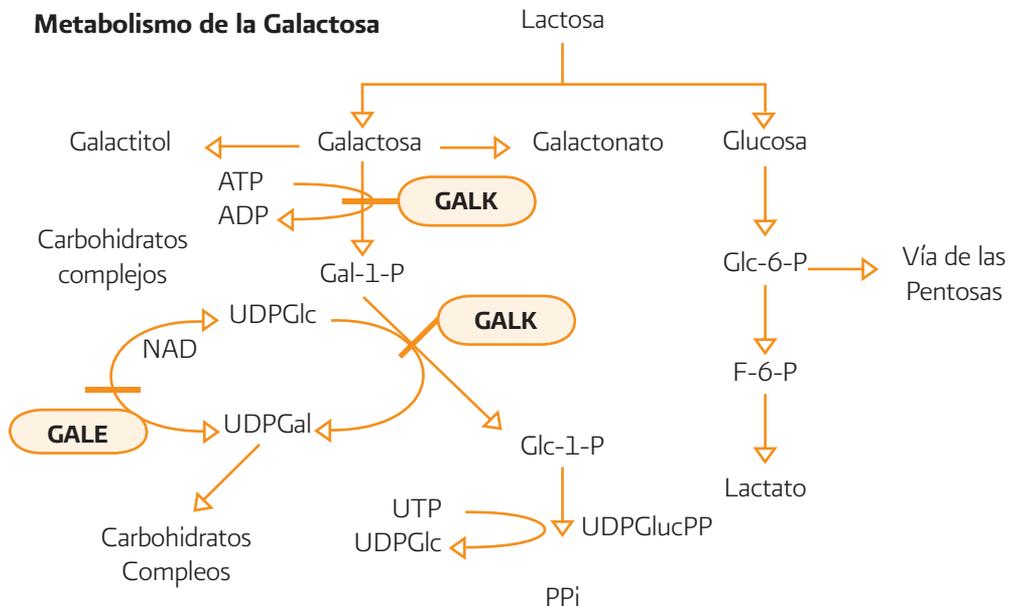
El/la recién nacido/a tiene contacto con galactosa in utero principalmente con el consumo de leche y derivados por parte de la madre y posterior al nacimiento durante la lactancia al ingerir productos que contienen lactosa; ésta es hidrolizada por las enzimas ubicadas en el borde en cepillo de las vellosidades intestinales: lactasa-florizina hidrolasa y beta-galactosidasa, con la obtención de galactosa y glucosa.

La galactosa es transportada al enterocito a través del borde en cepillo por medio de un transportador dependiente de Na⁺ (SGLT-1) y posteriormente metabolizada a glucosa-1-fosfato por la acción de 3 enzimas que forman parte de la vía metabólica descrita por Leloir y se encuentran en los tejidos de mamíferos. Las mutaciones en los genes que codifican para cualquiera de las enzimas: Galactosa cinasa (GALK), Galactosa 1-fosfato uridil transferasa (GALT) y Uridin difosfato- galactosa-4'- epimerasa (GALE) alteran la actividad enzimática con grados variables de presentación clínica. La mutación de la enzima GALT es considerada como la presentación de "Galactosemia clásica" .(Fig. 1)²²

Actualmente se han descrito más de 165 mutaciones en el gen GALT ; las 3 mutaciones más frecuentes en población mexicana son la Q188R, IVS2-2A>G y N314D (observadas en el 71%

de los/as pacientes)²³ siendo las dos primeras bioquímicamente severas por condicionar ausencia de la actividad enzimática, mientras que la última, es moderada por exhibir actividad del 50%.

FIGURA 1



Galactocinasa (GALK); Galactosa-1-Fosfato uridil transferasa (GALT); Uridin difosfato galactosa-4'-epimerasa (GALE); Gal-1-P = Galactosa-1-fosfato; Glc-1-P = Glucosa-1-fosfato; UDPGlc = Uridin difosfato glucosa; UDPGal = Uridin Difosfato galactosa; UTP = Uridin Trifosfato; PPi = Pirofosfato; Glc-6-P = Glucosa-6-fosfato; F-6-P = Fructuosa-6-fosfato. (Versión modificada de Blau, 1996).

Mapa metabólico

El primer paso en el metabolismo de galactosa es la fosforilación por medio de la enzima GALK con un adenosin trifosfato (ATP) y la formación de **galactosa-1-fosfato**, posteriormente la enzima GALT cataliza la reacción con **UDP-glucosa** para obtener glucosa-1-fosfato y UDP galactosa, el tercer paso es la interconversión de UDP galactosa a UDP glucosa por medio de la enzima GALE, y la generación de glucosa-1-fosfato por UDP-glucosa con la enzima pirofosforilasa.

Existen vías alternas para la formación de galactosa: la reducción de galactitol a través de dos enzimas, aldosa reductasa y L-hexonato deshidrogenasa, lo cual explica la presencia de **galactitol** en orina de los/as pacientes con mutaciones en 1 y 2 enzimas. La segunda vía se refiere a la reducción de galactosa a **galactonato**, las cuales al acumularse son responsables de daño a órganos blanco.

El daño multiorgánico secundario a la acumulación de galactosa y galactitol en paciente con galactosemia clásica sin tratamiento encuentran a diferentes niveles:

Ocular: Con la formación de cataratas por acumulación de galactitol.

Hígado: En la galactosemia clásica existe acumulación de galactosa y galactitol lo que conlleva a disfunción hepática aguda mortal en el periodo neonatal, con manifestación de hepatitis fulminante y sepsis generalmente por E. coli que no mejora con el tratamiento antibiótico.

Tubo digestivo: La presencia de vómito y diarrea durante el periodo neonatal, aunque su etiología es considerada de manera indirecta a la acumulación de los metabolitos.

Sistema tubular renal: Disfunción tubular renal generalizada con aminoaciduria, fosfatoturia y galactosuria (Síndrome de Fanconi).

Disfunción ovárica: Con hipogonadismo hipergonadorófico por acumulación de galactosa 1-fosfato en el ovario.

Sistema nervioso central: Alteraciones en la función cerebral y cerebelosa, disminución de niveles de ATP, alteraciones en el metabolismo de energía y niveles anormales de serotonina.

Los cambios bioquímicos que se presentan son: hipoglicemia, acidosis metabólica hiperclorémica con anion gap normal, disfunción hepatocelular: tiempos de coagulación prolongados, síndrome colestásico neonatal, albuminaria, aminoaciduria, galactosuria. La presencia de azúcares reductores en orina puede remitir en las primeras 72 horas de ayuno.^{22,24}

Cuadro clínico

En el/la recién nacido/a los síntomas y signos típicos de galactosemia clásica se desarrollan después de la ingestión de la lactosa. La siguiente tabla hace mención de estas alteraciones así como los laboratorios que se tendrá que realizar para documentar el diagnóstico en un paciente con este error innato del metabolismo.^{24,25}

Manifestaciones Clínicas y Bioquímicas Tempranos de Galactosemia Clásica en el periodo neonatal

Síntomas
Vómitos
Rechazo a la vía oral
Síndrome colestásico neonatal prolongado
Insuficiencia hepática aguda (Hepatitis fulminante)
Coagulopatía (TP y TTP)
Ascitis neonatal *(presentación rara)
Sepsis neonatal (E.coli)
Acidosis tubular renal proximal (glucosuria, aminoaciduria y fosafaturia)
Tubulopatía proximal
Cataratas
Crisis convulsivas
Detección de crecimiento
Disfunción ovárica *(presentación rara)

Laboratorio	Neonato
Bilirrubinas séricas	Elevada
Albúmina sérica	Baja
Déficit complejo protrombina	Prolongados
Transaminasa Amino Aspartato (AST)	Elevada
Transaminasa Amino Alanino (ALT)	Elevada
Gammaglutamiltranspeptidasa (GGT)	Elevada
Deshidrogenasa Láctica (DHL)	Elevada
Proteínas en orina	Elevada

Manifestaciones Clínicas Tardías

Las manifestaciones tardías de la galactosemia clásica se han relacionado con la producción endógena de galactosa por lo que no siempre hay una correlación con la severidad del cuadro en etapa neonatal o con el inicio oportuno del tratamiento de cada paciente.²⁶ Se ha demostrado que los/as pacientes pueden presentar alteraciones del sistema nervioso central como disminución de habilidades cognitivas (atención, memoria, razonamiento y solución de problemas)²⁷, dispraxia verbal y pobre vocabulario. Así como otras alteraciones en la adolescencia como problemas de coordinación, marcha y equilibrio.²⁸

El primer caso reportado en la literatura de hipogonadismo hipergonadotrófico fue en 1981.²⁹ Las adolescentes pueden presentar un cuadro de insuficiencia ovárica adquirida sin hiperandrogenismo, compartiendo en común un retraso de la maduración sexual, que puede ser incompleta o progresar lentamente durante la pubertad, con amenorrea primaria o secundaria. El cuidado práctico depende del seguimiento sistemático del paciente en el comienzo de la pubertad. Las biopsias ováricas revelan escasos folículos primarios, numerosos folículos atrésicos y ausencia total de folículos de Graaf. Si existe un retraso progresivo o lento de la pubertad, debe ser enviado con un/a especialista y éste indicará terapia suplementaria para inducir la pubertad.^{30,31,32}

Se ha descrito alteración del recambio mineral óseo en estos pacientes debido a la deficiencia estrogénica en las mujeres afectadas, a defecto de la glucosilación de las proteínas de la matriz ósea y a la presencia de una dieta deficiente en calcio.^{33,34}

DIAGNÓSTICO

El tamiz neonatal se realiza cuantificando galactosa total en sangre total en papel filtro. Si ésta es positiva, se solicita una cromatografía de azúcares y prueba de Beutler. Si éstos son positivos, se confirma el estudio (ver diagnóstico confirmatorio).

La galactosa es un azúcar reductor que se excreta por la orina. A pesar de que la determinación de sustancias reductoras en orina puede utilizarse como abordaje inicial de la galactosemia clásica, esta prueba no debe utilizarse para confirmar o descartar el diagnóstico ya que:

- ▶ No se detectará galactosa en la orina si el paciente está en ayuno y se encuentra recibiendo soluciones vía intravenosa.
- ▶ La galactosuria se observa de manera fisiológica en neonatos pretérmino y en aquellos pacientes con hepatopatía.
- ▶ Otros azúcares reductores (glucosa) pueden dar lugar a un resultado positivo, por lo que es necesario realizar una cromatografía de azúcares para confirmar la presencia de galactosuria.

La prueba de Beutler es un análisis cualitativo de la actividad de la enzima galactosa 1-fosfato uridiltransferasa eritrocitaria por medio de fluorescencia. Consiste en tomar una muestra de sangre en papel filtro, la cual será incubada con sustrato y cofactores y posteriormente visualizada con luz ultravioleta; la presencia o ausencia de un halo fluorescente alrededor de la muestra determina la presencia o ausencia de la actividad enzimática. Un resultado "positivo" indica ausencia de actividad enzimática (es decir, es positivo para galactosemia clásica), mientras que un reporte "negativo" indica presencia de actividad enzimática (es decir, es negativo para galactosemia clásica).³⁵

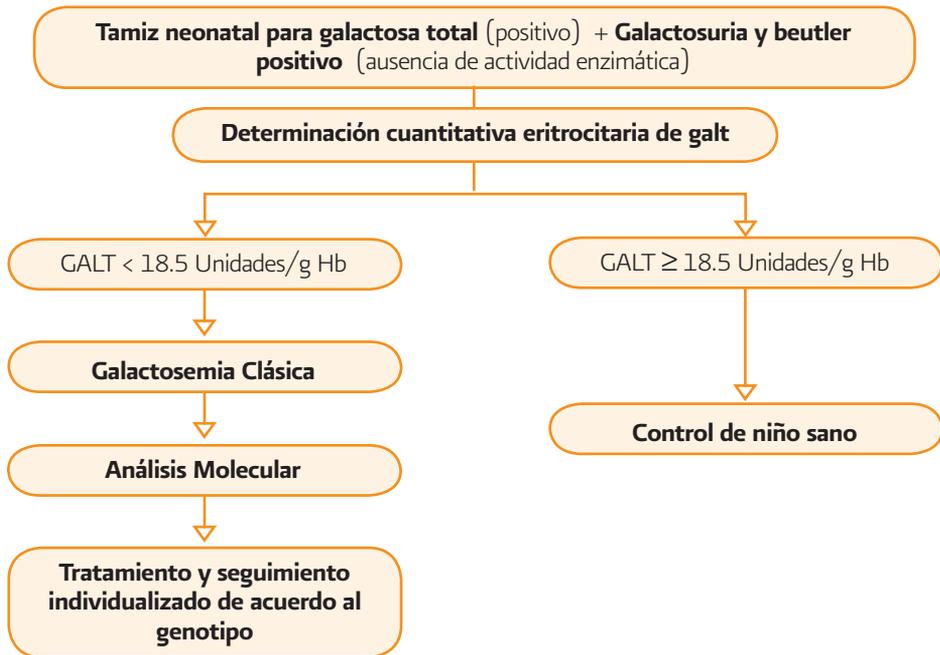
Existen ciertas circunstancias que pueden modificar el resultado de la prueba:

- ▶ Toma inadecuada de la muestra en papel filtro, ya sea muestra insuficiente o sobresaturación del papel filtro.
- ▶ Retraso en el procesamiento de las muestras. La enzima GALT se degrada rápidamente a temperatura ambiente, por lo que las muestras deben procesarse el mismo día.
- ▶ Cuando el paciente ha sido transfundido, ya que la prueba determina la actividad de GALT en eritrocitos.
- ▶ La anemia severa modifica los resultados de la prueba, ya que la concentración de hemoglobina es directamente proporcional a la de la enzima.
- ▶ Almacenamiento de la muestra en condiciones extremas de temperatura y humedad.
- Es importante mencionar que por las características cualitativas de esta prueba, las variantes con actividad enzimática levemente disminuida pueden pasar desapercibidas.

Diagnóstico confirmatorio

- ▶ Concentración de galactosa-1-fosfato eritrocitario: el metabolismo de este precursor se encuentra bloqueado en la vía de GALT. Su concentración en pacientes afectados excede los 2 mg/dL. También es una metodología útil para la monitorización de los pacientes y su apego a la dieta a largo plazo.³⁶
- ▶ El estándar de oro para el diagnóstico confirmatorio de la galactosemia clásica es la determinación cuantitativa de la actividad de la galactosa-1-P-uridiltransferasa en eritrocitos. Esta prueba también es útil para identificar las variantes con actividad enzimática residual. El resultado de la actividad de GALT no depende de la ingesta o restricción dietética de galactosa, sin embargo, puede verse modificada tras la transfusión de sangre total o de concentrado eritrocitario, por lo que es necesaria la recolección de las muestras previa al inicio de ésta.³⁴
- ▶ El estudio molecular identifica las mutaciones severas y las variantes relacionadas con actividad enzimática residual. Esta estrategia permite determinar el tratamiento a seguir así como brindar asesoramiento genético de certeza a las familias al proveer información sobre la naturaleza, mecanismo de herencia y riesgo de recurrencia del padecimiento.³⁷

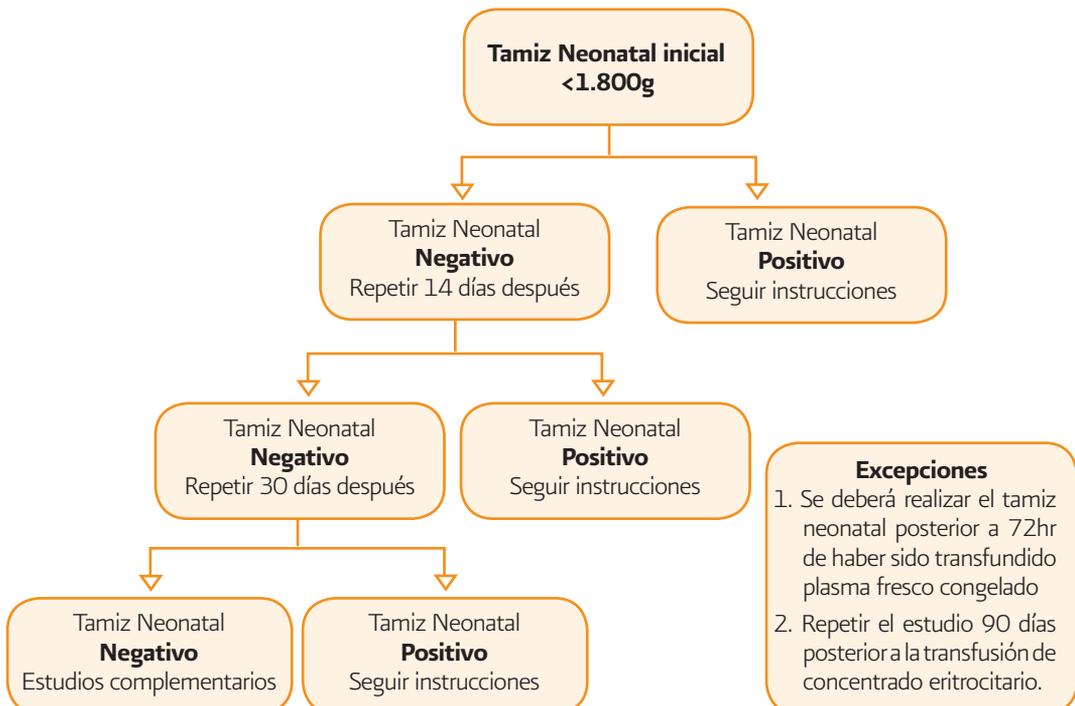
Algoritmo para el Diagnóstico de la Galactosemia Clásica



Fuente: Kurz G, Wallenfels K: Methods of Enzymatic Analysis. Vol. 3 2nd edition. Ed. By HV Bergmeyer. New York, Verlag Chemie, Academic, 1974, pp1279-1282. disponible en <http://www.mayomedicallaboratories.com/media/articles/algorithms/galactosemia-final.pdf>

Tamiz neonatal en pacientes prematuros

Tamiz Neonatal en los prematuros de <1.800g.



Fuente: American College of Medical Genetics, 2006.

TRATAMIENTO

Los objetivos de la terapia en la galactosemia clásica son mejorar o prevenir las manifestaciones de la enfermedad mientras se provee de suficiente energía y nutrientes para un crecimiento y desarrollo normales. El tratamiento debe iniciarse, de ser posible, tan temprano como en la primera semana de vida, y consiste en eliminar todas las fuentes de lactosa y galactosa de la dieta.³⁹

Fórmulas infantiles. El contenido de la lactosa en la leche humana es de 6 a 8%, en la leche de vaca de 3 a 4% y en fórmulas infantiles de 7%. El 40% de la lactosa se transforma en galactosa, por lo que debe eliminarse de la dieta la leche y sus derivados en estos paciente de por vida. La lactosa es el hidrato de carbono casi exclusivo de la leche, se encuentra también en algunos frutos de la familia de las Sapotaceae (árboles y arbustos con látex).^{38,39}

La fórmula que resulta ser la mejor opción en los/as lactantes con esta enfermedad es la fabricada con base en proteína aislada de soya, la cual contiene aproximadamente 14mg de galactosa por litro en la forma de rafinosa y estaquiosa, oligosacáridos no hidrolizables por el intestino humano. Existen estudios que también recomiendan el uso de fórmulas elementales en galactosemia, debido a que no contienen lactosa ni galactosa.⁴⁰ Las fórmulas infantiles sin lactosa pueden llegar a contener hasta 75mg de galactosa por litro, y los hidrolizados tanto de caseína como de proteínas de suero de la leche contienen alrededor de 37mg de galactosa por litro, razón por la cual no son recomendables para estos/as paciente.⁴¹

Contenido de galactosa en diferentes productos alimenticios para lactantes

Producto	Contenido de galactosa
Leche materna	12 222 mg/dL
Caseína 100g	184 mg
Hidrolizado de caseína	60 – 70 mg/L
Fórmula infantil con base en aislado de proteína de soya	11.1 mg/L
Fórmulas elementales	0

Fuente: S W Ekvall, V K Ekvall; Pediatric Nutrition Chronic Disease Development Disorders, 2nd edition, Oxford, pp335.

Entre las fórmulas infantiles con base en aislado de proteína de soya que existen están: Enfamil soya[®], Isomil[®], NAN soya[®], Nursoy[®] y Nutrilon soya[®]. Otros productos que también se utilizan son las fórmulas elementales como Neonate[®] o Elecare[®] y Galactomin17[®].

Alimentos sólidos: La alimentación complementaria se hará con base en las listas de alimentos permitidos para paciente con galactosemia clásica.

Los alimentos naturales serán introducidos en las edades apropiadas y las texturas acostumbradas para cualquier niño/a. Un/a niño/a debe recibir una variedad de alimentos a la edad apropiada, para que dichos productos formen parte de su alimentación más adelante en su vida. De esta manera se lograrán cubrir los requerimientos de nutrientes, se fortalecerán los músculos mandibulares para que se desarrolle el habla y se ejercitaran las encías y los dientes.

Es importante considerar que algunos alimentos contienen cantidades de galactosa libre así como ligada a diversas moléculas como galactósidos, galactolípidos, galactano, pectinas, sacáridos de rafinosa y glicoproteínas con enlaces α -1,6, β -1,3 y β -1,4, como se mencionó antes.

Existen limitaciones en la aplicación del tratamiento en estos/as pacientes, pues por un lado no se cuenta con la información sobre el contenido de galactosa de muchos alimentos, hay la necesidad de hacer la cuantificación de galactosa en alimentos mexicanos y por otro lado, se desconoce el mecanismo exacto sobre la digestión, absorción y utilización de la galactosa ligada.⁴²

Si bien hace unos años el manejo dietético se restringía a limitar por completo las fuentes de galactosa en la galactosemia clásica, actualmente se sabe que la prescripción dietética depende de múltiples factores como: el tipo de mutación, la producción endógena, la capacidad del paciente para metabolizar la galactosa por vías alternas, etc. Lo anterior se ve reflejado en las concentraciones de galactosa-1-fosfato en eritrocitos, actividad de la enzima, presentación de complicaciones, entre otros y es por esta razón que el tipo de alimentación deber ser personalizado.

No se han establecido puntos de corte en nuestro país para determinar las recomendaciones diarias de galactosa, se utilizan referencias de otros países y la variabilidad que puede existir entre individuos es amplia.⁴³

Al iniciar la dieta, los síntomas desaparecen rápidamente, se corrige la ictericia y se normaliza la función renal y hepática, evitándose la aparición de cirrosis hepática.

La dieta sin galactosa, lactosa y galactosa ligada a otros nutrimentos (α y β galactósidos), debe excluir todas las leches de mamíferos y sus derivados, vísceras, alimentos preparados con productos lácteos, medicamentos que tengan como excipiente lactosa o galactosa. Es imprescindible leer las etiquetas de todo producto alimenticio antes de consumirlos, para evitar sustancias prohibidas en estos pacientes. (Ver Anexo Gráficas de Alimentos)

Complemento de Ca y vitaminas

Debe complementarse la dieta con vitaminas y minerales, con especial atención en el aporte de calcio, ya que más del 60% de calcio ingerido es vehiculizado por la leche y sus derivados, de modo que la ingestión inadecuada durante la infancia puede dar lugar a osteopenia, osteoporosis y aumento del riesgo de fracturas en la edad adulta.

Las recomendaciones de calcio y fosfatos en diversas partes del mundo han ido aumentando desde lo establecido por la FAO en 1961 a la fecha. Las recomendaciones para estos nutrimentos surgen por un lado, de observaciones realizadas en México con otros fines y por otro, de estudios en otras poblaciones y constituyen ingestiones diarias sugeridas para la población mexicana.

La administración simultánea de 400UI de vitamina D favorece la absorción de Ca administrado.^{44,45,46,47}

Ingestión diaria sugerida (IDS) de calcio por grupo de edad⁴⁸

Grupos de edad	basado en	IDS (mg/día)
0-6 meses	Contenido de calcio en leche humana	210
7-12 meses	Leche humana + comida sólida	270
1-3 años	Extrapolación de la retención máxima de calcio en edades de 4 a 8 años	500

A largo plazo

Como previamente se mencionó, a pesar del manejo con la dieta, algunos/as niños/as presentan insuficiencia ovárica con amenorrea primaria o secundaria, retraso del desarrollo y discapacidades

del aprendizaje, cuya gravedad aumenta con la edad. La mayoría manifiesta trastornos del habla, pero un grupo reducido presenta crecimiento escaso y alteración de la función motora y del equilibrio (con o sin ataxia evidente).^{34,49}

SEGUIMIENTO

Los marcadores utilizados para el seguimiento del tratamiento dietético son las concentraciones de galactosa-1-fosfato eritrocitarios y galactitol plasmático. Seguimiento mínimo o de acuerdo a cada estado así como la nutrición.

Frecuencia teórica mínima de controles para el/la paciente estable con galactosemia clásica.³⁴

Edad	Vigilancia
< 1 año	Cada 3 meses
1- 4 años	Cada 4 meses
> 4 años	Cada 6 meses
> 18 años	Anual

La frecuencia de los controles y los exámenes a realizar en cada paciente se establecerá en función de las necesidades individuales; pero un protocolo sistemático favorece la calidad del tratamiento.

Se tendrá que realizar exámenes complementarios para dar seguimiento a los/as pacientes con galactosemia clásica.³⁴

Exámenes complementarios	Seguimiento
Examen oftalmológico	Debe ser cada año hasta los 18 años Después cada dos años
Densitometría ósea	A los 2, 4, 8, 12 y 16 años No se recomienda el uso de radiografías para valoración de masa ósea
Electroencefalograma	En función de la evolución del paciente
Resonancia magnética nuclear	En función de la evolución del paciente
Examen de la función gonadal (Mujeres)	Repetir a los 10 años y a los 12 años (Si es normal repetir siempre que exista sospecha de alteración gonadal). Ultrasonido pélvico, debe ser simultáneamente con la prueba de LH-RH.

Anexo. Alimentos Permitidos, de consumo limitado y Prohibidos para pacientes con Galactosemia Clásica

Grupo de alimento	Alimentos permitidos	Limitados	Prohibidos																											
Lácteos	Ninguno	Ninguno	<ul style="list-style-type: none"> • Leche en todas sus formas y sus derivados: 																											
			<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">Formas</th> <th style="text-align: center;">Derivados</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Leche agria</td> <td>Quesos</td> </tr> <tr> <td>Condensada</td> <td>Requesón</td> </tr> <tr> <td>Deshidratada</td> <td>Cuajadas</td> </tr> <tr> <td>Evaporada</td> <td>Sueros y productos del suero</td> </tr> <tr> <td>En polvo</td> <td>Yogurt</td> </tr> <tr> <td>Sustitutos de leche o crema</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Baja en grasa</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Sin grasa</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Descremada</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Grasa láctea</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Polvos lácteos</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Proteínas lácteas</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Sólidos lácteos</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Malteadas</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Formas	Derivados	Leche agria	Quesos	Condensada	Requesón	Deshidratada	Cuajadas	Evaporada	Sueros y productos del suero	En polvo	Yogurt	Sustitutos de leche o crema		Baja en grasa		Sin grasa		Descremada		Grasa láctea		Polvos lácteos		Proteínas lácteas		Sólidos lácteos
Formas	Derivados																													
Leche agria	Quesos																													
Condensada	Requesón																													
Deshidratada	Cuajadas																													
Evaporada	Sueros y productos del suero																													
En polvo	Yogurt																													
Sustitutos de leche o crema																														
Baja en grasa																														
Sin grasa																														
Descremada																														
Grasa láctea																														
Polvos lácteos																														
Proteínas lácteas																														
Sólidos lácteos																														
Malteadas																														
Fórmulas infantiles	<p>Sucedáneo Laboratorio</p> <p>Fórmulas con base en aislado de proteína de soya</p> <p>Enfamil Mead Soya Johnson Premium</p> <p>Isomil Abbott</p> <p>Pregestimil Mead Johnson</p> <p>Prosobee Mead Johnson</p> <p>Nursoy Wyeth</p> <p>Nutrilón Nutricia-Bago Soya</p> <p>NAN Soya Nestlé</p> <p>Otras opciones de fórmulas</p> <p>Galactomin SHS 17</p> <p>Fórmulas elementales</p> <p>Neocate Nutricia</p> <p>Elecare Abbott</p>	Ninguno	Cualquier fórmula infantil que contenga leche de cualquier mamífero, incluidas las deslactosadas.																											

Grupo de alimento	Alimentos permitidos		Limitados		Prohibidos
Leguminosas	Ninguno		Ninguno		Todas las variedades de frijol (incluido el frijol de soya) Lentejas Alubias Alberjón Garbanzo Tofu Haba Salsa de soya Soya Miso *Cualquier otra presentación de soya
Verduras	Chayote Espinaca Champañón Pepino sin semillas Apio Espárrago Lechuga Rábano	Calabacita Ejote Coliflor Col Alcachofa Perejil Nabo	Berenjena Brócoli Cebolla Jitomate pelado Col de Bruselas Betabel Calabaza de Castilla Zanahoria		jitomate con cáscara puré de jitomate jugo de jitomate procesado chícharos
Frutas	Mango Nectarina Ciruela roja Cereza Melón	Chabacano Uva verde Aguacate Toronja	Ciruela morada Durazno Pera Plátano Uva pasa Frambuesa Naranja	Dátil Kiwi Manzana Sandía Fresa Limón	Moras (arándano, grosella, zarzamora, mora azul) Guayaba Higo Papaya Mandarina Piña Pérsimo Ruibarbo
Cereales y tubérculos	Avena Cebada Sémola Pasta sin huevo	Arroz Papa Fécula de maíz Harina de trigo	Trigo seco o cocido Camote		Pan de dulce Hot cakes Muffins Pasta de hojaldre Pasteles Waffles Pan francés Cualquier tipo de pasta *cualquier alimento que contenga alimentos prohibidos, leer etiquetas
Alimentos de origen animal	Res Pescado Puerco Jamón	Pollo Cordero Ternera Productos Kosher	Huevo		Preparaciones capeadas, empanizadas o con crema Embutidos como carnes frías, salchicha de hígado Embutidos que contengan sólidos de leche descremada Vísceras (sesos, riñón, hígado, páncreas, mollejas)

Grupo de alimento	Alimentos permitidos	Limitados	Prohibidos
Oleaginosas	Almendra Cacahuete Mantequilla de cacahuete Nueces (castilla, nogal, india)	Coco	Avellana Castaña Ajonjolí Semilla De Girasol Pepita De Calabaza
Grasas	Aceitunas Aceites vegetales (maíz, olivo, cártamo, soya, girasol)	Mayonesa Manteca, tocino Lardo	Aderezos Crema Mantequilla Margarina
Azúcares	Azúcar de caña Fructuosa Miel de maíz Mermeladas y jaleas de frutas permitidas Gelatina de frutas no prohibidas	Miel de abeja Mermeladas y jaleas de frutas limitadas	Chocolate Gelatina de leche Cajeta Mermeladas y jaleas de frutas prohibidas Goma de mascar * cualquier postre que contenga ingredientes prohibidos
Bebidas	Jugos de frutas permitidas Infusión de manzanilla Café de grano molido Bebidas carbonatadas	Jugos de frutas limitadas Cerveza Champagne	Jugos de frutas prohibidas Vino Café instantáneo Bebidas que contengan ingredientes prohibidos
Otros	Levadura Carragenina Algarrobo Goma guar Arábica Palomitas de maíz Especias y sazónadores puros	Ninguno	Pimienta Ver el contenido de los medicamentos que contiene lactosa y aromas de frutas prohibidas Salmueras Menta Edulcorantes artificiales que contengan lactosa Preparaciones de vitaminas y minerales Fármacos con estrógenos y progestinas

Fuente: Grupo Técnico responsable de la elaboración del Lineamiento

BIBLIOGRAFÍA

1. Bosch AM. Classical galactosaemia revisited. *J Inher Metab Dis*, 2006; 29: 516-525.
2. Berry GT, Moate PJ, Reynolds RA, et al. The rate of the novo galactose synthesis in patients with galactose-1-phosphate uridylyltransferase deficiency. *Mol Genet Metabol* 2004; 81: 22-30.
3. Secretaría de Salud. NOM-007-SSA2-1993 "Atención a la mujer durante el embarazo, parto y puerperio y del recién nacido criterios y procedimientos para la prestación del servicio". Publicada en el DOF (1995).
4. Secretaría de Salud. NOM-034-SSA2.2002 "Para la prevención y control de los defectos al nacimiento". Publicada en el DOF (2002).
5. Baldellou A. Errores congénitos del metabolismo de la galactosa. En: Sanjurjo P, Baldellou A (Ed). *Diagnóstico y Tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias*. Ergon, SA. Madrid, 2006: 283-292.
6. Bery GT, Nissim I, Gibson JB, et al. Quantitative assessment of whole body galactose metabolism in galactosemic patients. *Eur J Pediatr* 1997; 156 (supp 1); 43-49.
7. Bery GT, Segal S, Gitzelmann R. Disorders of Galactose Metabolism. In: Fernandes J, Saudubray JM, van den Berghe G, Walter JH, eds. *Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment*. 4th ed. New York, NY: Springer;2006:121-130.
8. Blau N. Physician's guide to the laboratory diagnosis of metabolic diseases. Hall Medical First edición 1996, 277-281.
9. Holton JB, Walter HG, Tyfield LA. Galactosemia. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly W, Valle D, eds; Child B, Kinzler KW, Vogelstein B, assoc eds. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Diseases*. 8th ed. New York; McGraw-Hill, 2001; 1553-1588.
10. Bosch AM, Bakker HD, van Gennip AH, van Kempen JV, Wanders RJA, Wijburg FA. Clinical features of galactokinase deficiency: A review of the literature. *J Inher Metab Dis* Dec 2002;25(8):629-34.
11. Holton J. Galactosemia: pathogenesis and treatment. *J Inher Metab Dis* 1996; 19: 3-7.
12. Ng WG, Kawamura M, Donnell GM. Galactosemia screening: methodology and outcome from worldwide data collection. In: Therrell BL, (Ed). *Advances in neonatal screening*. Amsterdam: Elsevier Scienza Publishers; 1987:243-9.
13. Pollitt R. J. Robert Guthrie. *J Inher Metab* 1995;18:533.
14. Barba EJR. Tamiz neonatal : Una estrategia en la medicina preventiva. *Rev Mex Patol Clin*. 2004 ;51(3) :130-144.
15. Fateen E, El Shafei S. , Dignosis and management of galactosemia: An Egyptian experience. *Bratisl Lek Listy* 2004;105(9):291-340.
16. Gerard L. J. Neonatal screening in Europe; the situation in 2004. *J Inher Metab Dis* 2007;30:430-438.
17. Cheung K. L., Tang NLS., Hsiao K. J. Classical galactosaemia in Chinese: A casa report and rewie of disease incidence. *J Paediatr Chil Health* 1999;35:399-400.
18. Camelo JS Jr, Fernandes MI, Maciel LM, Scrideli CA, Santos JL. Galactosaemia in a Brazilian population: High incidence and cost-benefit análisis. *J Inher Metab Dis*. 2009 May 4 [Epub ahead of print].
19. Susuki M, West C, Beutler E: Large-scale molecular screening for galactosemia alleles in a pan-ethnic population. *Hum Genet* 2001, 109:210-215.
20. Fernhoff P. M. Newborn screening for Genetic Disorders. *Pediatr Clin N Am* 2009; 56: 505-513.
21. Holton JB, Walter HG, Tayfield LA. Galactosemia. En Scriver CR, Beaudet AL, Sly W, Valle D, eds; Child B, Kinzler KW, Vogelstein B, assoc eds. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Diseases*. 8th edn. New York 2001; McGraw-Hill, 1553-1587.
22. Suchy F. Inborn error of carbohydrate metabolism. *Liver Disease in children*. 2da. Ed. Pp.565-572.
23. Velázquez-Aragón J, Alcántara-Ortigoza MA, Vela-Amieva M, Monroy S, et al. Low allelic heterogenity in a sample of Mexican patients with classical galactosaemia. *J Inher Metab Dis* 2008, oct, epub ahead print.
24. Kaye CI and the Committee on Genetics. Newborn Screening Fact Sheets. *PEDIATRICS* Vol. 118 No. 3 September 2006, pp. e934-e963 [doi:10.1542/peds.2006-1783].

25. Schadewaldt P, Hoffmann B, Hammen HW, Kamp G, Schweitzer-Krantz Susanne, Wendel U. Longitudinal assessment of intellectual achievement in patients with classical galactosemia. *Pediatrics* 2010, 01;125(2):e374-81.
26. Schadewaldt P, Hoffmann B, Hammen Hans-Werner, et al. Longitudinal Assessment of Intellectual Achievement in Patients With Classical Galactosemia. *Pediatrics* 125 (2)2010, pp. e374-e381 (doi:10.1542/peds.2008-3325).
27. Nelson CD, Waggoner DD, Donell GN, Tuerk JM, Buist NR. Verbal dyspraxia in treated galactosaemia. *Pediatrics* 1991; 88: 346-350.
28. Newborn Screening ACT Sheet. American College of Medical Genetics, 2006.
29. Berry, Gerard T. Galactosemia and Amenorrhea in the Adolescent. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2008;1135(1),112-117.
30. Colombo CM, Cornejo EV, Raimann BE. Errores innatos en el metabolismo del niño. Santiago de Chile, 2da. Ed. 2003.
31. Ranke MB. Diagnóstico endocrinológico funcional en niños y adolescentes. 1ra. Ed. Madrid, 1992.pp237-258.
32. Forges T, Monnier-Barbarino P, Leheup B, Jouvett P. Pathophysiology of impaired ovarian function in galactosaemia. *Hum Reprod Update*. 2006; 12(5): 573 – 584.
33. Fernández E C.; Manjon LL G., González L JM., Ruiz-Echary I M. P. Baldellou V A. Recambio mineral Óseo y densitometría Ósea en pacientes sometidos a dieta de riesgo: hiperfenilalaninemia y galactosemia. *An Pediatr (Barc)* 2005; 63(3):224-9.
34. Clayton PE . Recommendations for the management of galactosemia. *Arch Dis Child* 2000 ; 82 :336-337.
35. Vela M, Cicerón I, Pérez M, et al. Interpretación del tamiz metabólico. Análisis de los carbohidratos (IV de IV partes). *Acta Pediatr Mex* 2002; 23: 147-9.
36. Holton JB, Leonard JV. Clouds still gathering over galactosemia. *Lancet* 1994; 334: 1242-1243.
37. Dobrowolsky SF, Banas RA, Suzow JG, et al. Analysis of common mutations in the galactose-1-phosphate uridylyltransferase gene: new assays to increase the sensitivity and specificity of newborn screening for galactosemia. *J Mol Diag* 2003; 5: 42-47.
38. Ruiz-Pons, Sánchez-Valverde, Dalmau-Serra, Gómez-López; Tratamiento nutricional de los errores innatos del metabolismo; 2da edición, SHS, 2007 pp 58-61.
39. Elsas JL, Acosta PB. Nutrition support of inherited metabolic disease. In: Shils M, Olson J, Shike M, Ross AC (Eds). *Modern Nutrition in Health and Disease*. Ninth ed., Willimas & Wilkins, USA 1999: 1047-1051.
40. Zlatunich CO, Packman S. Galactosaemia: early treatment with an elemental formula. *J Inherit Metab Dis*. 2005;28:163-168.
41. Acosta P, Nutrition Management of Patients with Inherited Disorders of Galactose Metabolism, Chapter 9, En Acosta P, Nutrition Management of Patients with Inherited Metabolic Disorders, fist Edition, Jones and Bartlett Sudbury, MA, 2009 p. 343-368.
42. Alfaro R I. Lista de alimentos para pacientes con Galactosemia. Tesis para obtener el grado de Licenciatura en Nutrición. Universidad Autónoma Metropolitana-Instituto Nacional de Pediatría. México, 2007.
43. Bosch AM, Bakker HD, Wenniger-Prick LJMdB, Wanders RJ, Wijburg FA. High tolerance for oral galactose in classical galactosaemia: dietary implications. *Arch Dis Child*. 2004; 89:1034-1036.
44. Acosta PB, Yannicelli S. The Ross Metabolic Formula System. *Nutrition Support Protocols*. 3rd (Ed.) Columbus OH: Ross Product Division, 1997: 277-296.
45. Agostoni, Carlo; Axelsson, Irene; Goulet, Olivier. Soy Protein Infant Formulae and Follow-On Formulae: A Commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2006: 42: 352-361.
46. Martínez Pardo M. Trastornos del metabolismo de los hidratos de carbono. Actualización en su diagnóstico y tratamiento. *Act Nutr* 1998; 24: 35-42.
47. Dietary Reference Intakes (DRIs) for calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D and Fluoride. Food and Nutrition Board. Institute of Medicine, National Academy of Sciences. National Academy Press. Washington DC, 1997.
48. De Santiago S, Halhali A, Frenk S, Bourges H. Calcio y fosfato. En Bourges H, Casanueva E. Rosado JL(Eds) *Recomendaciones de ingestión de nutrimentos para la población mexicana*. Ed. Panamericana, 2005 :226-227.
49. Waggoner DD, Buist NRM, Donell GN. Long-term prognosis in galactosaemia. Results of a survey of 350 cases. *J Inher Metab Dis* 1990: 13; 802-818.

5. DETECCIÓN, DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO DE LAS HIPERFENILALANINEMIAS

Las hiperfenilalaninemias, son un grupo heterogéneo de enfermedades del metabolismo del aminoácido fenilalanina (FEN), que pueden deberse a distintas deficiencias enzimáticas o del cofactor tetrahidrobiopterina (BH_4). A este grupo pertenece la fenilcetonuria clásica, que es hereditaria, ocasiona retraso mental /discapacidad intelectual y es considerada la forma más severa de las hiperfenilalaninemias. Para fines de este lineamiento técnico se hará referencia principalmente a la variedad de fenilcetonuria clásica.

La fenilalanina es un aminoácido indispensable que se obtiene de las proteínas de la dieta. La fenilalanina que no es utilizada para la síntesis de proteínas, se transforma en tirosina (TIR) por acción de la enzima fenilalanina hidroxilasa (PHA). En lactantes afectados por un bloqueo en esta reacción, debido a una actividad deficiente de la enzima causa incremento en las cifras plasmáticas de fenilalanina, el exceso de ésta es metabolizado por vías alternas originando fenilacetonas (fenilpiruvato y fenilacetato) que se excretan por orina y dan origen a la fenilcetonuria.

El déficit de la fenilalanina hidroxilasa (98% de los casos) o de su cofactor tetrahidrobiopterina, causa acumulación de fenilalanina en los líquidos corporales y del sistema nervioso central, ocasionando desmielinización que resulta en retraso mental / discapacidad intelectual grave e irreversible.^{3,4}

La fenilcetonuria (FCU) es una enfermedad progresiva y severa, de transmisión autosómica recesiva cuya incidencia global es de 1:10,000-20,000 recién nacidos vivos (RNV)^{4,5}. En México no se conoce con exactitud la incidencia, sin embargo hay publicaciones que la estiman entre 1:20,000 – 1:70,000 RNV.^{3,6,7}

A nivel mundial, desde 1963, el análisis de unas gotas de sangre recolectadas en una tarjeta de Guthrie (tamiz neonatal) han permitido identificar los casos probables de esta enfermedad.⁸

El programa de tamiz neonatal para defectos metabólicos en México incorporará la detección de fenilcetonuria clásica a partir del 2010, acción preventiva de discapacidad que se aplicará por ley² y permitirá identificar a los casos probables de la enfermedad para realizar el diagnóstico e iniciar el tratamiento en forma oportuna, para prevenir retraso mental / discapacidad intelectual en los que padecen la enfermedad y disminuir las alteraciones psicológicas, emocionales y económicas que representa para su familia y la sociedad.

DEFINICIÓN Y ASPECTOS GENERALES

La fenilcetonuria clásica se incluye entre los denominados errores congénitos del metabolismo de los aminoácidos y es la forma más grave de las hiperfenilalaninemias.^{3,4,9}

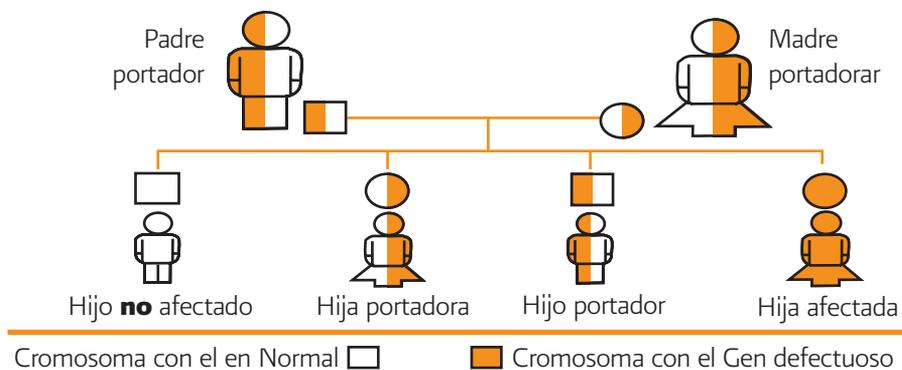
Las hiperfenilalaninemias que ocurren en más del 98% de los casos se producen por el déficit o ausencia de la enzima fenilalanina hidroxilasa que cataliza la reacción de fenilalanina en tirosina. El 1-2% de las hiperfenilalaninemias son debidas a un defecto en el sistema cofactor de esta enzima, siendo el más frecuente el déficit de dihidropterina reductasa. El gen de dihidropterina reductasa, que es la enzima que recicla la tetrahidrobiopterina (BH_4) se encuentra localizado en 4p15.1-p16.1.³

La acumulación de fenilalanina y algunos metabolitos derivados ocasiona en los pacientes que no reciben tratamiento, daño cerebral posnatal y encefalopatía progresiva con el consiguiente

retraso mental / discapacidad intelectual, lo que ocasiona grandes problemas al individuo, su familia y la sociedad. El inicio de tratamiento, antes del mes de edad, previene el retraso mental / discapacidad intelectual.

La fenilcetonuria clásica es una enfermedad progresiva y severa, que se hereda en forma autosómica recesiva, está asociada a mutaciones en el cromosoma 12q22-q24.1 que codifica la fenilalanina hidroxilasa. El gen normal controla la síntesis de la enzima hepática fenilalanina hidroxilasa (PAH), la cual hidroxila la fenilalanina en tirosina en presencia del cofactor natural tetrahidrobiopterina (BH₄). Cuando el gen está alterado o mutado (se han descrito más de 528 mutaciones), la actividad de la enzima se ve reducida o ausente por lo que la reacción no se procesa adecuadamente. La severidad de la enfermedad dependerá del tipo y posición de la mutación.^{4,5,10,1.}

La fenilcetonuria por su mecanismo de transmisión hereditaria, se adquiere solamente si se hereda un alelo mutado de cada padre, los cuales son portadores asintomáticos.



Los niños y niñas que no reciben tratamiento oportuno, antes del primer mes de vida, sufren retraso mental / discapacidad intelectual irreversible, por lo que el tamiz neonatal es una herramienta que permite identificar los casos probables de enfermedad para realizar las pruebas que confirmen el diagnóstico y pueda oportunamente iniciar el tratamiento y seguimiento de manera integral.

ANTECEDENTES HISTÓRICOS

La fenilcetonuria es uno de los errores congénitos del metabolismo para los que se desarrolló un tratamiento eficaz, eliminando la fenilalanina de la dieta, posteriormente el desafío fue encontrar la forma de diagnosticarla oportunamente para prevenir el retraso mental/discapacidad intelectual. Los antecedentes históricos son los siguientes:^{3, 12}

- ▶ En 1934, la Fenilcetonuria es descubierta por el Dr. Asbjørn Fölling de Noruega, a través de la prueba de cloruro férrico.
- ▶ En 1939, George Jervis encuentra que esta es una enfermedad heredada y asociada con elevación de fenilalanina.
- ▶ En 1953, Horst Bickel de Alemania, instaura la dieta baja en fenilalanina como tratamiento de la entidad.

- ▶ En 1960, el Dr. Robert Guthrie en Estados Unidos de América, vence el desafío al desarrollar un ensayo sencillo de inhibición bacteriana para la fenilalanina que sólo requería de una pequeña cantidad de sangre total para ser analizada en papel filtro.
- ▶ Hacia mediados de la década de los 60's, muchos estados en EUA inician programas para la detección de la Fenilcetonuria y es en Massachussetts donde se inicia el tamizaje y luego, en 1973, 43 Estados adoptan la medida.
- ▶ 1983 Woo localiza el gen en 12q24.1.
- ▶ En 2005 se identifican más de 400 mutaciones diferentes.

En México, el tamiz neonatal para enfermedades metabólicas se realizó por primera vez en 1973 por el Dr. Antonio Velázquez Arellano, quien fue Director del Programa de Prevención de Investigación, Detección y Tratamiento de Recién Nacidos con Defectos Hereditarios del Metabolismo, que realizaron colaborativamente la Dirección General de Atención Médica Materno Infantil de la Secretaría de Salubridad y Asistencia, y el Instituto de Investigaciones Biomédicas de la Universidad Nacional Autónoma de México¹³, inicialmente dirigido a la detección neonatal de fenilcetonuria, galactosemia, enfermedad de jarabe de Arce, homocistinuria y tirosinemia. En el curso de 1976 se añadió la detección de Hipotiroidismo Congénito. Este programa fue cancelado en 1977 a pesar de que se demostró su factibilidad, habiéndose detectado 1 caso de fenilcetonuria y 3 de hipotiroidismo congénito, a quienes se les dio tratamiento y se desarrollaron sana y normalmente⁶. El programa fue el primero en América Latina.

De junio de 1986 a junio de 1988 se estableció un programa piloto en la Ciudad de México dirigido a la detección de hipotiroidismo congénito encontrando como principales dificultades las económicas y la falta de cobertura, sin embargo se demostró la factibilidad del programa y los beneficios en la prevención de retraso mental. Con base a estos resultados se publicó el 22 de Septiembre de 1988 en el Diario Oficial de la Federación un ordenamiento que lo hace obligatorio la realización de tamiz para hipotiroidismo en toda la República.¹⁴

OBJETIVOS

General:

Establecer acciones para la detección, diagnóstico y tratamiento oportunos, manejo integral y seguimiento desde un punto de vista multidisciplinario, así como, la vigilancia epidemiológica de la fenilcetonuria clásica, con la finalidad de brindar atención integral y de alta calidad para los niños y niñas afectados, sus familias y la sociedad, para disminuir la discapacidad generada por el retraso mental/ discapacidad intelectual irreversible que condiciona esta enfermedad.

Específicos:

- ▶ Definir las acciones y procedimientos para la detección de la enfermedad. (toma de tamiz neonatal)
- ▶ Establecer las acciones y procedimientos para la confirmación diagnóstica e inicio de tratamiento antes del mes de vida
- ▶ Definir las necesidades de atención interdisciplinaria para el tratamiento y seguimiento integral de los/as recién nacidos/as con hiperfenilalaninemias
- ▶ Realizar la vigilancia epidemiológica para conocer la prevalencia e incidencia actual de las hiperfenilalaninemias en el país
- ▶ Disminuir el costo económico familiar y social generado por esta enfermedad

EPIDEMIOLOGÍA

Se ha estimado una incidencia global de 1:10.000-20,000^{4,5} recién nacidos/as vivos/as (RNV) la que varía según el grupo étnico estudiado. Las hiperfenilalaninemias son enfermedades características de la población caucásica lo que explica la mayor incidencia en Europa del Norte, siendo más común el gen mutado en Irlanda, Escocia, Bélgica, Alemania, es raro encontrarlo en población negra, asiáticos, nativos americanos y judíos Ashkenazi.³

Aproximadamente 1 persona de cada 60 es portador asintomático. El 2% de la población general es portador del gen mutado.

FISIOPATOLOGÍA

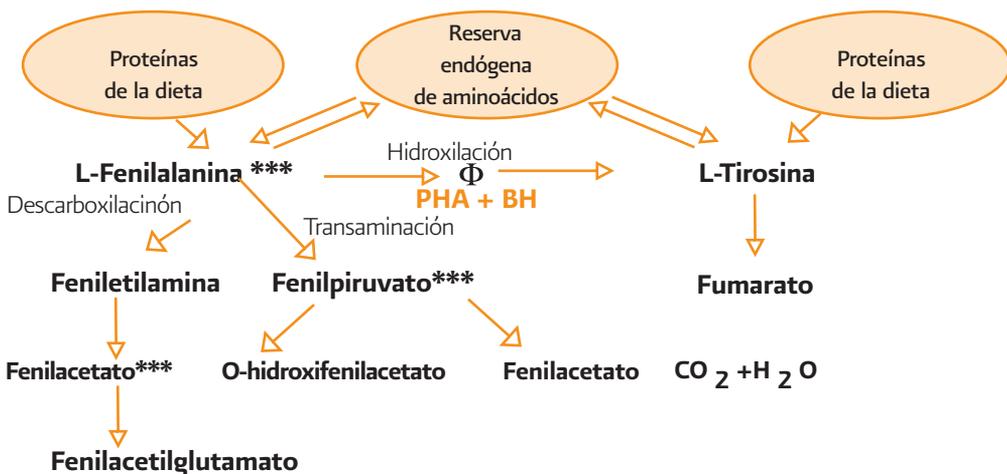
La fenilalanina, es uno de los nueve aminoácidos indispensables para los humanos, es decir que no es sintetizado por las células humanas, y por tanto se debe ingerir. Se encuentra principalmente en alimentos ricos en proteínas como la carne, pescado, huevo y productos lácteos.

La fenilalanina por acción de la enzima hepática fenilalanina hidroxilasa y en presencia del cofactor tetrahidrobiopterina se transforma en tirosina, aminoácido normalmente no indispensable, precursor de la melanina, noradrenalina y adrenalina.

Los defectos en la actividad de la fenilalanina hidroxilasa dan como resultado acumulación excesiva de fenilalanina en sangre y tejidos en donde por vías alternas es metabolizada formando ácido fenilpirúvico, fenilacético e hidroxifenilacético.^{3,4,15}

Otra consecuencia es la disminución en las concentraciones en sangre y tejidos de tirosina, lo que convierte a este aminoácido en indispensable para los pacientes con fenilcetonuria.

Figura 2.- Metabolismo de la Fenilalanina⁴



PHA. Fenilalanina hidroxilasa, BH₄ tetrahidrobiopterina, Φ sitio de bloqueo enzimático, *** Acumulación en FCU sin tratamiento

La toxicidad de la hiperfenilalaninemia se ha descrito por diversos mecanismos, sin embargo en la actualidad aún no ha sido identificado alguno de éstos como causa más importante de retraso mental / discapacidad intelectual, estos mecanismos son:^{3,4,16}

► *Efecto de fenilalanina en el transporte y distribución de metabolitos cerebrales*

Por su elevada concentración la fenilalanina compite con otros aminoácidos neutros en el mismo sistema de transporte de las membranas celulares y de la barrera hematoencefálica. El exceso de fenilalanina en sangre satura el transportador de aminoácidos neutros largos, disminuyendo significativamente las concentraciones de otros aminoácidos en el cerebro. Estos aminoácidos son requeridos para la síntesis proteica y de neurotransmisores, por lo que su disminución interrumpe la síntesis de proteínas y como consecuencia altera el desarrollo cerebral en niños/as, lo que produce retraso mental / discapacidad intelectual.

► *Efecto de fenilalanina en procesos neuroquímicos y deficiencia cerebral de tirosina*

La hiperfenilalaninemia en el cerebro reduce las concentraciones de aminoácidos intraneuronales e inhibe competitivamente la hidroxilación de tirosina y de triptófano, lo que disminuye la síntesis proteica, afecta la proliferación dendrítica temprana y la mielinización, que a su vez aumenta el reciclaje de mielina e inhibe la síntesis de serotonina, dopamina y norepinefrina.

► *Neurotoxicidad por metabolitos de fenilalanina*

Las vías alternas para metabolizar las elevadas concentraciones de fenilalanina en sangre, producen metabolitos como el ácido fenilacético, considerado el componente más tóxico para el sistema nervioso central.

En resumen, la disfunción del sistema nervioso central que se presenta en las hiperfenilalaninemias tiene relación con las concentraciones plasmáticas elevadas de fenilalanina, los metabolitos generados de ésta por vías alternas, las concentraciones bajas de tirosina y neurotransmisores y quizás con defectos en el sistema de defensa antioxidante con un cierto aumento de radicales libres.

Clasificación

Internacionalmente han sido descritas diversas clasificaciones para las hiperfenilalaninemias con disparidad de opiniones y controversias en relación a puntos de corte para definir los diferentes grupos. El diagnóstico diferencial de las hiperfenilalaninemias es muy importante para implementar el tratamiento correcto y brindar asesoramiento genético.⁴

El proceso de clasificación previo al inicio del tratamiento actualmente empleado en muchos lugares, utiliza como base, las determinaciones cuantitativas de fenilalanina en sangre y, adicionalmente la relación fenilalanina/tirosina.⁵

Las hiperfenilalaninemias se clasifican actualmente en:³

1. Fenilcetonuria Clásica

Fenilalanina en sangre >20mg/dL (>1200 µmol/L)

Tirosina =< 2mg/dL

Fenilcetonas en orina

Actividad de fenilalanina hidroxilasa <1%

2. Fenilcetonuria Leve/Moderada

Fenilalanina en sangre 6 - 20mg/dL (360-1200 $\mu\text{mol/L}$)

Tirosina normal

Actividad de fenilalanina hidroxilasa 3-50%

3. Hiperfenilalaninemia No Fenilcetonuria

Fenilalanina en sangre 2-6mg/dL (120 - 360 $\mu\text{mol/L}$)

4. Hiperfenilalaninemia transitoria debido a:

- a. Prematuridad
- b. Iatrogenia (sobrealimentación con aminoácidos NPT)
- c. Enfermedad hepática neonatal
- d. Hiperfenilalaninemia materna

5. Deficiencia de Tetrahidrobiopterina (BH4)

6. Fenilcetonuria sensible a Tetrahidrobiopterina (BH4)

DETECCIÓN OPORTUNA^{3,4,17}

Se ha demostrado ampliamente que el diagnóstico antes del mes de vida previene el daño neurológico. El tamiz neonatal permite identificar los casos probables de la enfermedad, ya que no hay manifestaciones clínicas presentes al momento del nacimiento.

Se debe realizar el tamiz neonatal idealmente a todo recién nacido sano con alimentación enteral exclusiva una vez que ya haya ingerido 16 a 24 tomas de leche materna y/o fórmula infantil para que pueda detectarse la elevación de fenilalanina en sangre a través de la tarjeta de Guthrie. La toma de la muestra de tamiz debe realizarse entre el tercer y quinto día de vida, siguiendo las especificaciones técnicas para la toma (ver apartado Tamiz neonatal) con la finalidad de identificar oportunamente los casos probables, confirmar el diagnóstico e iniciar tratamiento antes del mes de edad y con ello evitar el retraso mental / discapacidad intelectual irreversible generado por esta enfermedad.

Las técnicas disponibles para la detección por tamiz neonatal de la FEN incluyen:

- ▶ Fluoroimmunoensayo
- ▶ Espectrometría de Masas en Tandem

En nuestro país, no existe experiencia y consenso para el establecimiento de puntos de referencia en la detección de FEN, por lo que se sugiere utilizar actualmente el establecido en el inserto de la metodología utilizada por cada institución, con opción de ajustarlo para aumentar la sensibilidad del mismo y con ello disminuir la posibilidad de no identificar los casos positivos con un bajo nivel de detección.

Por otro lado deben considerarse las tablas de conversión de los insertos del método para unificar las unidades de medida.

DIAGNÓSTICO

La prueba de tamiz en tarjeta de Guthrie permite identificar los casos probables de hiperfenilalaninemias.

Todos los pacientes con resultados sospechosos positivos de tamiz neonatal para hiperfenilalaninemias deben ser localizados y enviados en las siguientes 24-48 horas a consulta al centro regional especializado para:

1. Valoración por pediatra con conocimientos y experiencia en hiperfenilalaninemias, y
2. Realización de las pruebas confirmatorias según los procedimientos establecidos¹⁸. Las técnicas de confirmación diagnóstica disponibles incluyen:
 1. Cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC)
 2. Cromatografía de Líquidos de Ultradesepeño
 3. Cromatografía de Líquidos de Ultradesepeño acoplada a Espectrometría de Masas en Tandem

Debe considerarse la hospitalización de los casos probables para la confirmación diagnóstica e inicio de tratamiento, ya que éste requiere de medición diaria de las concentraciones de FEN en sangre, para el manejo dietético dinámico.

Para la confirmación diagnóstica se requiere:³

1. Cuantificación en sangre de fenilalanina y tirosina
 Fenilalanina >2mg/dL (120µmol/L) = Anormal
 Tirosina < 0.5-2mg/dL = Anormal

Tabla 1. Valores de Referencia

Fenilalanina		Tirosina	
Prematuro	98 a 213 µmol/L	Prematuro	147 a 420 µmol/L
0 – 1 mes	38 a 113 µmol/L	0 – 1 mes	55 a 147 µmol/L
1 – 24 meses	31 a 75 µmol/L	1 – 24 meses	22 a 108 µmol/L
2 – 18 años	26 a 91 µmol/L	2 – 18 años	24 a 15 µmol/L
Adultos	35 a 85 µmol/L	Adultos	34 a 112 µmol/L
Fórmula de Conversión mg/dL = Resultado en µmol/L x 0.0165 µmol/L = Resultado en mg/dl x 60.6		Fórmula de Conversión mg/dL = Resultado en µmol/L x 0.0181 µmol/L = Resultado en mg/dl x 55.6	

Fuente: Valores de referencia vigentes en Clínica Mayo

2. Relación Fenilalanina/Tirosina >2

En familias con antecedentes de hiperfenilalaninemia, se deberá vigilar a el/la recién nacido/a y realizar de manera temprana las pruebas confirmatorias (72hr. de vida.)

La medición de metabolitos de fenilalanina (ácido fenilpirúvico, fenilacético e hidroxifenilpiruvato) no tienen aplicación práctica.³

Las manifestaciones clínicas están ausentes al nacimiento, se desarrollan progresivamente en forma sutil con la elevación constante de fenilalanina y son las siguientes:³

Tabla 2. Manifestaciones clínicas

Fenilcetonuria Clásica	Hiperfenilalaninemia Moderada
Retardo mental y motor grave 100%	Déficit de atención 25%
Crisis convulsivas 25%	Dificultad de aprendizaje 30%
Autismo	Alteraciones del sueño
Alteraciones del EEG 70-95%	Alteraciones del EEG
Microcefalia	Alteraciones neuropsicológicas menores
Hipertonía	
Irritabilidad	
Vómito	
Disminución reflejos estiramiento muscular	
Eczema 30%	
Rash	
Piel seca	
Hipopigmentación (1-2 tonos menos que hermanos)	
Hiperactividad	
Rasgos psicóticos	
Olor a "ratón", "rancio", "paja mojada" o a "guardado"	

En el primer año, si no reciben tratamiento adecuado pueden perder hasta 50% del coeficiente intelectual.

Diagnóstico Diferencial

La hiperfenilalaninemia no es específica para deficiencia de fenilalanina hidroxilasa (FAH), otras situaciones deben considerarse cuando se confirma el diagnóstico. Por lo que además de las determinaciones de concentraciones de fenilalanina en sangre, se recomienda realizar una investigación sistemática del metabolismo de la tetrahidrobiopterina.³

TRATAMIENTO

El objetivo del tratamiento en hiperfenilalaninemias es evitar el daño cerebral ya que todos los fenómenos de toxicidad se manifiestan exclusivamente en el sistema nervioso central, por lo que debe iniciarse lo más pronto posible, de forma ideal antes del mes de edad. El valor de corte de las concentraciones de fenilalanina en sangre para el inicio de tratamiento varían de acuerdo al método utilizado por cada institución, siendo indicado iniciar el tratamiento tan pronto se haya confirmado el diagnóstico.^{3, 19,20,21}

El tratamiento y seguimiento de las personas con fenilcetonuria debe ser interdisciplinario, e incluye: pediatras y neurólogos/as pediatras, nutriólogos/as con experiencia en hiperfenilalaninemias, químicos/as responsables de laboratorio, genetistas, enfermeras/os especialistas, trabajadoras/es sociales, especialistas en neurodesarrollo, psicólogos/as clínicos, gineco-obstetras.^{3,16,18,21, 22}

El objetivo del tratamiento de las hiperfenilalaninemias es mantener las concentraciones de fenilalanina en sangre en valores que permitan el crecimiento normal, un estado de nutrición y desarrollo cerebral óptimos. Para lograrlo es necesario:

I. Tratamiento Nutricional de detección temprana

1. Restringir la fenilalanina (FEN) dietaria a un 25% o menos de la ingestión normal para mantener las concentraciones sanguíneas de FEN dentro de los parámetros recomendados en niños/as con fenilcetonuria.

2. Proveer más del 75% del requerimiento proteico bajo la forma de L-aminoácidos y cubrir los requerimientos de tirosina.
3. Cubrir los requerimientos de FEN con alimentos medidos: de ser posible los dos primeros años con leche materna o en su defecto algún sucedáneo de leche humana (fórmula de inicio o de seguimiento) y a partir de los 6 meses con alimentos intercambiables con el mismo contenido de FEN a través del llamado “sistema de alimentos equivalentes”.
4. Ingerir un sustituto de proteína libre de FEN, fórmula de inicio libre de fenilalanina adicionado con tirosina para cubrir los requerimientos de nitrógeno y de tirosina.
5. Mantener la ingestión de un adecuado aporte energético.
6. Proveer todas las vitaminas y nutrimentos inorgánicos según los requerimientos diarios. Éstos pueden estar agregados al sustituto de proteína libre de FEN o ser administrados aparte.²³

II. Tratamiento Nutricional para detección tardía

Se debe cumplir con todos los numerales descritos en el tratamiento nutricional para detección temprana, además de combinarse con alimentos hipoproteicos.

Los alimentos hipoproteicos son productos modificados en su contenido de proteína diseñados especialmente para pacientes con errores congénitos del metabolismo y son complemento de la alimentación de personas con necesidad de seguir un tratamiento dietético que requiera una ingestión limitada de proteína.

En los/as pacientes con hiperfenilalaninemia es importante asegurar el aporte energético que repercute en la utilización de las proteínas y en el balance nitrogenado.

El uso a libre demanda de los alimentos bajos en proteínas o hipoproteicos, tales como: pan, pastas, galletas, cereal, chocolates, dulces, sustitutos de huevo, leche, yogurt, harina entre otros, ayudan a que el paciente tenga una mayor adherencia al tratamiento.

La ingestión de fenilalanina se restringe de acuerdo a las recomendaciones de la siguiente tabla.

Tabla 3. Ingestión diaria recomendada de Fenilalanina y Tirosina para los lactantes niños/as y adultos con fenilcetonuria

Edad	Fenilalanina (mg)	Tirosina (mg)
0 < 3 meses	130 - 430	1100 - 1300
3 < 6 meses	135 - 400	1400 - 2100
6 < 9 meses	145 - 370	2500 - 3000
9 < 12 meses	135 - 330	2500 - 3000
1 < 4 años	200 - 320	2800 - 3500
4 < 7 años	200 - 400	3200 - 4000
7 < 11 años	220 - 500	4000 - 5000
11 < 19 años	220 - 1000	5200 - 6500
Adultos	220 - 1100	5600 - 7000
Embarazo 1º trimestre	265 - 770	6000 - 7600
Embarazo 2º trimestre	400 - 1650	6000 - 7600
Embarazo 3º trimestre	700 - 2275	6000 - 7600

Tomado de Acosta P, Michals-Matalon K, Nutrition Management of Patients with Inherited Disorders of Aromatic Amino Acid Metabolism Chapter 5, en Acosta P, Nutrition Management of Patients with Inherited Metabolic Disorders, First edition, Jones and Bartlett Publishers, Sudbury, MA, 2009, p.127-128.

Los objetivos en las concentraciones de fenilalanina en sangre recomendados por el Consenso de los Institutos Nacionales de Salud de EUA, son los siguientes:

Tabla 4. Recomendaciones en concentraciones de Fenilalanina

Edad	Fenilalanina en sangre $\mu\text{mol/L}$	Frecuencia
0-12 meses	120 – 360	semanal
1 – 13 años	120 – 360	quincenal
> 13 años	120 – 900	mensual
Embarazadas	120 - 360	1 – 2 veces/ semana

Tomado de: Blau N, PKU and BH4. Advances in Phenylketonuria and Tetrahydrobiopterin. SPS Publications 2006. Heilbronn

Prescripción de Fenilalanina

El tratamiento dependerá de la concentración inicial de FEN al momento del diagnóstico; si la concentración de FEN en sangre es alta se administrará una dieta libre de FEN de acuerdo a los niveles que se señalan en la tabla 5, y si la concentración es baja se dará una dieta baja en FEN.²³

La tolerancia de el/la paciente a la fenilalanina varía ampliamente de paciente a paciente que dependerá del genotipo, fenotipo y su condiciones clínicas.

Para prevenir la deficiencia de fenilalanina, cuando se elimina de la dieta, deberán vigilarse las concentraciones de éste aminoácido periódicamente (una a cuatro veces por semana). Cuando las concentraciones alcanzan los 2mg/dL, deberá agregarse la fenilalanina a la dieta.

Los requerimientos de FEN son durante los primeros 6 meses: 20-70 mg/kg, y disminuyen entre los 6 y 12 meses a: 15 mg/kg, sin embargo pueden ser muy variables por lo que debe mantenerse estricta vigilancia²³. (Ver Tabla 3) Se recomienda que todo/a recién nacido/a con diagnóstico de fenilcetonuria (FCU) reciba tratamiento con sustituto de proteína: fórmula de inicio libre de fenilalanina.

El sustituto de proteína deberá administrarse de acuerdo a cantidades sugeridas en la Tabla 3, pues gracias a eso se aumenta la retención de nitrógeno, mejora la tolerancia a la FEN, y ayuda a prevenir un desequilibrio en el transporte de aminoácidos a través de la barrera hematoencefálica.²⁴

Para realizar el cálculo de la dieta, es importante además de las concentraciones de fenilalanina en sangre, conocer el aporte que brindan el sustituto de proteína libre de fenilalanina y la leche materna o sucedáneos.

Tabla 5. Aporte Nutricional de leche materna, formulas libres de fenilalanina y sucedáneos de leche materna

	Cantidad	Fenilalanina (mg)	Tirosina (mg)	Proteínas (g)	Energía (kcal)
Leche Materna	100ml	48	55	1.07	72
Fórmulas libres de o modificadas en Fenilalanina					
Phenex (Abbott Lab)	100g	trazas	1500	15	480
Periflex Infant (Nutricia)	100g	0	1370	13	421
Phenyl free					
(Mead Johnson)	100g	0	1600	16.2	500
LOFENALAC					
(Mead Johnson)	100g	80	6000	15	462
PKU 1 mix					
(Milupa)	100g	0	920	10.1	514
XP Analog LCP					
(SHS International)	100g	Ninguna añadida	1440	13	475
Comida PKU-A formula (ComidaMed)	100g	0	1250	11.8	501
Sucedáneo de leche materna de término clave 0011	100g	598* 420 ‡	579* 420 ‡	9.5 a 12	509 - 528

EN SIMILAC MR Abbott Lab., ‡ Enfamil

La FEN por ser un aminoácido indispensable, no puede ser eliminado de la dieta sin el riesgo de producir la muerte. La restricción excesiva produce detención del crecimiento, lesiones cutáneas, cambios óseos y retraso mental.²³

Prescripción de Tirosina

La prescripción de tirosina se debe realizar con base en las recomendaciones de la tabla 3 según grupo de edad, con la finalidad de mantener concentraciones de este aminoácido en valores normales, los cambios en la dosis se realizarán con base en la monitorización continua de las concentraciones de tirosina en sangre.^{1,18,23}

La deficiencia de Tirosina ocasiona disminución en la síntesis de dopamina y noradrenalina debido a que el transportador de aminoácidos neutros hacia la barrera hematoencefálica tiene mayor afinidad por la fenilalanina, disminuyendo el ingreso de los aminoácidos neutros (triptófano y tirosina).

Prescripción de Proteínas

El contenido de proteína en la dieta de niño/ass con FEN es mayor a la ingestión diaria recomendada. Los requerimientos de proteínas aumentan cuando se administran L-aminoácidos como fuente de éstas, en vez de proteína natural.

La prescripción se realiza inicialmente con la mayor cantidad de acuerdo a las recomendaciones dietéticas.²³

La fórmula libre de fenilalanina de inicio aporta entre el 75 y 90% de los requerimientos, que sumado con la proteína de origen natural constituyen el 100% de los requerimientos proteicos diarios. De esta forma se limita la ingestión del aminoácido fenilalanina. La proporción entre ambas fuentes de proteínas de la dieta se hace acorde a las concentraciones de fenilalanina en sangre que tenga el/la paciente.²⁵

TABLA 6. Distribución del aporte proteico según concentraciones de fenilalanina en sangre.¹²

Concentración de fenilalanina en sangre	Fuentes de proteínas de la dieta	
	Proteína natural	Sustituto de proteína
Menor de 2 mg/dL	20 - 25%	75 - 80%
Entre 2 y 8 mg/dL	15 - 20%	80 - 85%
Mayor de 8 mg/dL	10 - 15%	85 - 90%

Prescripción de Energía

La cantidad de energía debe ser suficiente para permitir el crecimiento ponderal estatural. Los requerimientos varían ampliamente y pueden ser mayores cuando se suministran L-aminoácidos como principal fuente de proteína. Las necesidades energéticas pueden incrementar de acuerdo a la actividad y/o estados catabólicos.²³

La energía que se requiere puede ser cubierta por hidratos de carbono o grasa libre de proteína para satisfacer el hambre sin afectar las concentraciones de FEN.

Los alimentos naturales serán introducidos durante la ablactación de acuerdo al sistema de equivalentes y en las consistencias apropiadas según la edad del paciente.

El Sistema de Equivalentes es un método útil para el diseño de planes de alimentación personalizados. Se basa en el concepto de "Alimento Equivalente", o sea, aquella porción o ración de alimento cuyo aporte de fenilalanina sea similar a los otros de su mismo grupo, lo que permite que puedan intercambiarse entre sí.

El Sistema de Equivalentes surge de la necesidad de ofrecer una herramienta que facilite la adherencia a las prescripciones dietéticas, para dar variedad y flexibilidad a la dieta individual de un/a paciente afectado/a con fenilcetonuria. Se basa en la agrupación de alimentos, con base en sus características cualitativas, es decir, las determinantes del principal aporte nutricional; y cuantitativas, la medida equivalente (tamaño de las porciones) capaces de aportar, al/la paciente cantidades similares en promedio de fenilalanina, en términos de los grupos constituidos para el aporte de proteínas, hidratos de carbono y lípidos.

Los/as pacientes deben recibir variedad de alimentos y productos acorde con su edad, la introducción de estos y sus diferentes consistencias durante la ablactación permitirán cubrir los requerimientos de FEN y permitirán el adecuado desarrollo de los músculos mandibulares, se ejercitarán las encías y los dientes.²³

La dieta por sí sola no proporciona en forma adecuada nutrientes tales como el zinc, selenio, hierro, cobre, cromo, vitamina B12 y calcio, siendo necesario su suplementación a través de fármacos en caso de que el sustituto de proteína libre de fenilalanina no los contenga. Otros nutrientes con posibilidad de estar en déficit son los ácidos grasos indispensables: linoléico y alfa linoléico. Considerando el importante rol que juegan estas grasas en las estructuras de tejidos

como retina y cerebro se ha sugerido mantener una razón entre linoléico y alfa linolénico de 1:1.5, para fomentar la síntesis de Ácido araquidónico (AA) y docosahexaenoico (DHA) a partir de estos precursores.

Se limitan los cereales por ser una rica fuente de proteína con su correspondiente cantidad de fenilalanina, sin embargo en pacientes mayores éstos representan la principal fuente de fenilalanina natural en la dieta. Los vegetales y frutas aportan pequeñas cantidades de fenilalanina y la combinación de todos estos alimentos, favorecerá el adecuado crecimiento y desarrollo de los/as pacientes.

El manejo nutricional de fenilcetonuria es agresivo y dinámico ya que requiere de una evaluación clínica y de laboratorio constante, debe realizarse preferentemente por un/a nutriólogo/a capacitado/a, basándose en los requerimientos por grupo de edad y con conocimiento de contenido de fenilalanina en los alimentos o de uso del sistema de equivalentes por grupos de alimentos.

El tratamiento de fenilcetonuria debe mantenerse durante toda la vida, para conseguir concentraciones de fenilalanina en sangre de 2 – 4mg/dL, por lo que se requiere monitoreo constante con mediciones en sangre de fenilalanina.^{26,28}

El cese prematuro de la terapia o las concentraciones persistentemente elevadas de fenilalanina por un apego inadecuado al tratamiento se asocian a trastornos neurofisiológicos y psicológicos y quizá a una declinación en la función cognitiva.^{3,26,27,28}

III. Tratamiento Médico

Sapropterina (Tetrahidrobiopterina)

El tratamiento de fenilcetonuria con tetrahidrobiopterina es un nuevo enfoque que empezó con el reporte de Kure y cols en 1999. Posteriormente Matalón en 2002 demostró que un gran número de pacientes con fenilcetonuria clásica así como con fenilcetonuria atípica respondían favorablemente a la tetrahidrobiopterina, con la disminución de las concentraciones de fenilalanina en sangre. Al parecer el tratamiento con tetrahidrobiopterina para todos los/as pacientes con hiperfenilalaninemia mejora la tolerancia a la fenilalanina de la dieta.^{26,29}

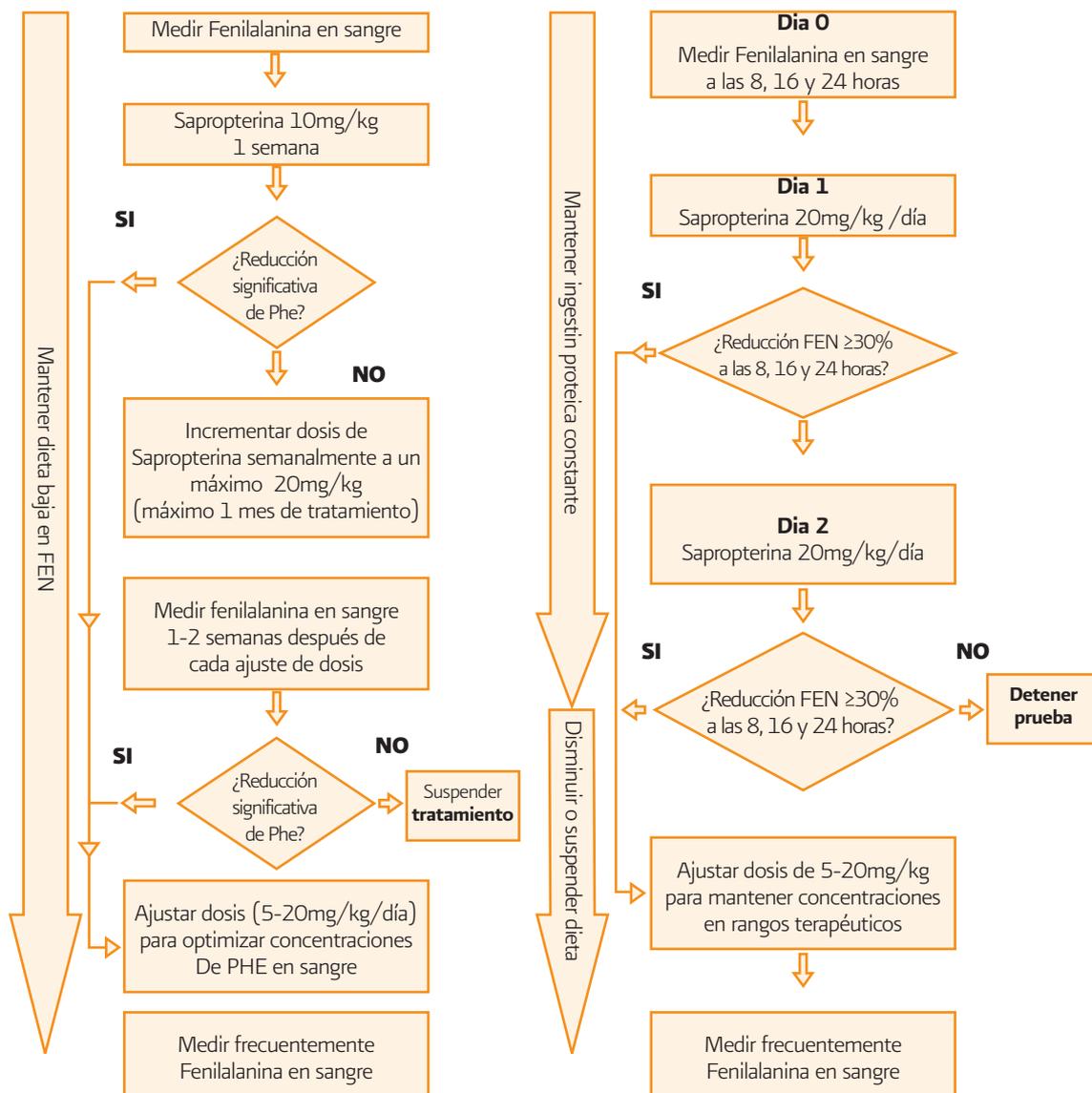
Existen evidencias sólidas que muestran una reducción clínicamente significativa de la FEN sanguínea en respuesta a la administración oral de la BH4 exógena. Dicha reducción se observa en cerca de 80% de los/as pacientes con HFA leve, en 50% de los/as pacientes con HFA moderada, y en aproximadamente 10% de los/as pacientes con FCU clásica.³⁰

La administración continua de la sapropterina por más de 5 años, ha sido segura, sin mostrar efectos adversos.^{31,32}

La dosis de sapropterina va de 5 a 20 mg/kg/día, dependiendo de la respuesta individual de el/la paciente.³⁰

Una reducción en la FEN sanguínea de al menos 30%, es generalmente utilizada como valor de corte para determinar la respuesta al tratamiento.^{33,34}

La sapropterina se utiliza como tratamiento en aquellos/as pacientes cuya respuesta a la prueba terapéutica fue positiva, de tal manera que todos/as los/as pacientes con HFA deben ser sometidos/as a la misma³⁵. La prueba puede hacerse desde el periodo neonatal cuando todavía no reciben tratamiento nutricional con restricción de fenilalanina, o bien cuando el/la paciente ya inició dicho tratamiento, a cualquier edad (Algoritmos A y B).

Figura 3. Recomendaciones para el inicio de tratamiento con Sapropterina

Tomado: N.Blau et al /Molecular Genetics and Metabolism 96 (2009) 158-163.

Los/as pacientes que se encuentren recibiendo sapropterina deben ser monitorizados según lo establecido en este lineamiento, con cuantificación de los niveles de fenilalanina y tirosina.

La prescripción de este medicamento corresponde al experto autorizado en los centros de referencia.

Aminoácidos largos neutros

Los aminoácidos largos neutros (AALN) son formulaciones de aminoácidos que comparten el mecanismo de transportación de la fenilalanina a nivel de la membrana intestinal y de la barrera hematoencefálica. Concentraciones elevadas de fenilalanina en sangre, como las que se observan

en los/as pacientes con FCU, reducen el ingreso de otros AALN al cerebro. Algunos AALN como la tirosina y triptófano son precursores de neurotransmisores, se ha sugerido que la alteración en la síntesis de estos neurotransmisores, es un factor adicional que contribuye a la disfunción cognitiva observada en los/as pacientes con fenilcetonuria. Como consecuencia, se consideró parte de una nueva estrategia terapéutica basada en la combinación de restricción proteica moderada y la suplementación con AALN.^{27, 28}

Estas mezclas de aminoácidos han mostrado disminuir los niveles sanguíneos de fenilalanina cuando son administrados en una dosis de 0.5 a 1.0 g/kg³⁶. Estos suplementos están indicados para aquellos/as pacientes en los que el tratamiento nutricional falla por mal apego y debe ser manejado por el/la experto/a correspondiente en casos especiales.³⁷

Apoyo Emocional y Consejería

Cuando se confirma el diagnóstico de fenilcetonuria, y se inicia tratamiento, es especialmente importante enseñar a los padres y pacientes acerca de esta enfermedad y proporcionar apoyo emocional y consejería genética, ya que las restricciones dietéticas pueden ocasionar problemas psicológicos y emocionales importantes, además que es importante la información que se brinda a los padres para conseguir el mejor apego y vigilancia del cumplimiento de la dieta.¹⁸

- ▶ Debe hacerse hincapié en los padres y pacientes en la importancia de la adherencia a la dieta especial y evitar los panes, quesos, huevo, harina, carne, pollo, pescado, nueces, leche, legumbres, aspartame y otros alimentos.
- ▶ Deberá informar a los padres que su hijo/a va a necesitar pruebas frecuentes de las concentraciones de fenilalanina en la sangre para evaluar la eficacia de la dieta.
- ▶ A medida que el niño/a crece y está menos supervisado, se debe alentar a los padres para permitir que su hijo/a tenga algunas opciones en los tipos de alimentos bajos en proteínas que quiere comer, esto ayudará a hacer que se sienta confiado/a y más responsable.
- ▶ Enseñar a los padres acerca del crecimiento y desarrollo normales para que puedan reconocer cualquier alteración en el desarrollo.

SEGUIMIENTO

El tratamiento nutricional debe ser vigilado periódicamente por métodos clínico, bioquímico y estado nutricional, vigilando en todo momento cambios fisiológicos, fisiopatológicos que induzcan aumento o descenso de las concentraciones de fenilalanina.¹⁶

Para lograr la adherencia al tratamiento es necesario contar con:

- ▶ Medición de FEN en sangre como se establece en la tabla 8
- ▶ Registro de alimentos para calcular la ingestión de FEN

El **registro de alimentos** es un método para medir el consumo de alimentos de un individuo. Es un método cuantitativo de consumo diario, diseñado para medir la cantidad de alimentos que consume un individuo, en este caso, por un periodo de tres días. La evaluación de la ingestión usual es particularmente crítica cuando se evalúa la relación entre la dieta y ciertos parámetros biológicos.

Al/la paciente, padres o cuidadores/as se les pide que registren al momento de consumirlos, si es posible, todos los alimentos y bebidas (incluidos tentempiés, bocadillos, dulces, etc.), que el/la paciente consume durante tres días, así como la cantidad ingerida. Es necesario hacer una descripción de todos los productos (incluidos los nombres de las marcas) y la forma y método de preparación. Para los platillos elaborados, se pide que se mida o pese cada ingredientes por separado en la cantidad indicada en la receta. Se registra entonces el peso final de la preparación, y la cantidad consumida por el/la paciente, cuando es posible.

La porción de alimento puede estimarse por el/la mismo/a paciente mediante diversos procedimientos, todos/as ellos/as de diferente nivel de precisión. Cuando sea posible, se utiliza una báscula para pesar alimentos; cuando no se disponga de alguna, se utilizan medidas caseras como tazas, cucharas, o el número de piezas (rebanadas de pan, fruta). Habitualmente, cada tamaño de porción se expresa en gramos por parte del/la investigador/a antes de calcular la ingestión de cada nutrimento. Ha de tenerse presente que así suelen surgir errores por parte del/la paciente, por inhabilidad para cuantificar adecuadamente el tamaño de cada porción consumida, o como resultado de dificultades asociadas con la conversión del volumen estimado, a su peso.

El registro de alimentos debe efectuarse durante los tres días previos a la obtención de muestra de sangre para la cuantificación de fenilalanina, con la finalidad de que los datos coincidan: los datos de la cantidad de fenilalanina ingerida, y la cantidad de fenilalanina en sangre. Lo ideal es que sea revisado/a el/la paciente ese mismo día para tener una idea completa de su estado.

Cuando no es posible obtener el registro por parte del paciente, los padres o cuidadores/as, se recurre a una entrevista para anotar, el propio día de la obtención de muestra sanguínea y de revisión médica, los alimentos consumidos por el/la paciente durante los tres días anteriores a su cita. Los/as pacientes, sus padres o cuidadores/as son entrevistados/as por la/el nutrióloga/o, para así estimar la ingestión exacta de alimentos de los tres días anteriores.

Al igual que en el registro en casa, el/la entrevistador/a debe obtener la información con una descripción detallada de los alimentos y bebidas consumidos, tamaño de cada porción o su peso, la forma de preparación, y los nombres de las marcas. Es posible usar modelos de alimentos de diferentes tipos para ayudar al/la paciente a recordar o a dar una mejor idea del tamaño de la porción de los alimentos que consumió. Este método presenta un mayor margen de error, porque depende de la memoria del/la entrevistado/a, y de la interpretación que se le dé a la información que proporciona. No obstante, sigue siendo una herramienta útil para conocer la dieta habitual y el consumo de fenilalanina del/la paciente.

Los ajustes a la dieta serán semanales durante los primeros seis a doce meses, dependiendo del apetito, del crecimiento, del desarrollo y de las concentraciones de FEN y tirosina de cada paciente, con el objeto de mantener la fenilalanina postprandial en las concentraciones adecuadas.²³

Si las concentraciones de fenilalanina se encuentra en los siguientes intervalos, deberá suspenderse la fenilalanina de la dieta.

Tabla 7. Tiempo de suspensión de fenilalanina de la dieta en relación a las concentraciones

Concentración de fenilalanina en sangre		Tiempo de suspensión de fenilalanina de la dieta
μmol/L	mg/dL	Horas
240 - 604	4 -9	24
605 - 1209	10 - 19	48
1210 - 2419	20 - 39	72
igual o más 2420	igual o más 40	96

Es necesario evaluar el crecimiento (longitud, peso, perímetro cefálico), el desarrollo y la ingestión adecuada de FEN y tirosina con base a la cuantificación en sangre de estos: durante los primeros 12 meses, semanalmente.

Para que el examen sea útil, los métodos de laboratorio deberán tener un adecuado control de calidad y entregar los resultados máximo en 72 horas.

Tabla 8. Criterios de buen control de Fenilalanina en pacientes con HFA según la edad

Edad	Fenilalanina en sangre	Frecuencia de toma de muestra
0-12 meses	2-6 mg/dL	semanal
1 - 13 años	2-6 mg/dL	quincenal
> 13 años	2-15 mg/dL	mensual
Embarazadas	2-6 mg/dL	1 - 2 / semana

Tomado de: Blau N, PKU and BH4. Advances in Phenylketonuria and Tetrahydrobiopterin. SPS Publications 2006. Heilbronn

En resumen, es indispensable contar con un registro de alimentos a la par del examen de sangre para poder correlacionar el consumo de FEN, tirosina, proteína y energía con el estado clínico del paciente y las concentraciones de FEN y tirosina.²³

El seguimiento de los/as pacientes con hiperfenilalaninemias deberá realizarlo personal capacitado, de preferencia en clínicas interdisciplinarias de atención³⁸ (ver lineamiento SINDIS), incluyendo las siguientes evaluaciones:¹⁶

Tabla 9. Frecuencia y tipo de evaluación requerida en pacientes con hiperfenilalaninemias.¹⁶

Evaluación Médica	Hasta los 6 años.- Una vez al mes Después de 6 años.- cada 3 meses	La frecuencia se aplicará según evolución y dificultades de manejo nutricional. Detección de signos carenciales, cuadros infecciosos, evaluación neurológica y desarrollo psicomotor.
Evaluación Nutricional	0-6 meses.- Cada 15 días 7meses a 6 años.- Una vez al mes Mayores de 6 años.- Cada 2 meses	Se realizará adecuación de nutrientes indispensables, ajuste sustituto lácteo y alimentos. Detección de deficiencias o excesos. Educación nutricional a los padres y niñas Uso de leches y alimentos especiales y complementación con alimentos naturales. Evaluación del estado nutricional (peso, talla IMC) y requerimientos según evolución.

Evaluación bioquímica	Concentración Fenilalanina 0-6 meses: semanal 7m- a los 12 meses: mensual* Después del año de edad: cada 6 meses Concentración Tirosina Cada 6 meses Exámenes de rutina Cada año	*La determinación de las concentraciones de fenilalanina en mayores de 7 meses, dependerá de la evolución del paciente y de las concentraciones mantenidas de fenilalanina. Los exámenes de rutina incluye: biometría hemática, proteínas séricas, minerales trazas, vitamina B12.
Evaluación Psicológica	Se deberá evaluar a los 6, 12, 18, 24 y 36 meses. Posteriormente cada año	Se usa la prueba de Bayley para menores de 36 meses. Para mayores de 36 meses se usa la prueba de Stanford-Binet y/o WISC-R
Evaluación Neurológica	0-2 años: cada 2 meses mayores de 2 años: cada 6 meses	Evaluar desarrollo psicomotor, detectar deficiencias, estimulación temprana

Es muy importante mantener el tratamiento de por vida, ya que se ha reportado que cuando el tratamiento es abandonado precozmente o el control de las concentraciones de fenilalanina es insuficiente puede provocar la disminución del coeficiente intelectual, cambios de conducta, déficit de atención y alteración en la mielinización del cerebro detectada a través de la resonancia magnética nuclear. Sin embargo, algunos de estos síntomas desaparecerían al instaurar la dieta nuevamente.^{26,27}

Pueden resultar en elevación de las concentraciones sanguíneas de fenilalanina:¹⁵

- ▶ Sobre prescripción o sub prescripción de fenilalanina en la dieta
- ▶ Estimación imprecisa de la leche materna consumida
- ▶ Enfermedad febril
- ▶ Pérdida de peso
- ▶ Trauma
- ▶ Poco entendimiento de los familiares de la prescripción dietética
- ▶ Sobre estimación de las porciones de alimento permitidas
- ▶ Transgresión dietética por los/as pacientes

Especial atención y orientación requieren las mujeres con fenilcetonuria por el efecto teratogénico que tiene la hiperfenilalaninemia sobre el feto. Se ha podido determinar que al mantener las concentraciones de fenilalanina mayores 6 mg/dL durante el embarazo, el feto puede presentar microcefalia, bajo peso al nacer (<2,500 g), cardiopatía congénita y retraso mental/discapacidad intelectual; si el tratamiento dietético estricto se inicia antes de la concepción y se mantiene durante todo el embarazo se previenen todos estas secuelas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Norma Oficial Mexicana NOM 007-SSA2-1993, Atención de la mujer durante el embarazo, parto y puerperio y del recién nacido. Criterios y procedimientos de atención. Diario Oficial de la Federación 6 de Enero de 1995.
2. Norma Oficial Mexicana NOM 034-SSA2-2002, Para la prevención y control de los defectos al nacimiento, Diario Oficial de la Federación 17-agosto-2002.
3. Blau N, PKU and BH4. *Advances in Phenylketonuria and Tetrahydrobiopterin*. SPS Publications 2006. Heilbronn.
4. Scriver C, Kaufman S. Hyperphenylalaninemia: Phenylalanine Hidroxilase Deficiency. En Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds): *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 8th edition New York, McGraw Hill 2001; 1667-724.
5. Effat LK, Essawi ML, Abd El Hamid MS, Elhawary N, Gad YZ, Clinical Study Screening for six Mediterranean mutations in 90 Egyptian patients with phenylketonuria. *Bratisl Lek Listy* 2008; 109 (1) 17-19.
6. Velázquez A, Bilbao G, González-Trujillo JL, Hernández D, Pérez-Andrade ME, Vela M, Ciceron I, Loera Luna A, Cederbauns S, Phoenix B. Apparent higher frequency of Phenylketonuria in the Mexican state of Jalisco. *Hum Gen* 1996;97: 99-102.
7. Vela-Amieva M, Belmont-Martínez L, Fernández-Lainez C, Ramírez-Frías C, Ibarra-González I, Frecuencia de enfermedades metabólicas congénitas susceptibles de ser identificadas por el tamiz neonatal. *Acta Pediatr Mex* 2009;30(3):156-62.
8. Cederbaum S. Phenylketonuria: an update. *Curr Opin Pediatr* 2002; 14: 702-6.
9. Sanjurjo, P.; Baldellou, A. *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas Hereditarias*. 2da ed, Ed. Ergon. Madrid. 2006.
10. Lidsky, A. S.; Robson, K. J. H.; Thirumalachary, C.; Barker, P. E.; Ruddle, F. H.; Woo, S. L. C. : The PKU locus man is on chromosome 12. *Am. J. Hum. Genet.* 36: 527-533, 1984.
11. Woo, S. L. C.; Lidsky, A.; Law, M.; Kao, F. T. : Regional mapping of the human phenylalanine hydroxylase gene and PKU locus to 12q21-qter. (Abstract) *Am. J. Hum. Genet.* 36: 210S 1984.
12. Scriver, C. R. : The PAH gene, phenylketonuria, and a paradigm shift. *Hum. Mutat.* 28: 831-845, 2007.
13. Velázquez, A.: *Prevención de Retraso Mental y otros Defectos al Nacimiento*. Folleto. de la Secretaría de Salubridad y Asistencia, y de la Universidad Nacional Autónoma de México, México D.F., 1976.
14. Secretaria de Salubridad/UNICEF/ Oficina Sanitaria Panamericana. *Memorias de Cocoyoc. Primer Seminario: Situación y Perspectivas de la mortalidad en menores de 5 años en América latina*. Cocoyoc, Morelos, México. Octubre 1988.
15. Acosta PB, Yanicelli S. *The Ross Metabolic Formula System Nutrition Support Protocols*, 4th edition. 2001 Abbott Laboratories.
16. Ministerio de Salud del Gobierno de Chile. *Manual del Programa Nacional de Alimentación Complementaria del Niño con Fenilketonuria*. Santiago 2003.
17. Khoury, M. J.; McCabe, L. L.; McCabe, E. R. B. : Population screening in the age of genomic medicine. *New Eng. J. Med.* 348: 50-58, 2003.
18. The National Society for Phenylketonuria (United Kingdom). *Management of PKU*. Febrero 2004. Londres.
19. Wappner R, Cho S, de la Cruz F, SPECIAL ARTICLE Development of Guidelines for Treatment of Children With Phenylketonuria: Report of a Meeting at the National Institute of Child Health and Human Development Held August 15, 1995, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland. *Pediatrics* 1999;104:e67.
20. Camfield CS, Joseph M, et al, Optimal Management of Phenylketonuria: a centralized expert team is more successful than a decentralized model of care. *The Journal of Pediatrics*, July 2004.
21. Ahring K, Bélanger-Quintana A, Dokoupil K, Gokmen Ozel H, Lammardo Anna Maria, MacDonald Anita, Motzfeldt K, Nowacka M, Robert M, van Rijn M, Dietary Management practices in phenylketonuria across European centres. *Clinical Nutrition* 28 (2009) 231-236.
22. Reed SM, Wappner R, Cho S, de la Cruz F. Development of guidelines for treatment of children with Phenylketonuria: Report of a meeting at the National Institute of Child health and human development held. Agosto 15, 1995. National Institutes of health, Bethesda, Maryland. *Pediatrics* Vol 104 (6) 1999.

23. Elsas LJ, Acosta PB. Nutritional support of inherited metabolic disease. En: Shils ME, Olson JA, Shike M, Ross AC Modern nutrition in health and disease. 9A edición. Williams and Wilkins, EUA 1999: 1010-1021.
24. Mac Donald A. Phenylketonuria. En: Disorders of aminoacid metabolism, organic acidemias and urea cycle defects. En: Shaw V, Lawson M(Eds) Clinical Paediatric Dietetics 3rd edition. Blackwell Publishing, UK 2007: 309-331.
25. Instituto de Nutrición e Higiene de los alimentos. Ministerio de Salud Pública. República de Cuba. Tablas de recomendaciones nutricionales para fenilcetonúricos cubanos.2005.
26. Matalon, R.; Koch, R.; Michals-Matalon, K.; Moseley, K.; Surendran, S.; Tying, S.; Erlandsen, H.; Gamez,A.; Stevens, R. C.; Romstad, A.; Moller, L. B.; Guttler, F. : Biopterin responsive phenylalanine hydroxylase deficiency. *Genet. Med.* 6: 27-32, 2004.
27. Lara SL, de Castro MM, Nelio JJ :Thwe time has come: a new scene for PKU treatment. *Genet Mol Res* 5(1):33-44.
28. Koch, R.; Burton, B.; Hoganson, G.; Peterson,R.; Rhead, W.; Rouse, B.; Scott, R.; Wolff, J.; Stern, A. M.; Guttler, F.; Nelson, M.; de la Cruz, F.; Coldwell, J.; Erbe, R.; Geraghty, M. T.; Shear, C.; Thomas, J.; Azen, C. : Phenylketonuria in adulthood: a collaborative study. *J. Inherit. Metab. Dis.* 25: 333-346, 2002.
29. Sanford K, Keating GM, Sapropterin. A review of its use in the treatment of primary hyperphenylalaninemia. *Drugs* 69 (4) 2009; 461-476.
30. Blau N, Bélanger-Quintana A, Demirkol M, Feillet F, Giovannini M, MacDonald A, Trefz FK, van Spronsen FJ. Optimizing the use of sapropterin (BH4) in the management of phenylketonuria. *Mol Genet Metab.* 2009 Apr;96(4):158-63.
31. Trefz F.K., Scheible D., Frauendienst-Egger G, Korall H., Blau N., Long-term treatment of patients with mild and classical phenylketonuria by tetrahydrobiopterin, *Mol. Genet. Metab.* 86 (Suppl.1) (2005) S75-S80.
32. Hennermann J.B., Bühner C., Blau N., Vetter B., Mönch E, Long-term treatment with tetrahydrobiopterin increases phenylalanine tolerance in children with severe phenotype of phenylketonuria, *Mol. Genet. Metab.* 86 (Suppl. 1) (2005) S86-S90.
33. Bernegger C, Blau N., High frequency of tetrahydrobiopterin-responsiveness among hyperphenylalaninemia: a study of 1919 patients observed from 1988 to 2002, *Mol. Genet. Metab.* 77 (2002) 304-313.
34. Fiege B., Blau N., Assessment of tetrahydrobiopterin (BH4) responsiveness in phenylketonuria, *J. Pediatr.* 150 (2007) 627-630).
35. Blau N, Defining tetrahydrobiopterin (BH4)-responsiveness in PKU, *J. Inherit Metab. Dis.* 31 (2008) 2-3.
36. Rocha JC, Martel F. Large neutral amino acids supplementation in phenylketonuric patients. *J Inherit Metab Dis.* 2009;32:472-480.
37. Matalon R, Michals-Matalon K, Bhatia G. Large neutral amino acids in the treatment of phenylketonuria (PKU). *J Inherit Metab Dis* 2006; 29:732.
38. Lineamientos técnicos para la organización y funcionamiento de los “servicios integrales para la prevención, de la discapacidad” (SINDIS).
39. Velázquez A, Loera-Luna A, Aguirre BE, Gamboa S, Vargas H, Robles C, Tamiz neonatal para hipotiroidismo congénito y fenilcetonuria. *Salud Pública de México* 1994 Vol 36., No.3;249-256.
40. RR Lenke, and HL Levy, Maternal Phenylketonuria and hyperphenylalaninemia: an international survey of the outcome of untreated pregnancies. *NEJM* 1980, 303: 1202-1208.
41. Ministerio de Salud del Gobierno de Chile, Manual del Programa Nacional de Alimentación Complementaria en el niño con Fenilquetonuria. Santiago 2003.

6. LACTANCIA MATERNA Y ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO (EIM)

FENILCETONURIA Y LACTANCIA MATERNA

El desorden metabólico de aminoácidos más frecuente es la fenilcetonuria. El manejo consiste en ofrecer una fórmula libre de fenilalanina y leche materna para aportar una pequeña cantidad de fenilalanina requerido por los/as niños para su crecimiento, con una adecuada valoración de los niveles sanguíneos y un control de la cantidad de leche materna ingerida permita obtener niveles óptimos de fenilalanina y una adecuada lactancia materna.

El contenido de leche materna de fenilalanina varía entre 29 y 64 mg / dl de leche materna, sus niveles son menores que los que aportan las fórmulas infantiles, pero excede los requerimientos en niños/as con fenilcetonuria.

Se recomienda combinar una fórmula libre de fenilalanina (Lofenalac) y leche materna, calculando de acuerdo a la edad, peso, niveles sanguíneos y necesidades para el crecimiento. Por ejemplo un/a recién nacido/a de 3 semanas, con 3.7 kg cuyos niveles sanguíneos son de 52.5 mg/dl de fenilalanina (niveles normales 120 – 300 $\mu\text{mol/L}$) requiere una ingesta de 570 ml, se recomendaría dar 360 ml de leche materna y 240 ml de Lofenalac (aproximadamente 4 tomas de pecho al día, esto se calculó con peso antes y después de la toma).

Otro método consiste en ofrecer un pequeño volumen de Lofenalac 10 – 30 ml primero y luego completar la alimentación con pecho, para lograr los niveles óptimos de fenilalanina entre 120 y 300 $\mu\text{mol/L}$ de fenilalanina sérica.

Un estudio retrospectivo de 26 escolares que fueron alimentados al pecho o con fórmula normal, 20 a 40 días antes de la intervención dietética. Los/as niños/as que tomaron leche materna, tuvieron 12.9 puntos de ventaja en su coeficiente intelectual (CI). La edad de inicio de tratamiento para fenilcetonuria no tuvo relación con el CI. Este estudio ratifica la creencia de que la leche materna en la etapa previa al diagnóstico juega un papel trascendente en el neurodesarrollo a largo plazo.

GALACTOSEMIA Y LACTANCIA MATERNA

Existe una contraindicación estricta para la lactancia natural en los errores innatos del metabolismo y es en la galactosemia clásica, por una falta de la enzima: galactosa-1-fosfato-uridiltransferasa. Por ello, tiene lugar una acumulación de galactosa, de galactosa-1-fosfato y de galactitol, los que, a través de mecanismos fisiopatológicos todavía no bien conocidos, provocan la característica de la enfermedad, como cataratas, afectación hepatorenal y del sistema nervioso central y disgenesia gonadal en las hembras, como cuadro más relevante. La leche materna que contiene lactosa (glucosa más galactosa) como hidrato de carbono casi exclusivo debe ser radicalmente eliminada de la dieta de estos/as niños/as, incluso ante una mera sospecha diagnóstica. Hasta que se confirme o se descarte el déficit enzimático, tiene que ser sustituida por una fórmula en la que las proteínas procedan de un hidrolizado de soya, ya que las leches exentas de lactosa y las leches cuyas proteínas proceden de un hidrolizado de caseína mantienen restos significativos de lactosa en su composición.

En todas las enfermedades congénitas del metabolismo intermedio de los lípidos, de las proteínas-aminoácidos o de los hidratos de carbono, debe respetarse la lactancia materna como base de la dieta de los/as recién nacidos/as.

Otro aspecto que es muy importante es procurar una duración adecuada, de preferencia dar alimentación complementaria después de los seis meses siguiendo los parámetros que se han mencionado en este lineamiento y prolongando la lactancia materna combinada con otros alimentos hasta después del segundo año de vida, respetando el momento en que la madre y el/la niño/a lo decidan.

Cabe mencionar que las madres de niños con cualquier enfermedad congénita que no han cubierto sus expectativas respecto a su hijo/a, necesitan un soporte de parte del personal de salud muy importante y en ocasiones es necesario utilizar técnicas de lactancia especiales, dependiendo de las condiciones del/la paciente, por lo que es necesario que el personal se apoye en una Clínica de Lactancia o bien maneje un conocimiento amplio de apoyo en situaciones especiales.

Existen sólidas evidencias científicas de que los/as niños/as con una EIM alimentados al pecho, antes de que se les diagnostique la enfermedad o bien si han continuado tomando lactancia materna después del diagnóstico y como parte del régimen dietético diario, tienen un desarrollo intelectual mejor que aquellos que, en sus mismas condiciones, han sido alimentados, antes o después del diagnóstico, con fórmula artificial. Ello es debido seguramente a la combinación de las ventajas anteriormente comentadas, así como a las que desde el punto de vista psicológico y nutricional tiene la lactancia materna para este tipo de situaciones.

LACTANCIA MATERNA EN HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO E HIPERPLASIA DE GLÁNDULAS SUPRARRENAL

En todos los EIM de moléculas complejas y en la inmensa mayoría de los trastornos del metabolismo intermedio, se mantiene la lactancia materna como base de la dieta del/la recién nacido/a, ya que es un instrumento insustituible para favorecer la adecuada sintonía y el equilibrio emocional entre la madre y el/la hijo/a que sufre una enfermedad metabólica hereditaria.

Tratándose de una patología compleja de difícil comprensión y que requiere cuidados que suelen modificar el ritmo de vida de la familia, provocan sentimientos encontrados de desencanto, culpa y rechazo, lo cual afecta la estabilidad emocional de los padres y en consecuencia, disminuye la calidad de la asistencia que se debe ofrecer al/la niño/a.

Es importante que el personal de salud con experiencia en el cuidado de estos/as niños/as conozcan las ventajas que se obtienen y apoye de manera adecuada a la madre para mantener una lactancia materna satisfactoria.

Las parejas con hijos/as afectados con estas patologías que mantienen la lactancia materna asumen y comprenden mejor el problema de su hijo/a, siguen con más exactitud las prescripciones terapéuticas y tienen una relación más satisfactoria con el personal responsable del cuidado del/la niño/a, por ello se debe apoyar la lactancia materna.

BIBLIOGRAFÍA

1. Baldellow Vázquez A. Lactancia materna y errores congénitos del metabolismo, Sociedad española de errores innatos del metabolismo, sept. 2004.
2. Ernest AE. Guide to breastfeeding the infant with PKU. Washington, DC, US Government Printing Office, 1980.
3. Lawrence R, Lawrence R. Breastfeeding. A guide for the medical profession. Elsevier Mosby sixth edition, 2005.
4. Ruiz-Pons M, Santana-Vega C., Trujillo Armasy FR. Sánchez-Valverde, J. Dalmau Serra. Aproximación al tratamiento nutricional de los errores innatos del metabolismo (II) Nutrición Infantil. Valencia, Acta pediátrica española, vol. 60, 8, 2002.
5. Riva E, Agostini C. Early breastfeeding is linked to higher intelligence quotient scores in dietary treated PKU children. Acta Paediatr 85:56, 1996.

7. NOTIFICACIÓN Y REGISTRO DE CASOS

FUENTES DE REGISTRO E INFORMACIÓN

La recolección y envío de datos de los niveles operativos y administrativos del sistema se selecciona la información útil, que permita evaluar el impacto de las acciones del programa y corrección continúa.

- ▶ Folio de identificación de la tarjeta de papel filtro
- ▶ Formato de notificación de caso positivo
- ▶ Cédula de control mensual
- ▶ Formato de seguimiento y control de caso
- ▶ Expediente de control
- ▶ SIS Y SUAVE
- ▶ Sistema de Información en Tamiz Metabólico (SITAM)

NOTIFICACIÓN

- a. De casos sospechosos, lo realiza el personal responsable del laboratorio que procesó la muestra, notifica de **inmediato** por la vía más rápida disponible a la instancia estatal institucional correspondiente. Además se informa a la coordinación nacional.
- b. Las instancias estatales y/o jurisdiccionales correspondientes, localizan al paciente para estudios confirmatorios de manera urgente.
- c. Una vez confirmado el diagnóstico y clasificado como hipotiroidismo congénito, las instancias estatales o en su caso el hospital tratante, deben llenar y enviar el formato de notificación de caso a nivel estatal y central nacional.
- d. En casos excepcionales, que no se localice al responsable del programa o a la unidad que tomó la muestra, se notifica directamente a los padres del/la paciente, sin olvidar notificar a los/as responsables estatales del programa.

SEGUIMIENTO

- a) Al paciente confirmado de enfermedad metabólica congénita incluye en un programa de control, tratamiento y rehabilitación en una unidad de atención médica hospitalaria y en su caso, en la clínica SINDIS estructurada y del área de responsabilidad.
- b) En cada revisión la unidad de salud encargada del tratamiento, seguimiento y rehabilitación, debe llenar el formato de valoración, seguimiento y control de casos.

REGISTRO

- a) Los casos confirmados se registran en el sistema de información de vigilancia epidemiológica semanal SUAVE.
- b) El total de muestras **adecuadas** de niños/as **tamizados/as**, se registran en el sistema SIS mensual. **Para fines del SIS sólo deben registrarse el total de niños/as tamizados/as de primera vez y en su caso, sumarle a este dato las muestras que se repiten por ser inadecuadas, pero que fueron retenidas desde las instancias que las toman, es decir, el nivel estatal, debe realizar una selección de las muestras inadecuadas y No enviarlas ni registrarlas como “tamiz realizado” hasta que se reciba nueva muestra que sea adecuada y pueda enviarse para análisis y así contará como “de primera vez”.**

El registro de las subsecuentes por inadecuadas, quedará registrado en la cédula de control mensual.
- c) Cada una de las instancias estatales, jurisdiccionales y hospitalarias con casos en control, deben llevar los registros de notificación, registro, seguimiento y control interno.
- d) En la “Cédula de control mensual”, se anotan todos los datos solicitados y se envían a la instancia central nacional para la evaluación de productividad y desempeño de las acciones básicas del Programa Nacional de Tamiz Neonatal.
- e) El registro en SIS, a pesar de ser el sistema de información oficial, no cuenta con el desglose de datos suficiente sobre las acciones del tamiz neonatal, lo cual hace imprescindible, contar con formatos paralelos que alimentarán las evaluaciones y los indicadores del proceso sujetos a control y seguimiento.
- f) Una vez implementado el Sistema de Información en Tamiz Metabólico (SITAM), se eliminará todo formato paralelo.

8. SEGUIMIENTO Y CONTROL

Los/as niños/as con enfermedad metabólica congénita deben ser manejados/as por el/la médico/a pediatra e idealmente, por el/la subespecialista en endocrinología pediátrica y especialidades afines. La participación de un equipo multidisciplinario (médicos/as pediatras, endocrinólogos/as pediatras, gastroenterólogos/as, nutriólogos/as, especialista en rehabilitación, enfermeras/os, trabajadoras/es sociales), sobre todo en los primeros años de vida, es de vital importancia para el óptimo desarrollo de estos/as niños/as, por lo que es necesaria la implementación de por lo menos de un centro en cada estado de la República Mexicana que funcione como 'Clínica de Errores Innatos del Metabolismo' o SINDIS.

La participación de toda la familia es indispensable, ya que es la que va a llevar a cabo el programa de rehabilitación bajo la dirección y supervisión de los médicos/as, psicólogos/as y terapistas.

El objetivo integral en cada paciente es asegurar un neurodesarrollo óptimo, crecimiento, desarrollo puberal, evitar o limitar el daño por los procesos metabólicos deficientes y favorecer la adquisición de habilidades y destrezas, para fortalecer los vínculos afectivos e intelectuales del binomio madre-hijo/a. **Es importante recalcar que el seguimiento de los casos afectados con enfermedad metabólica congénita es de por vida.**

.Para lograr un tratamiento completo e integral es fundamental un programa de estimulación del neurodesarrollo, que se inicia desde el momento del diagnóstico con un programa de estimulación temprana.

FUNCIONES SEGÚN LA ESTRUCTURA DE SALUD

Nivel local: Representado por las áreas aplicativas que son: centro de salud, centro de salud con hospital y unidades hospitalarias.

Las actividades asistenciales llevadas a efecto por los centros de salud y las unidades hospitalarias son:

- ▶ Consulta médica a pacientes y referencia de los casos probables de enfermedad congénita metabólica a las unidades hospitalaria de segundo y tercer nivel correspondientes.
- ▶ Diagnosticar y notificar de manera inmediata al nivel inmediato superior los casos probables por resultado de tamiz a través del Sistema Específico de Información.
- ▶ Tomar muestras y enviar al laboratorio estatal o al InDRE de manera oportuna y adecuada.
- ▶ Enviar los documentos que sustentan la clasificación del caso según la información epidemiológica, clínica y de laboratorio con que se cuente.
- ▶ Notificar las defunciones acompañadas del certificado de defunción, así como el reporte de causa de muerte sujeta a vigilancia epidemiológica.

Nivel Jurisdiccional o Delegacional: En este nivel las funciones como instancia de enlace técnico y administrativo para la vigilancia epidemiológica son:

- ▶ Captar, registrar, analizar y enviar a nivel superior la información epidemiológica recibida.
- ▶ Supervisar, asesorar y apoyar en el manejo de la información epidemiológica, clínica y de laboratorio para permitir confirmar o descartar los casos.

- ▶ Participar en la capacitación y adiestramiento del personal para el manejo de la información, la atención médica y en la toma de muestras para su envío a la Red de Laboratorios de Tamiz del país.
- ▶ Valorar constantemente con personal del programa sustantivo la información epidemiológica para orientar las medidas de seguimiento y control.

Nivel estatal: De acuerdo con su función normativa y de línea jerárquica:

- ▶ Concentrar y analizar la información epidemiológica estatal sobre EIM.
- ▶ Valorar constantemente con personal del programa sustantivo la información epidemiológica para orientar las medidas de seguimiento y control.
- ▶ Programar y ejecutar las actividades para la supervisión, asesoría y evaluación de la información epidemiológica y apoyar en la confirmación o descarte de casos.
- ▶ Normar las funciones para la vigilancia epidemiológica de los EIM.
- ▶ Asesorar, supervisar y evaluar a todos los niveles.
- ▶ Capacitar y asesorar al personal en salud.
- ▶ Recibir, concentrar, analizar y difundir la información epidemiológica nacional de los casos de EIM.
- ▶ Fortalecer la coordinación con los Laboratorios de Tamiz con el fin de obtener resultados en forma oportuna para la confirmación o descarte de los casos, promoviendo los mejores métodos de detección y confirmación diagnóstica y que las pruebas y resultados de laboratorio se entreguen a las instituciones que estudian el caso.

Corresponde al Nivel Federal de la Secretaría de Salud ser quien encabece y dirija las acciones, los cuales tendrán las siguientes funciones:

- ▶ Integrar la información epidemiológica para el análisis del panorama epidemiológico estatal y nacional de las enfermedades metabólicas congénitas.
- ▶ Difundir los lineamientos para el manejo de los EIM.
- ▶ Garantizar la información oportuna y completa para la clasificación final de casos.
- ▶ Sistematizar los formatos de registro de casos.
- ▶ Proponer acuerdos de colaboración interinstitucional.
- ▶ Seguimiento y evaluación de acciones de prevención y control conjuntamente con el nivel estatal.
- ▶ Elaborar, establecer y vigilar el cumplimiento de indicadores de evaluación.
- ▶ Emitir recomendaciones.
- ▶ Recopilación y análisis de datos

9. EVALUACIÓN

La evaluación de la calidad de la atención en salud analiza los resultados basados en los indicadores y las intervenciones del programa para estimar su equidad, eficiencia y efectividad. La prestación de servicios de salud realizada bajo estas premisas contribuye a mejorar la calidad de los servicios de salud.

Una evaluación conduce a la aplicación de estrategias y opciones de intervención necesarias para la mejoría continua y la optimización del programa y su impacto.

Los pilares de la evaluación se determinan bajo los siguientes conceptos:

La **equidad**: es dar más a quién más necesita para garantizar la accesibilidad.

La **eficacia**: se refiere a los resultados obtenidos y los beneficios a la salud del individuo, cuando el tamiz neonatal se aplica en condiciones ideales. La eficacia del mismo está en relación con la precisión diagnóstica del procesamiento de las muestras en el laboratorio.

La **eficiencia**: se refiere a la relación entre los beneficios obtenidos de la aplicación del tamiz neonatal y los costos de su aplicación (costo beneficio, que incluye costo del papel filtro, reactivos, recursos humanos para la operatividad del programa y demás recursos necesarios).

La **efectividad**: se refiere a los resultados obtenidos en la salud en la población blanco cuando se realiza el tamiz neonatal en condiciones reales de la práctica diaria. La efectividad depende de factores como la aceptación y la accesibilidad de la población al tamiz neonatal y a los servicios de salud.

La evaluación debe cumplir los siguientes objetivos:

- ▶ Valorar al programa en el cumplimiento de metas
- ▶ Realizar mapeo temático con la información georreferenciada y espacial representada (ubicación, distribución y concentración de los casos de Errores Innatos del Metabolismo)
- ▶ Clasificar y priorizar las necesidades
- ▶ Construcción de indicadores y proyecciones
- ▶ Monitorización de la gestión
- ▶ Implementación de Intervenciones focalizadas y oportunas

10. MEDICIÓN DEL IMPACTO – INDICADORES

La detección de los Errores Innatos del Metabolismo a través del tamiz neonatal, ha demostrado ser una eficiente herramienta de la salud pública que demuestra su eficacia por sus resultados tangibles.

La cobertura es un indicador que nos habla únicamente de los alcances dentro de la población objetivo a cubrir con esta intervención, por ello, se consideran los principales indicadores de impacto y resultado para su medición y que demuestran la efectividad de esta intervención en la población blanco, como son los siguientes:

Oportunidad de la toma

Se refiere al tiempo de la toma de la muestra de tamiz que idealmente debe registrarse de los 3 a los 5 días del nacimiento. Estándar esperado 100%

Índice de confirmación diagnóstica

Se refiere a que todo/a paciente con resultado de sospecha o probabilidad por tamiz neonatal, debe ser sometido/a a estudios de confirmación diagnóstica. Estándar esperado 100%

Oportunidad Terapéutica

Se refiere a que todo/a paciente con diagnóstico confirmatorio a cualquiera de las enfermedades que se detectan por tamiz neonatal, debe recibir tratamiento en tiempos de oportunidad para garantizar la limitación del daño. En la mayoría de los casos se toma en cuenta que la oportunidad está en el inicio de tratamiento antes de los 15 días de vida. Estándar esperado 100%

Índice de seguimiento

Todo/a paciente confirmado/a a un EIM debe tener registro de consultas de seguimiento y se corrobora con la estabilidad clínica. Verificable con los expedientes clínicos.

Cobertura

Numero de recién nacidos/as tamizados/as de la población de responsabilidad. Estándar esperado 100%

Muestras inadecuadas

Muestras que a la evaluación visual o posanalítica resultan inadecuadas y por lo tanto no se puede generar un resultado. Estas representan una oportunidad perdida y lo esperado es que representen menos del 1 % del total de muestras tomadas.

11. DEFINICIONES OPERACIONALES

Para propósitos de la vigilancia epidemiológica se han elaborado definiciones operacionales de caso, a efecto de unificar los criterios para la detección, notificación y clasificación de los casos de hipotiroidismo congénito, galactosemia, hiperplasia suprarrenal congénita y fenilcetonuria.

Caso: Recién nacido/a que en un tiempo definido, es sujeto de una enfermedad metabólica congénita.

Caso normal: Todo recién nacido/a con resultados de los niveles del metabolito de interés en gota de sangre en papel filtro dentro del punto de referencia del método de laboratorio con el que se procesa la muestra.

Caso sospechoso: Caso con antecedentes familiares sugerentes de la transmisión de la enfermedad metabólica y que puede o no presentar signos o síntomas sugerentes de la enfermedad metabólica.

Caso probable: Caso con resultado de tamiz neonatal por arriba del punto de referencia del método de laboratorio con el que se procesa la muestra. Esto determina la necesidad de la confirmación diagnóstica.

Caso confirmado: Caso que se corrobora mediante prueba de confirmación diagnóstica.

Caso descartado: Caso sospechoso o probable en quien por pruebas de confirmación diagnósticas, se determina que no padece la enfermedad.

Caso en estudio: Caso sospechoso o probable en que a criterios del especialista, las pruebas confirmatorias no son concluyentes y que requiere estudios adicionales.

Caso no confirmado: Es el caso sospechoso o probable al que no se le realizan pruebas de confirmación diagnóstica por causas ajenas a la responsabilidad de los servicios de salud que otorgan la atención.

Caso Falso Positivo: Es el caso inicialmente confirmado en que la evolución clínica y a criterio del/la especialista no tiene la enfermedad.

Caso Falso negativo: Es el caso con resultado normal de tamiz neonatal y en la evolución presenta manifestaciones clínicas y se confirma la enfermedad.

Prueba de confirmación diagnóstica: A cualquier método o técnica, que ayudan a corroborar un diagnóstico específico.

Incidencia: Es el número de casos nuevos ocurridos durante un periodo determinado (numerador), entre el número de personas de la población expuesta al riesgo (denominador). Por lo general, se expresa en términos del número de casos por 1,000, 10,000 o 100,000 habitantes y por un tiempo determinado (mensual, trimestral, semestral, anual).

Información epidemiológica: Acción y efecto de informar (notificar o comunicar) con relación a las enfermedades o eventos sujetos a vigilancia, que afectan a la población

Letalidad: Es la proporción expresada, en forma de porcentaje, del número de muertes por una enfermedad particular (numerador), respecto al número de casos de esa enfermedad en una población (denominador) y tiempo determinado.

Laboratorios de Tamiz Neonatal: Establecimientos públicos, sociales y privados, independientes o ligados a algún servicio de atención médica, que tengan como fin realizar análisis de tamiz metabólico y de acuerdo a lo establecido en la Norma Oficial Mexicana NOM-166-SSA1-1997, Para la organización y funcionamiento de los laboratorios clínicos.

Notificación: A la acción de informar el resultado de tamiz en todos los casos, por parte de las unidades del Sistema Nacional de Salud con la periodicidad establecida.

Punto de referencia ó Valor de referencia (antes punto de corte): Nivel de valor determinado por el percentil 99 de un límite de decisión de referencia (punto de corte de decisión médica) para los ensayos.

Los valores de referencia dependen de la población y del método empleado, por lo que son susceptibles de cambiar si así lo hace el instrumental del laboratorio.

Pruebas complementarias: Es el grupo de estudios que fortalecen diagnósticos.

Prevalencia: El número de personas enfermas o que presentan cierto trastorno en determinado momento (numerador), independientemente de la fecha en que comenzaron la enfermedad o el trastorno, y el número de personas de la población en la cual tiene lugar (denominador). Se expresa en términos de número de casos por 1,000;10,000; 100,000)

Registro: A la inscripción de información comprobable, que puede comprender la anotación numérica o nominal de casos, defunciones, contactos, enfermedad o evento, mediante los instrumentos apropiados.

Registro nominal: A la inscripción de información comprobable, que requiere en primera instancia el nombre, edad y sexo de un caso.

Seguimiento: Incluye la detección, confirmación diagnóstica, estudio, clasificación y evolución de casos y defunciones, a través de los procedimientos específicos para tal fin.

Tamiz neonatal: Al examen de laboratorio practicados al/la recién nacido/a para detectar padecimientos de tipo metabólico congénitos a través de la toma de muestra sanguínea obtenida del talón en el periodo del tercer al quinto día de vida.

12. GLOSARIO DE TÉRMINOS Y ABREVIATURAS

Adherencia al tratamiento.- Cumplimiento de la prescripción médica.

Alelo.- Variante alternativa de un gen.

Ambigüedad genital.- Alteración del desarrollo de los genitales externos que puede presentar uno o más de las siguientes alteraciones: falo, micropene (-2.5 cm), clitoromegalia (+de 1cm), criptorquidia, hipospadias, fusión de labios mayores o menores, escroto en "dona", labios escrotalizados.

Ataxia.- Trastorno caracterizado por la incapacidad o disminución de la coordinación de los movimientos musculares voluntarios.

Autosomas.- Los 22 pares de cromosomas, excluyendo los cromosomas sexuales X y Y.

Cataratas.- Opacidad del cristalino.

Cariotipo.- Visualización de los cromosomas ordenados por tamaño y grupo.

Cirrosis hepática.- Enfermedad que se debe a la pérdida del tejido hepático normal, el cual es sustituido por un tejido fibroso o cicatrizal que daña la estructura del hígado, bloqueando el flujo de sangre a través del órgano. La pérdida del tejido hepático normal disminuye la capacidad que tiene el hígado de procesar nutrientes, hormonas, fármacos y toxinas, además disminuye la capacidad del hígado para producir proteínas y otras sustancias.

Congénito.- Presente al nacimiento.

Consejo Genético.- Proceso educativo a corto plazo que tiene como finalidad brindar la información necesaria a pacientes y/o familiares que tienen una enfermedad genética o bien que tienen la posibilidad de heredarla.

Discapacidad intelectual / Retraso mental.- es un estado particular del funcionamiento que comienza en la niñez (antes de los 18 años) y que se caracteriza por limitaciones significativas en la inteligencia y en la capacidad de adaptación de una persona, expresadas en sus destrezas conceptuales, sociales y prácticas. Generalmente, una persona con discapacidad intelectual posee un coeficiente intelectual (CI) inferior a 75 puntos y su conducta adaptativa presenta limitaciones significativas que afectan su rutina de vida diaria y su capacidad de respuesta ante una situación o ambiente específicos.

Doble Heterocigoto o Heterocigoto compuesto.- Individuo homocigoto para dos mutaciones diferentes causantes de una enfermedad Autosómica Recesiva.

Fenilcetonuria materna.- Mujer embarazada con fenilcetonuria, que debe mantener concentraciones de fenilalanina entre 2.0 y 5.0 mg/dl, durante todo el embarazo, para prevenir malformaciones en el feto en gestación.

Galactitol.- Polialcohol producto final del metabolismo de la galactosa catalizada por la enzima aldolasa reductasa.

Galactósidos.- Glucósidos formados por la reacción del grupo hidroxilo en el átomo anomérico de carbono de la galactosa con un alcohol para formar acetal. Se incluyen los alfa- y los beta-galactósidos.

Galactosuria.- Presencia de galactosa en la orina.

Gangliósidos.- Glucolípidos con cabezas polares grandes formadas por unidades de oligosacáridos cargadas negativamente, y que poseen una o más unidades de ácido N-acetilneuramínico o ácido siálico que tiene una carga negativa a pH 7.

Genotipo.- Constitución alélica de un individuo en un locus.

Herencia autosómica recesiva.- Herencia que requiere una mutación en ambos alelos para que se presenten los datos clínicos de la enfermedad.

Heterocigoto.- Individuo que tiene dos alelos diferentes en un locus

Hiperfenilalaninemia materna.- Mujer embarazada con elevación en las concentraciones de fenilalanina en sangre.

Hipogonadismo hipergonodotrófico.- Alteración en la regulación del eje hipotálamo-hipófisis-gónada caracterizado por ausencia o disminución en la síntesis de hormonas esteroides ováricas o testiculares con un incremento en la producción de gonadotropinas hipofisiarias LH y FSH secundario a una falla gonadal.

Infertilidad.- Incapacidad de embarazarse después de un mínimo de 12 meses de actividad sexual regular sin el uso de anticonceptivos.

Locus.- Localización en el cromosoma de un gen (pl loci).

Mutación.- Alteración hereditaria en la secuencia de DNA.

Osteoporosis.- Enfermedad esquelética secundaria a la disminución de la masa o densidad ósea, que aumenta la fragilidad del hueso y, consecuentemente, el riesgo de fracturas.

Portador.- Individuo que posee una copia de un gen causante de enfermedad y que no expresa la enfermedad

Pubertad.- Es la transición natural de la infancia a la etapa adulta la cual engloba cambios psicosociales y corporales de crecimiento y maduración de los órganos genitales internos y externos que culminan con la capacidad reproductiva.

Pubertad precoz periférica.- Cambios puberales que se manifiestan antes de los 8 años en las niñas y antes de los 9 años en niños inducidos por el estímulo de esteroides sexuales (andrógenos o estrógenos) y que no es dependiente de la maduración gonadal inducida por gonadotropinas hipofisiarias.

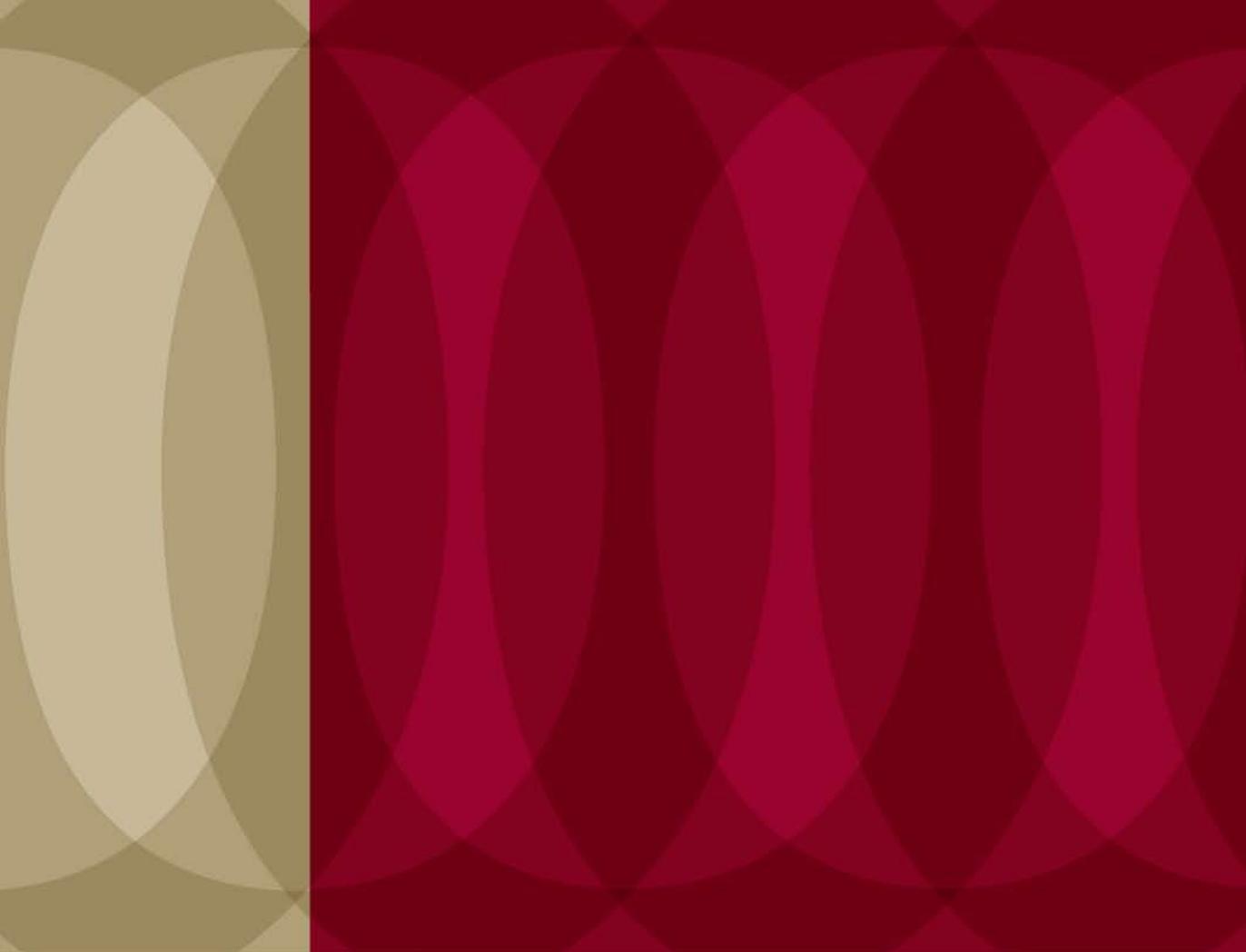
Tamiz Neonatal.- Estudio preventivo practicado al/la recién nacido/a que tiene como objetivo detectar oportunamente padecimientos congénitos y metabólicos graves e irreversibles que no se observan al nacimiento.

Tolerancia.- Margen o diferencia que se consiente en la cantidad de fenilalanina ingerida en la dieta.

Virilización.- Cambios corporales en niñas relacionados con un exceso en la producción de andrógenos o aumento en la sensibilidad a los mismos (ej. Clitoromegalía, fusión de labios mayores, desarrollo de un seno urogenital, escrotalización e hiperpigmentación de labios mayores, hirsutismo, alopecia y desarrollo de voz grave).

ABREVIATURAS

HSC:	Hiperplasia Suprarrenal Congénita
17-OH:	17 Hidroxyprogesterona
ACTH:	Hormona Adrenocorticotropa
21-OH:	Enzima 21 Hidroxilasa
RNV:	Recién nacidos/as vivos/as
GALT:	Galactosa-1-fosfato-uridiltransferasa
GALK:	Galactocinasa
GALE:	Uridin difosfato galactosa-4'-epimerasa
NOM:	Normo Oficial Mexicana
TP:	Tiempo de Protrombina
TTP:	Tiempo de Tromboplastina
AST:	Transaminasa Amino Aspartato
ALT:	Transaminasa Amino Alanino
GGT:	Gammaglutamiltranspeptidasa
DHL:	Deshidrogenasa Láctica
IDS:	Ingestión Diaria Sugerida
mg:	Miligramos
dL:	Decilitros
L:	Litros



www.generoysaludreproductiva.salud.gob.mx

