



**BUAP**

**Benemérita Universidad Autónoma de Puebla  
Facultad de Medicina**

**Hospital General Regional No.1 “Vicente Guerrero”**

**“INCIDENCIA DE LAS ENFERMEDADES METABÓLICAS CONGÉNITAS  
IDENTIFICADAS POR TAMIZ METABÓLICO NEONATAL Y FACTORES  
ASOCIADOS EN IMSS DELEGACIÓN GUERRERO EN EL PERIODO 2018-  
2022”**

**Tesis para obtener el Diploma de Especialidad en  
Pediatria**

**Presenta:**

**Dr. Noé Ademar Barrera Velázquez  
Matricula: 221650510 CVU: 2036105**

**Director: Dra. María De Los Ángeles Salgado Jiménez  
Asesor: Dra. Ana Laura Luengas Sierra**

**H. Puebla de Z. Marzo 2024**



**BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA  
DIRECCIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN  
DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA**



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
ÒRGANO DE OPERACIÒN ADMINISTRATIVO DESCONCENTRADO (OOAD)  
ESTATAL GUERREO  
JEFATURA DE SERVICIOS DE PRESTACIONES MÈDICAS  
COORDINACIÒN DE PLANEACIÒN Y ENLACE INSTITUCIONAL**

**INCIDENCIA DE LAS ENFERMEDADES METABÓLICAS CONGÉNITAS IDENTIFICADAS POR  
TAMIZ METABÓLICO NEONATAL Y FACTORES ASOCIADOS EN IMSS DELEGACIÒN  
GUERRERO EN EL PERIODO 2018-2022**

**TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA**

**PRESENTA:**

**DR. NOÈ ADEMAR BARRERA VELÀZQUEZ**

**DIRECTOR DE TESIS:**

**DRA. MARÍA DE LOS ÀNGELES SALGADO JIMÉNEZ**

**CODIRECTOR DE TESIS:**

**DRA. ANA LAURA LUENGAS SIERRA**

**Número de registro:  
R-2023-1102-015**

Acapulco, Guerrero, Febrero 2024

**Investigador responsable**

Nombre: Dra. María de los Ángeles Salgado Jiménez

Matrícula: 99125565

Especialidad Médico familiar

Adscripción: HGR No. 1 Vicente Guerrero

Teléfono: 744 178 6279

Correo: ansaji83@hotmail.com

**Alumno**

Nombre: Noé Ademar Barrera Velázquez

Matrícula: 98121101

Residente de tercer año de pediatría

Adscripción: HGR No. 1 Vicente Guerrero

Teléfono: 311 142 80 66

Correo: ademar1596@hotmail.com



GOBIERNO DE  
**MÉXICO**



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**  
DELEGACIÓN ESTATAL GUERRERO  
JEFATURA DE SERVICIOS DE PRESTACIONES MÉDICAS  
COORDINACIÓN DE PLANEACIÓN Y ENLACE INSTITUCIONAL

**BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA**

**Incidencia de las enfermedades metabólicas congénitas identificadas por  
tamiz metabólico neonatal y factores asociados en IMSS delegación  
Guerrero en el periodo 2018-2022**  
No. Registro R-2023-1102-015

  
**Dra. Guillermina Juanico Morales**

Coordinadora de Planeación y Enlace Institucional

  
**Dr. Rogelio Ramírez Ríos**


Coordinador Auxiliar Médico  
de Educación

  
**Dra. Guillermina Juanico Morales**

Coordinadora Auxiliar Médico de  
Investigación en Salud

  
**Dr. Gustavo Leyva Leyva**

Coordinador Clínico de Educación e  
Investigación en Salud

  
**Dra. Luz Ofelia Guillen Marbán**

Profesora Titular del Curso de  
Especialización en Pediatría

  
**Dra. María de los Ángeles Salgado Jiménez**

Directora de Tesis

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
ÓRGANO DE OPERACIÓN ADMINISTRATIVO DESCONCENTRADO (OOAD) ESTATAL GUERREO  
JEFATURA DE SERVICIOS DE PRESTACIONES MÉDICAS  
COORDINACIÓN DE PLANEACIÓN Y ENLACE INSTITUCIONAL

INCIDENCIA DE LAS ENFERMEDADES METABÓLICAS CONGÉNITAS IDENTIFICADAS POR TAMIZ  
METABÓLICO NEONATAL Y FACTORES ASOCIADOS EN IMSS DELEGACIÓN GUERRERO EN EL  
PERIODO 2018-2022

DIRECTOR DE TESIS:

---

DRA. MARÍA DE LOS ÁNGELES SALGADO JIMENEZ

TESISTA:

---

DR. NOÉ ADEMAR BARRERA VELÁZQUEZ



**Dictamen de Aprobado**

Comité Local de Investigación en Salud 1102.  
H. GRAL REGIONAL NUM 1

Registro COFEPRIS 17 CI 12 001 066  
Registro CONBIOÉTICA CONBIOÉTICA 12 CEI 002 2016092

FECHA Miércoles, 01 de febrero de 2023

**M.C. MARIA DE LOS ANGELES SALGADO JIMENEZ**

**PRESENTE**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Incidencia de las enfermedades metabólicas congénitas identificadas por tamiz metabólico neonatal y factores asociados en IMSS delegación Guerrero en el periodo 2018-2022** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **APROBADO**:

Número de Registro Institucional  
R-2023-1102-015

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

  
**Salomon Garcia**  
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 1102

En Querétaro,

**IMSS**

SECRETARÍA DE SALUD

## **Dedicatoria**

A mi familia que son el motor de mi vida, mis padres José Luis Barrera Rentería y Olivia del Carmen Velázquez Reyes, por su apoyo incondicional, ánimos y fuerza en esta etapa de mi vida, por ser el aliento que en todo momento estuvo presente a lo largo de mi vida personal y profesional sin importar la distancia, a mis hermanos José Luis, Daniel Alejandro y Oliver Jesús por su cariño y apoyo, sin ellos todo sería más complicado.

Además, a todos aquellos doctores que fungieron como mis maestros y a mis compañeros con quienes pude coincidir en esta profesión, creando un ambiente adecuado de sana competencia la cual me permitió desarrollarme como profesional hasta hoy en día.

## Índice

Resumen.....	9
Título .....	9
Antecedentes .....	9
Objetivo .....	9
Material y métodos .....	9
Resultados .....	9
Conclusión .....	9
Palabras clave.....	9
Marco teórico.....	9
Justificación .....	11
Planteamiento del problema .....	12
Objetivo general.....	13
Objetivos específicos.....	13
Hipótesis.....	14
Material y métodos .....	14
Criterios de inclusión.....	15
Criterios de exclusión .....	15
Tabla de variables.....	15
Recursos, financiamiento y factibilidad .....	16
Aspectos éticos.....	17
Resultados .....	17
Discusión .....	21
Conclusión .....	24
Recomendaciones .....	25
Bibliografía .....	26
Anexos.....	29

## **Resumen**

### **Título**

Incidencia de las enfermedades metabólicas congénitas identificadas por tamiz metabólico neonatal y factores asociados en IMSS delegación Guerrero en el periodo 2018-2022.

### **Antecedentes**

Los errores innatos del metabolismo (EIM) son enfermedades que se distinguen por una alteración genética, estas producen alteraciones en la estructura proteica primaria o en su síntesis. El resultado de esta alteración causa la acumulación de los sustratos previos al bloqueo, intermediarios de vías metabólicas alternas o defectos en la producción o uso energético. El primer EIM fue descrito en 1902, actualmente se han identificado más de 600 a 700. Este grupo de enfermedades presentan una incidencia variable a nivel mundial, siendo poco frecuentes de forma individual. Estas variaciones se deben al método de cribado que se emplea. El diagnóstico temprano permite establecer un tratamiento oportuno de estos padecimientos, siendo de vital importancia para disminuir la morbimortalidad y el riesgo de secuelas. En México, estas afecciones han sido poco estudiadas.

### **Objetivo**

Estimar la incidencia de las enfermedades metabólicas congénitas identificadas por tamiz metabólico neonatal y factores asociados en IMSS delegación Guerrero en el periodo 2018-2022.

### **Material y métodos**

Estudio transversal de corte retrospectiva, analítico. Diseño del estudio, se realizó una revisión de la base de datos de pacientes referidos al Hospital General Regional No. 1 Vicente Guerrero con un resultado de tamiz metabólico alterado, en un periodo comprendido del 2018-2022.

### **Resultados**

En la población en estudio de 64 pacientes con tamiz metabólico alterado se obtuvo que un 45.3% correspondían a hombres y un 54.7% a mujeres, con la siguiente distribución de frecuencia de casos confirmados, hipotiroidismo congénito (HC) 8, hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) 3, atresia de vías biliares (AVB) 1, fenilcetonuria (FCU) 1. Dentro del estudio se encontró la siguiente incidencia absoluta con la siguiente distribución por años 2018 (0.00034), 2019 (0), 2020 (0.0016), 2021 (0.00044) y 2022 (0.00043), donde la mayor incidencia se presentó en el año 2019 con 0.0016 y una incidencia acumulada de 0.00053 en los 5 años de estudio. Además se encontró la siguiente significancia estadística, sexo (p 0.0099), edad materna al momento del parto (p 0.0993), peso al nacimiento (p 0.5199), edad gestacional (p 0.8079), siendo la variable de sexo la de mayor significancia estadística.

### **Conclusión**

La presente investigación nos arrojó a las enfermedades que se reportan con mayor frecuencia por tamiz metabólico alterado son la hiperplasia suprarrenal congénita (60.9%), seguida por hipotiroidismo congénito (17.2%), sin embargo, de los casos confirmados esta frecuencia se invierte, siendo el hipotiroidismo congénito con un 61%, seguida de hiperplasia suprarrenal congénita con un 23%. Cifras que concuerdan con los datos estadísticos a nivel mundial.

### **Palabras clave**

Enfermedad metabólica congénita, errores innatos del metabolismo, tamiz metabólico neonatal, hipotiroidismo congénito, hiperplasia suprarrenal congénita.

### **Marco teórico**

Los errores innatos del metabolismo (EIM) son enfermedades hereditarias y monogénicas, principalmente con un patrón de herencia autosómico recesivo, aunque de igual manera puede ser

autosómico dominante o ligada al cromosoma X, caracterizadas por la modificación de algún gen, alteración que genera un defecto (ausencia/anormalidad) de una enzima o su cofactor, dando como resultado las alteraciones características a nivel bioquímico y un fenotipo desadaptativo (1) (2) (3).

El doctor Robert Guthrie, pensó en identificar los trastornos metabólicos hereditarios en los recién nacidos mediante un método de detección de fenilcetonuria, este se basó en una prueba microbiológica de ensayo de inhibición bacteriana (4).

El primer EIM fue descrito en 1902 por Sir Archibald Garrod (5) con los avances en los métodos diagnósticos la gama de EIM ha aumentado exponencialmente, actualmente se reportan más de 600 a 700 EIM (6) (7).

Un gran porcentaje de la estadística sobre los EIM es obtenida del tamiz (cribado) neonatal ampliado (TNA) y de bancos de datos de países desarrollados (1) (8). En México, estas afecciones han sido poco estudiadas y prácticamente no se conoce la frecuencia en recién nacidos vivos o niños enfermos, a nivel nacional no se cuenta con registros, además al no ser obligatoria su detección a través del TNA, prácticamente no se conoce su frecuencia (8).

Si revisamos las estadísticas a nivel mundial la incidencia presenta una variación que va desde 20:10.000 recién nacidos (RN) en EE.UU (9), en España (Murcia y Galicia) presentan una incidencia de 5,3:10.000 y 4,8:10.000 RN, respectivamente (10) (11), 2,7:10.000 en Italia (12), 1,1:10.000 en Japón (13), mientras en México, su incidencia varía desde 2:1.000 RN (14) hasta 34:10.000 RN (15). De forma individual la incidencia es variable, siendo el hipotiroidismo congénito primario la de mayor frecuencia a nivel mundial, reportando una incidencia estimada de 5:10.000, continuando por orden de frecuencia la fibrosis quística y anemia de células falciformes, mostrando una incidencia de 2,7 y 2,0-2,7 por cada 10.000 RN (1). Según Garg U. y Dasouki M. citado por Campos Hernández D. (16), reportan una incidencia para fenilcetonuria y deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media de 1:15 000, 1:75 000 para acidemias propiónicas y metilmalónicas; 1:100 000 para deficiencia de 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA liasa y 1:200 000 para la enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce. El principal trastorno hematológico detectado por cribado metabólico neonatal ampliado (CMNA) en México es la deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (15). Las diferencias estadísticas son resultado de las diferentes metodologías utilizadas en el método de cribado en cada estudio.

El tamiz metabólico neonatal (TMN) es el método empleado para la detección de los EIM, es de vital importancia para el diagnóstico oportuno e identificación de este tipo de trastornos, los países desarrollados en su mayoría cuentan con programas de TMN cuya finalidad radica en la reducción de la morbimortalidad y la prevención de retraso mental (14). Siendo estos programas parte fundamental en las estrategias de salud pública, su importancia radica en la mejoría del pronóstico para el recién nacido con la detección temprana (17) (18).

En el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) comenzó a utilizar el tamiz neonatal en 1994 con la detección de hipotiroidismo congénito. Actualmente este estudio identifica los trastornos de hipotiroidismo congénito primario y central (HCP, HCC), hiperplasia suprarrenal congénita (HSC), fenilcetonuria (PKU), galactosemia (Gal), fibrosis quística (FQ), deficiencia de biotinidasa (DB) y atresia de vías biliares (AVB) (19).

El TMN utiliza la medición de la hormona estimulante de tiroides (TSH), tiroxina (T4), 17 alfa-hidroxiprogesterona (17-OHP4), fenilalanina (Phe), biotinidasa (B), galactosa total (GT) y tripsinógeno inmunorreactivo (IRT) en sangre de talón del recién nacido (RN) entre el 3° y 5° día postnatal. En este programa consta de diferentes etapas desde la promoción, detección (toma del tamiz), análisis en laboratorio, referencia y contrarreferencia, atención médica (diagnóstico, tratamiento), seguimiento clínico, bioquímico y epidemiológico; así como el control nutricional y psicológico en el que interviene un equipo interdisciplinario de salud (19).

Se debe dejar en claro que el tamiz neonatal no es diagnóstico, por lo que una vez obtenido un resultado alterado, son necesarias pruebas complementarias para la confirmación o exclusión diagnóstica. Con los avances tecnológicos ha llegado un avance continuo del cribado neonatal (20). La detección ampliada de recién nacidos se debe al resultado de la utilización de la espectrometría de masas en tándem, con una sensibilidad del 99,9 % y una especificidad que oscila entre el 99,9 a 99,99 % (21) (22).

En México el tamiz neonatal ampliado abarca enfermedades adicionales al hipotiroidismo congénito, principalmente abarca errores innatos del metabolismo de los aminoácidos, de los ácidos orgánicos y defectos de la oxidación de los ácidos grasos (23). Este ha permitido identificar diversas formas de presentación clínica que anteriormente no era posible detectar, además nos ofrece la posibilidad de detección y confirmación un diagnóstica de manera temprana, permitiendo establecer un tratamiento específico, así como asesoramiento genético (2) (24) (25).

Es importante tener en cuenta que los tamizajes pueden arrojar falsos negativos, en especial cuando se realiza en RN a las pocas horas después del nacimiento o quienes durante el periodo previo a la toma recibieron una transfusión sanguínea, debido a que no se permite que los metabolitos necesarios se acumulen para su detección (24).

Debe recordarse que sólo un pequeño porcentaje de estos trastornos aparecen en el periodo neonatal, siendo cerca del 25% de EIM manifestados en este periodo, mientras el 50% lo hace posterior al periodo neonatal, incluso algunos de ellos hasta la adultez (2) (26).

Una gran parte de los EIM, se manifiestan tras las primeras horas de vida, con un curso clínico agudo durante el periodo neonatal, pudiendo ocasionar discapacidad o hasta la muerte, sin embargo, algunos otros EIM presentan sintomatología clínica hasta etapas más avanzadas de la vida, es por esto la gran importancia de la sospecha diagnóstica, los métodos de cribado, confirmación y el tratamiento. A pesar de que los síntomas son variables y en gran parte de los casos son inespecíficos, en cuanto a menor edad más inespecífica es la presentación clínica, por lo que ante cualquier lactante con síntomas inespecíficos que no son explicables por otra causa, se debe descartar un error congénito del metabolismo (27) (28).

El diagnóstico oportuno y temprano de estas patologías, incluso antes de que inicien con la presentación clínica y antes de que cursen con daño permanente actualmente ha mejorado el pronóstico. Hoy en día se cuenta con una amplia gama de suplementos dietéticos y en ciertos casos con tratamientos específicos. Dentro de estos tratamientos se encuentra restricciones dietéticas y terapias de reemplazo enzimático (29).

La terapia génica ha presentado un constante avance en la identificación y manejo de estas patologías, lo cual nos vislumbra un futuro donde surgirán nuevas terapias de tratamiento oportuno (2). Por lo que tal vez aquellas enfermedades que al día de hoy no cuentan con un tratamiento específico, es posible que en un futuro si lo tengan.

La identificación del padecimiento, el diagnóstico y tratamientos eficaces, efectivos y seguros, además del seguimiento representan para el sector salud uno de los principales retos (30). Retos que probablemente sean superados en el futuro cercano con la constante innovación en el diagnóstico y tratamiento de los EIM.

### **Justificación**

Los errores innatos del metabolismo si bien individualmente son poco frecuentes, al englobarse conjuntamente cada una de ellas su incidencia incrementa adquieren una gran importancia e impacto para el sector salud, por su elevada morbimortalidad, cabe destacar que la historia natural de estas enfermedades se modifica favorablemente cuando se detectan y se confirman tempranamente, pues

nos permite establecer un tratamiento y seguimiento adecuado incluso previo al inicio clínico y mucho antes de presentarse secuelas irreversibles, esto principalmente en países desarrollados que cuentan con programas adecuados de cribado de tamiz metabólico ampliado, siendo sus estudios y estadísticas las cuales nos dan una visión sobre la actualidad de estas enfermedades, sin embargo, estas estadísticas no son representativas de países como México y demás países subdesarrollados, en donde desconocemos la magnitud de estos padecimientos, pues al no contar con un programa de tamiz metabólico ampliado de rutina en el sector público de las instituciones de salud, así como la ausencia de estudios de alto impacto para conocer la actualidad de estas enfermedades, nos da un panorama que no es representativo de nuestra población, con la percepción de que estos padecimientos son infradiagnosticados, principalmente por la falta de programas de tamiz metabólico ampliado obligatorio en el sector salud, es aquí donde radica la importancia no sólo del cribado mediante el tamiz metabólico, sino también del seguimiento de estos pacientes que presentan un tamiz metabólico alterado para su confirmación diagnóstica y el establecimiento de las pautas en su referencia y un tratamiento oportuno, el estudio estadístico de los pacientes referidos a esta unidad con un tamiz metabólico alterado nos permitirá contrastar diversos resultados, los cuales nos aportarán información útil para conocer la epidemiología de estos problemas en el IMSS de Guerrero y su impacto no sólo en el sistema de salud, sino también en nuestra población, además de los principales factores asociados en los pacientes en quienes se confirma el diagnóstico e identificar aquellas variables de tipo accionables en el tiempo.

### **Planteamiento del problema**

Como se mencionó anteriormente, los datos estadísticos con los que contamos sobre los EIM son obtenidos principalmente de las fuentes de datos de TNA de países desarrollados, esto nos brinda una visión general de la problemática, sin embargo, al querer transpolar esos datos distan mucho de ser representativos de nuestra población mexicana, principalmente por las diferencias sociodemográficas de las poblaciones estudiadas, en México no contamos con registros estadísticos nacionales de EIM ni con estudios a gran escala, debemos señalar que no hay una legislación para la implementación TNA en el cribado de estas patologías en el sector público, limitando nuestra

gamma de estudio a hipotiroidismo congénito primario y central, hiperplasia suprarrenal congénita, fenilcetonuria, deficiencia de biotinidasa, galactosemia, fibrosis quística y atresia de vías biliares, dejando fuera de nuestro estudio unos centenares de estas patologías, subestimando su incidencia, debido a que no se cuenta con un adecuado método de cribado para la detección oportuna, debemos tomar en cuenta además que hay un gran número de pacientes que no tienen un adecuado seguimiento para los estudios confirmatorios y una proporción de ellos fallecen sin un diagnóstico establecido, sesgando aún más los datos estadísticos con los que contamos.

En el Hospital General Regional Vicente Guerrero, pese a ser el hospital de referencia del estado de Guerrero, no contamos con un control estadístico completo de los pacientes que son referidos a esta unidad con un tamiz metabólico neonatal alterado, el número de consultas anuales para inicio de protocolo diagnóstico de EIM, así como el porcentaje en quienes se confirma o descarta el diagnóstico y de las características sociodemográficas de estos pacientes.

Con este trabajo se espera conocer la incidencia de los errores innatos del metabolismo mediante un análisis estadístico con la recolección y análisis de los datos de pacientes referidos a esta unidad con un tamiz metabólico neonatal alterado, dando seguimiento a su protocolo diagnóstico hasta la confirmación o descarte de estas patologías. Buscando dimensionar la importancia de estas patologías subestimadas, pero con un gran impacto en la calidad de vida de estos pacientes cuando se realiza el diagnóstico e implementación de tratamiento oportuno.

La pregunta de investigación es ¿cuál es la incidencia de las enfermedades metabólicas congénitas identificadas por tamiz metabólico neonatal y factores asociados en el HGR No. 1 Vicente Guerrero?

### **Objetivo general**

Conocer la incidencia de las enfermedades metabólicas congénitas identificadas por tamiz metabólico neonatal y factores asociados en IMSS delegación Guerrero en el periodo 2018-2022.

### **Objetivos específicos**

- Identificar la enfermedad metabólica congénita que con mayor frecuencia se reporta en el tamiz metabólico en IMSS delegación Guerrero en el periodo 2018-2022.
- Identificar los factores asociados en pacientes con tamiz metabólico alterado referidos al HGR No. 1 Vicente Guerrero.

- Contrastar el número de casos con tamiz metabólico alterado contra los casos confirmados.
- Establecer el rango de edad en la que se realiza la sospecha y el diagnóstico de enfermedad metabólica congénita.
- Identificar las características sociodemográficas de los pacientes con sospecha y diagnóstico confirmado de enfermedad metabólica congénita.

### **Hipótesis**

Los trastornos endocrinológicos como hipotiroidismo congénito e hiperplasia suprarrenal congénita serán los de mayor frecuencia entre los casos confirmados una vez que se tenga la sospecha por un tamiz metabólico alterado.

### **Material y métodos**

Tipo de estudio: Estudio transversal de corte retrospectiva, analítico.

Diseño del estudio: Se realizó una revisión de la base de datos de pacientes referidos al Hospital General Regional No. 1 Vicente Guerrero con un resultado de tamiz metabólico alterado, en un periodo comprendido del 2018-2022. De primera instancia se presentaron frecuencias simples, posteriormente se sometió cada variable a un cruce 2x2 tomando en cuenta la variable dependiente padecer una enfermedad congénita metabólica se estimó OR crudo, se sometió a otra instancia regresión lineal aquellas variables cuyo valor fue o se consideró significativo estadísticamente, se eligió el método estadístico que mejor explique los datos en el momento del análisis.

Período de estudio: Comprendido de 2018-2022

Tipo de muestreo: Se tomó en cuenta los datos respaldados en la base de datos del concentrado de enfermedades metabólicas del servicio de pediatría, durante el periodo señalado anteriormente.

Tamaño de la muestra: Los pacientes con resultado de tamiz metabólico neonatal alterado referidos al Hospital General Regional No. 1 durante el periodo 2018-2022.

Instrumento de medición: Tamiz metabólico neonatal, pruebas confirmatorias.

Descripción del estudio: Se revisaron las bases de datos del HGR No. 1 Vicente Guerrero que fueron referidos a esta unidad con tamiz metabólico alterado, se tomaron sus datos generales y se dio seguimiento a su abordaje hasta su confirmación o descarte.

### Criterios de inclusión

Análisis de todos los pacientes con resultado alterado de tamiz metabólico referidos al HGR No. 1 Vicente Guerrero en el periodo de 2018-2022.

### Criterios de exclusión

Aquellos pacientes con base de datos incompleta, defunción, pérdida de derechohabencia e imposibilidad de localización del paciente.

**Tabla de variables**

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Medición
<b>Dependiente</b>				
<b>Padecer una enfermedad metabólica congénita</b>	Identificación de sospecha de EIM tras la realización de la prueba de tamiz metabólico neonatal	Tamiz metabólico neonatal con resultado sospechoso de EIM	Cualitativa	Anormal (caso sospechoso) Normal
<b>Independientes</b>				
<b>Tipo de alteración de EMC en caso sospechoso</b>	Enfermedades monogénicas, con patrón de herencia autosómica recesiva, caracterizadas por la alteración en un gen, el cual produce un defecto de una enzima o su	Alteración de la prueba específica	Nominal	Hiperplasia SR congénita Hipotiroidismo Fibrosis quística Galactosemia Fenilcetonuria

	cofactor, conduce a alteraciones bioquímicas características y a un fenotipo desadaptativo			Deficiencia de biotinidasa
<b>Confirmación diagnóstica</b>	Estudio realizado en pacientes con sospecha de EIM	Resultados de los estudios confirmatorios de la EMC	Nominal	Tipo de EMC confirmada
<b>SDG</b>	Término usado embarazo para describir la edad gestacional. Se mide en semanas, desde el primer día del último ciclo menstrual de la mujer hasta la fecha actual.	Medición de la edad gestacional mediante Capurro o Ballard	Cuantitativa	Semanas
<b>Edad del RN</b>	Medición en días de vida extrauterina.	Edad en días de vida extrauterina de los pacientes referidos con tamiz metabólico alterado	Cuantitativa	Días
<b>Sexo</b>	Es el conjunto de las peculiaridades que caracterizan los individuos de una especie.	Determinación del sexo del paciente de acuerdo a sus rasgos y caracteres sexuales.	Cualitativa	Femenino Masculino Ambiguo
<b>Tiempo de toma de prueba tamiz y primera valoración</b>	Días de vida en que se toma el tamiz neonatal	Detección de tamiz neonatal realizadas a recién nacidos entre el 3er y 5to día de vida	Cuantitativa	3er a 5to día
<b>Tiempo entre toma de prueba tamiz y diagnóstico confirmatorio</b>	Días posteriores a la toma del tamiz neonatal en que se realizan las pruebas confirmatorias	Realización de pruebas confirmatorias en casos sospechosos.	Cualitativa	Confirmado Descartado
<b>Desenlace del caso</b>	Resultado de las pruebas confirmatorias	Resultado de las pruebas confirmatorias en pacientes con sospecha de EIM	Cualitativa	Descartado Seguimiento en el servicio Envío a tercer nivel

### Recursos, financiamiento y factibilidad

**Recursos humanos:** Residente, asesores de tesis

**Recursos materiales:** Base de datos, laptop, tablet, internet.

**Factibilidad:** El siguiente protocolo de investigación es factible debido a que se cuenta con la base de datos de los pacientes referidos a esta unidad con tamiz metabólico alterado.

MATERIAL	CANTIDAD	PRECIO UNITARIO	TOTAL
Internet	30	8.00	240.00
Impresión de artículos	30	1.00	30.00

<b>Fólder's</b>	2	2.00	<b>4.00</b>
<b>Copias</b>	60	0.30	<b>15.00</b>
<b>Engargolado</b>	1	30.00	<b>30.00</b>
<b>Impresión del protocolo de investigación</b>	60	1.00	<b>60.00</b>
<b>Memoria U.S.B.</b>	1	250	<b>250</b>

### Aspectos éticos

El presente protocolo es considerado como un estudio de investigación catalogado como de bajo riesgo, con seguimiento al reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud, principalmente de acuerdo a lo estipulado en el artículo 17 apartado I, en donde se establece que son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y donde no se emplea ningún tipo de intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos como población de estudio, en donde se encuentran los cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta. Además, se encuentra apegado a la Declaración de Helsinki creada por la Asociación Médica Mundial (AMM) durante la 18ª Asamblea Médica Mundial en 1964, enmendada por la 29 Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, Octubre de 1975, la 35 Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, Octubre de 1983 y la 41 Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, septiembre de 1989. Siendo una de las principales pautas para la protección y regulación ética de la investigación en seres humanos.

### Resultados

Se realizó una revisión en la base de datos de pacientes referidos al Hospital Regional No. 1 Vicente Guerrero con un resultado de tamiz metabólico alterado, la base de datos abarca un periodo de 5 años comprendido del 2018-2022. Se obtuvo una población de 153 pacientes, de los cuales se excluyeron 89 pacientes por datos incompletos, pérdida de derechohabencia y defunción, con lo que se obtuvo una población total de 64 pacientes. Dentro de las características sociodemográficas de interés para el estudio encontramos tanto el sexo del paciente, edad materna al momento del parto, edad gestacional, peso al nacimiento, antecedentes de importancia como endogamia, consanguinidad, antecedentes de familiares con enfermedad metabólica congénita, muertes inexplicables de hijos, edad al momento de la sospecha y edad al momento del diagnóstico de enfermedad metabólica congénita, características que se muestran desglosadas en la tabla 1.

<b>Tabla 1. Características sociodemográficas de pacientes con tamiz metabólico alterado en el periodo 2018-2022</b>			
<b>Variables</b>		<b>n</b>	<b>%</b>
	Masculino	29	45.3

Sexo	Femenino	35	54.7
Edad materna al momento del parto (años)	≤ 19 años	6	9.3
	20-24 años	23	36
	25-29 años	18	28.1
	30-34 años	9	14
	≥ 35 años	8	12.5
Edad gestacional al nacimiento (SDG)	Menor de 37 SDG	9	14.1
	Igual o mayor a 37 SDG	55	85.9
Peso al nacimiento (gr.)	< 1500 gr	9	14
	1500 - 2499 gr	8	12.5
	2500 – 3499 gr	39	60.9
	3500-4000 gr.	8	12.5
Endogamia	Si	1	1.5
	No	63	98.5
Consanguinidad	Si	0	0
	No	64	100
Antecedentes familiares de enfermedad metabólica congénita	Si	0	0
	No	64	100
Muertes inexplicables de hijos	Si	0	0
	No	64	100
Edad al momento de la sospecha de enfermedad metabólica congénita	≤ 30 días	29	45
	> 30 días	35	55
Edad al momento del diagnóstico de enfermedad metabólica congénita	≤ 1 mes	30	47
	> 1 mes	34	53

Dentro de las enfermedades metabólicas congénitas analizadas con el tamiz metabólico y referidas a nuestra unidad como caso sospechoso se encontró una distribución de frecuencia variable, siendo la de mayor frecuencia reportada la hiperplasia suprarrenal congénita con 39 casos (60.9%) seguida por hipotiroidismo congénito con 11 casos (17.2%), completando el total de casos como se muestra en la tabla 2

<b>Tabla 2. Enfermedad metabólica congénita (EMC) sospechada (de mayor a menor)</b>		
<b>Enfermedad metabólica congénita (EMC)</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
Hiperplasia suprarrenal congénita (HSC)	39	60.9
Hipotiroidismo congénito (HC)	11	17.2
Deficiencia de biotinidasa (DB)	7	10.9
Galactosemia (GC)	4	6.3
Atresia de vías biliares (AVB)	2	3.1
Fenilcetonuria (FCU)	1	1.6
Total	64	100

Del total de pacientes referidos como caso sospechoso de enfermedad metabólica congénita por tamiz metabólico alterado se asignó una clasificación final después de su estudio y abordaje diagnóstico, esta clasificación se asignó en dos categorías, caso confirmado y caso no confirmado, obteniendo un total de 13 casos confirmados con una frecuencia de 20.3% como se muestra en la tabla 3.

<b>Tabla 3. Clasificación final de enfermedad metabólica congénita</b>		
Clasificación final	Frecuencia	Porcentaje (%)
Caso confirmado	13	20.3
Caso no confirmado	51	79.6
Total	64	100

En la tabla 4 se muestra la misma clasificación de acuerdo a cada caso de enfermedad metabólica sospechada, se incluye además el sexo de los casos confirmados, destacando una mayor incidencia del sexo femenino dentro de los casos confirmados de estudio.

<b>Tabla 4. Clasificación final por enfermedad metabólica congénita (EMC) sospechada</b>				
Enfermedad metabólica congénita (EMC)	Casos sospechosos	Casos confirmados	Casos confirmados por sexo	
			Masculino	Femenino
Hiperplasia suprarrenal congénita (HSC)	39	3	1	2
Hipotiroidismo congénito (HC)	11	8	2	6
Deficiencia de biotinidasa (DB)	7	0	0	0
Galactosemia (GC)	4	0	0	0
Atresia de vías biliares (AVB)	2	1	1	0
Fenilcetonuria (FCU)	1	1	0	1
Total	64	13	4	9

En la tabla 6 se muestra la edad al momento de la sospecha y el diagnóstico de la enfermedad metabólica congénita, donde se destaca el tiempo prolongado entre la sospecha diagnóstica y el diagnóstico final, pudiendo verse influenciado por la dificultad para localizar a los pacientes, el tiempo entre la toma de pruebas confirmatorias y su revaloración, así como la combinación de todos los factores.

Tabla 5. Edad al momento de la sospecha y el diagnóstico de la enfermedad metabólica congénita.

	Edad al momento de sospecha de enfermedad metabólica congénita (días)	Edad al momento del diagnóstico de enfermedad metabólica congénita (días)
Media	46.27	67.80
Mediana	31	61
Desviación estándar	38.007	43.521
Mínimo	10	13
Máximo	242	257

En la tabla 6 se muestra el número de nacimientos registrados en los años de estudio contrastado con el número de casos confirmados de enfermedad metabólica congénita, permitiendo calcular la incidencia de estas enfermedades en los diferentes años dentro del periodo de estudio, encontrando la mayor incidencia de 0.0016 en el año 2020.

	Año				
	2018	2019	2020	2021	2022
Número de nacimientos	5736	5165	4187	4490	4579
Casos confirmados	2	0	7	2	2
Incidencia absoluta	0.00034	0	0.0016	0.00044	0.00043

En la tabla 7 se representa la incidencia absoluta y acumulada en el periodo del 2018 al 2022, presentando una incidencia acumulada de los 5 años de estudio de 0.00053.

	Año				
	2018	2019	2020	2021	2022
Número de nacimientos	5736	5165	4187	4490	4579
Número de nacimientos acumulados	5736	10901	15088	19578	24157
Casos confirmados	2	0	7	2	2
Incidencia absoluta	0.00034	0	0.0016	0.00044	0.00043
Incidencia acumulada	0.00034	0.00018	0.00061	0.00057	0.00053

### Modelo de análisis bivariado

Se realizó un análisis bivariado con los datos encontrados, estos se sometieron a ser procesados en el software estadístico IBM SPSS Statistics, los resultados obtenidos se muestran en la tabla 7, en donde se obtuvo la variable como estadísticamente significativa el peso menor a 2500 gr., pudiendo relacionar el peso bajo al nacimiento como un probable factor de riesgo, sin embargo, debemos tomar este dato con cautela, pues el peso bajo no se estima como un factor de riesgo para presentar o no una enfermedad metabólica congénita y en algunos estudios los pacientes con dicho diagnóstico presentan un peso adecuado acorde a su edad gestacional.

**Tabla 7. Análisis bivariado**

Variable	Clasificación final		p valor
	Caso confirmado n= 13	Caso no confirmado n= 51	
<b>Sexo</b>			
<b>Masculino</b>	4 (31%)	25 (49%)	<b>0.238</b>
<b>Femenino</b>	9 (69%)	26 (51%)	
<b>Edad materna al momento del parto</b>			
<b>≥ 35 años</b>	1 (8%)	7 (14%)	<b>0.557</b>
<b>&lt; 35 años</b>	12 (92%)	44 (86%)	
<b>Peso</b>			

< 2500 gr.	5 (38%)	4 (8%)	<b>0.005</b>
≥ 2500 gr.	8 (62%)	47 (92%)	
<b>Edad gestacional</b>			
Prematuro	4 (30%)	5 (10%)	<b>0.052</b>
De término	9 (70%)	46 (90%)	
<b>Edad al momento de la sospecha de enfermedad metabólica congénita</b>			
≤ 30 días	6 (46%)	23 (45%)	<b>0.946</b>
> 30 días	7 (54%)	28 (55%)	
<b>Edad al momento del diagnóstico de enfermedad metabólica congénita</b>			
≤ 1 mes	5 (38%)	25 (49%)	<b>0.496</b>
> 1 mes	8 (62%)	26 (51%)	

1- Prueba de Chi cuadrada de Pearson

#### Modelo de análisis multivariado

Se realizó el procesamiento de los datos obtenidos en el paquete estadístico Gretl, en donde se obtuvo un R cuadrado de 0.16 y un R cuadrado corregido de 0.10, con una suma de cuadrados residuales de 170.6. Las variables analizadas se exponen en la tabla 8.

**Tabla 8. Análisis multivariado**

Variables	Coficiente	Desviación típica	Estadístico t	Valor p
Sexo	-1.21144	0.454599	-2.665	0.0099
Edad materna al momento del parto	-1.36326	0.814076	-1.675	0.0993
Peso al nacimiento	-0.725413	1.12066	-0.6473	0.5199
Edad gestacional	0.244776	1.00197	0.2443	0.8079

De acuerdo a los resultados la variable sexo fue estadísticamente significativa, sin embargo, no es un factor en el cual se pueda influir.

#### Discusión

La investigación realizada cumplió con los objetivos de estudio inicialmente pactados, de la base de datos revisada se obtuvo una población de 153 pacientes, misma que se redujo hasta un total de 64 pacientes, debido a que algunos no contaban con datos completos, por pérdida de derechohabencia, defunción y aquellos sin una clasificación final.

Las enfermedades que se reportaron por tamiz metabólico alterado referidos a nuestra unidad en orden de frecuencia fue hiperplasia suprarrenal congénita 39 (60.9%), hipotiroidismo congénito 11 (17.2%), atresia de vías biliares 2 (3.1%), deficiencia de biotinidasa 7 (10.9%), fenilcetonuria 1 (1.6%) y galactosemia 4 (6.3%). En donde por sospecha diagnóstica se observa una mayor prevalencia de hiperplasia suprarrenal congénita con 60.9% seguido por hipotiroidismo congénito con 17.2%. Siendo estas las enfermedades con mayor número de referencias al Hospital Regional No. 1 Vicente Guerrero, sin embargo, de los 64 casos con sospecha diagnóstica, sólo se confirmaron 13 casos, con la siguiente distribución por enfermedad correspondiendo a hiperplasia suprarrenal congénita 3, hipotiroidismo congénito 8, fenilcetonuria 1 y atresia de vía biliares 1 respectivamente. Se observa una incidencia mayor para hipotiroidismo congénito (72.7%) seguido de hiperplasia suprarrenal congénita (7.6%) respecto a los casos sospechosos de cada una. Estos datos coinciden con la bibliografía a nivel mundial, donde se destacan con mayor frecuencia a las enfermedades

metabólicas como hipotiroidismo congénito e hiperplasia suprarrenal congénita como las de mayor incidencia.

Dentro del estudio se encontró la siguiente incidencia absoluta con la siguiente distribución por años 2018 (0.00034), 2019 (0), 2020 (0.0016), 2021 (0.00044) y 2022 (0.00043), donde la mayor incidencia se presentó en el año 2019 con 0.0016 y una incidencia acumulada de 0.00053 en los 5 años de estudio. Como limitante del estudio encontramos que la población resultante al aplicar los criterios de exclusión se reduce de tal forma que puede no ser representativa, lo cual limita la posibilidad de generalizar los resultados obtenidos. En nuestro país han sido poco estudiadas, no se tienen registros nacionales y prácticamente se desconoce su frecuencia (8). Los datos obtenidos no difieren tanto si lo comparamos con cifras a nivel mundial en donde se destacan los trastornos endocrinológicos como los más frecuentes, destacando al hipotiroidismo congénito, con una incidencia de 1:2,000 recién nacidos (1). Resultado que coincide con los nuestros en donde encontramos en orden de frecuencia al hipotiroidismo congénito (61.5%) y la hiperplasia suprarrenal congénita (23%) como las enfermedades con mayor frecuencia diagnóstica dentro de los pacientes referidos por sospecha diagnóstica.

Al realizar la asociación entre las variables estudiadas con padecer una enfermedad metabólica congénita se encontró significancia estadística entre sexo ( $p$  0.0099), edad materna al momento del parto ( $p$  0.0993), peso al nacimiento ( $p$  0.5199), edad gestacional ( $p$  0.8079), obteniendo la de mayor significancia el sexo. Del grupo de estudio la distribución por sexo corresponde en un 45.3% para el sexo masculino y 54.7% del sexo femenino, presentando una mayor prevalencia del sexo femenino, sin embargo, debemos tomar este dato con cautela.

A nivel mundial no se ha demostrado una predilección por sexo en estas patologías en los diferentes estudios realizados, mientras que a nivel nacional no se cuenta con datos para contrastar los resultados obtenidos, sólo se cuenta con algunos estudios nacionales con frecuencias simples en donde destaca el estudio realizado por Ibarra-González et al., quienes publicaron un estudio retrospectivo de 204 casos diagnosticados con algún error innato del metabolismo intermediario en el Instituto Nacional de Pediatría (INP), en un periodo de enero del 2000 a diciembre del 2012, de los cuales 97 fueron mujeres y 107 varones, sin encontrar una frecuencia significativamente mayor por sexo de los pacientes estudiados (8). Contrastado además, con el estudio realizado en el hospital civil de Guadalajara, donde el análisis estadístico no mostró relación los EIM con el género ni los días de vida al momento de la toma de la muestra del tamiz metabólico (31), concordando con la distribución por sexo encontrada en nuestro estudio, donde no encontramos predilección por sexo en la incidencia de estas e enfermedades.

Guillen-López Et al. realizaron un estudio retrospectivo de pacientes con errores innatos del metabolismo en el Laboratorio de Errores Innatos del Metabolismo y Tamiz del Instituto Nacional de pediatría, en el periodo del 23 de marzo al 23 de julio del 2020, se obtuvieron 117 pacientes, 110 con diagnóstico ya conocido en la unidad y 7 casos nuevos, obteniendo las siguientes frecuencias diagnósticas más relevantes, fenilcetonuria 36 (30.8%), enfermedad de orina de jarabe de arce 10 (8.5%), cistinosis 10 (8.5%) y acidemia metilmalónica 9 (7.7%) (32).

Mientras que en un estudio realizado en el hospital civil de Guadalajara se realizó el Tamiz Metabólico Ampliado a 2395 pacientes, obteniendo que 2313 con tamiz sin alteraciones, sin embargo, con resultado alterado en 82. Se sometieron a la toma de una segunda muestra, donde 56 presentaron un resultado normal, 6 no se localizaron, reportándose 4 defunciones y 15 de ellos se reportaron como positivos a EIM, obteniendo una tasa de 6/1000. Obteniendo los siguientes resultados: 7 casos de hemoglobinopatía S, 1 caso de hemoglobinopatía Bart, 3 casos de deficiencia de 6 glucosa fosfato deshidrogenasa, 2 casos de hiperplasia suprarrenal congénita, 1 trastorno de aminoácidos y 1 caso de hipotiroidismo congénito (31).

Es importante mencionar que la frecuencia de los errores innatos del metabolismo tiene importantes variaciones de acuerdo a las regiones y población estudiada, pues si bien cierta enfermedad es más frecuente en determinada región y población del mundo, en otra puede no serlo, por lo que la región de estudio de nuestra unidad corresponde a Guerrero (región sur), mientras tanto en el INP como en el hospital civil de Guadalajara son hospitales de concentración donde reciben paciente de otras regiones, además los resultados van a diferir de acuerdo al tamiz metabólico realizado, ya que en el HGR No.1 Vicente Guerrero se realiza el cribado con el tamiz metabólico que detecta 5 patologías, mientras que en los estudios citados previamente se utiliza el tamiz metabólico ampliado, por lo que se detecta un mayor número de EMC debido a que su gama de estudios es mayor respecto al tamiz metabólico neonatal convencional, siendo esperado los resultados de un número más amplio y diferente de enfermedades respecto a las que se analizaron en nuestro estudio.

Dentro de algunos factores asociados a padecer alguna enfermedad metabólica congénita se encuentran algunos antecedentes heredofamiliares como endogamia, consanguinidad, antecedente de familiares con enfermedad metabólica congénita y muertes de hijos inexplicables. Sin embargo, dentro de los antecedentes heredofamiliares de nuestra población de estudio sólo se reportó 1 paciente con antecedente de endogamia, siendo negativos el resto de los antecedentes de importancia relacionados como factores de riesgo, así como el número reducido de población limita el estudio para poder establecer una relación causal como factor de riesgo para padecer una enfermedad metabólica congénita.

En el estudio retrospectivo realizado por Ibarra-González et al, de 204 casos con diagnóstico de algún error innato del metabolismo intermediario en el INP. Se identificó consanguinidad en 26/192 familias (13,5%), de las familias de estudio en 39 familias (20,3%) se encontró el antecedente de hijos con muertes inexplicables y 47 (24,5%) con el antecedente de otros hijos afectados con un cuadro clínico similar (8).

Dentro de las variables estudiadas se destacan en primera instancia la edad materna al momento del parto, el rango de edad fue desde los 15 – 44 años de edad, con una media de 26 años. La distribución por grupo de edad se encuentra de la siguiente forma, con  $\leq 19$  años 6 (9.3%), 20-24 años 23 (36%), 25-29 años 18 (28.1%), 30-34 años 9 (14%),  $\geq 35$  años 8 (12.5). Es importante recordar que son las edades extremas (madre adolescente y madre añosa) las que se consideran como factores de riesgo para presentar alguna de las patologías estudiadas, sin embargo, en la población estudiada se encontraba en una edad materna adecuada al momento del parto fuera de las edades extremas.

En segunda instancia tenemos la edad gestacional al nacimiento en donde se encuentra un rango de 31 – 41 semanas de gestación (SDG), con una media de 28 SDG, se clasificaron en dos categorías, en prematuros (menores de 37 SDG) 9 (14.1%) y de término (mayor 37 SDG) 55 (85.9%), con una mayor frecuencia de pacientes de término. Cifras que coinciden con la obtenidas por Ibarra-González et al., en donde encontraron que, de los 204 casos estudiados, el 77,5% de los niños fueron de término, el 18% pretérmino y el 4,5% posttérmino (8). Mostrando una mayor frecuencia de productos de término en pacientes con diagnóstico de enfermedad metabólica congénita.

Dentro de la población estudiada se reportó un peso al nacimiento con un rango de 1450-3800 gr., con una media de 2969 gr., distribuidos de la siguiente manera,  $< 1500$  gr 9 (14%), 1500 - 2499 gr 8 (12.5%), 2500 – 3499 gr 39 (60.9%), 3500-4000 gr. 8 (12.5%), siendo en su mayoría con peso adecuado, de igual manera como en el estudio descriptivo retrospectivo realizado por Pinar-Gutiérrez et al., en donde se incluyeron los embarazos de mujeres con EIM que recibieron atención en la unidad de referencia de EIM de adultos del Hospital Universitario Virgen del Rocío, Se registraron 24 embarazos: 12 recién nacidos fueron sanos, uno heredó la enfermedad materna, dos presentaron el síndrome de fenilcetonuria materna, uno nació muerto (semana de gestación 31+5), cinco fueron abortos espontáneos y tres se interrumpieron voluntariamente, la edad en la gestación fue de 26,5 (24,7-33) años, el peso al nacimiento fue variable, 10 de ellos presentaron un peso mayor o igual a

2500 gr., menores a 2500 gr 4 casos, con 10 casos donde no se conoce el peso por aborto, muerte al nacimiento y no se obtenían los datos en la historia clínica (33), así como los resultados de nuestro estudio donde no se puede determinar al peso bajo como un factor de riesgo, además que la variable de peso puede verse influenciada por diferentes factores tanto internos, externos y propios del ambiente materno.

La edad al momento de la sospecha diagnóstica presentó un rango de 10 - 242 días con una media de 46.2 días, mientras que para la edad al momento del diagnóstico el rango fue de 13 - 257 días con una media de 67.8 días, tomando en cuenta que el tamiz metabólico se realiza en las instituciones públicas del tercer al quinto día preferentemente con un periodo posterior hasta antes de los 30 días de vida, las instituciones reciben el resultado a los 7 días de realizado el estudio y se informa del resultado en caso de ser negativo hasta la segunda consulta de atención del recién nacido que corresponde a los 28 días de vida, sin embargo, en caso de algún resultado alterado se debe localizar al paciente para su valoración a la brevedad. En su mayoría se realizó la sospecha diagnóstica de forma tardía, de igual manera la confirmación, esto puede estar influenciado por una variedad de factores tales como la falta de interés del padre de familia de acudir para la realización del tamiz neonatal, dificultad en la localización del paciente una vez que se tiene la sospecha diagnóstica, así como la dificultad para la realización de los estudios confirmatorios, el tiempo de espera para los resultados de los mismos así como el tiempo para su revaloración y confirmación diagnóstica son factores que influyen en el diagnóstico oportuno de estas patologías, teniendo impacto en la morbimortalidad de las mismas.

## **Conclusión**

La presente investigación nos arrojó que durante el periodo de estudio se refirió al Hospital regional No. 1 Vicente Guerrero por sospecha diagnóstica por tamiz metabólico alterado con mayor frecuencia a la hiperplasia suprarrenal congénita (60.9%), seguida por hipotiroidismo congénito (17.2%), sin embargo, al establecer el diagnóstico final de los 64 casos sospechosos sólo se confirmaron 13 casos (20%) descartándose 51 casos (80%), con lo que la frecuencia se invierte, siendo la enfermedad metabólica congénita mayormente diagnosticada, el hipotiroidismo congénito con un 61%, seguida de hiperplasia suprarrenal congénita con un 23%. Cifras que concuerdan con los datos estadísticos a nivel mundial.

Se han identificado algunos factores de riesgo asociados a padecer una enfermedad metabólica congénita como endogamia, consanguinidad, antecedente de algún familiar con enfermedad metabólica congénita y antecedente de muerte inexplicable de hijos, sin embargo, durante la revisión de la población de estudio sólo se reportó 1 paciente con antecedente de endogamia, en quien no se confirmó el diagnóstico, siendo negativos el resto de los antecedentes heredofamiliares, esto puede deberse a que la población de estudio es pequeña y puede no ser representativa, por lo cual se sugiere tomar dichos datos con cautela.

En el estudio se valoraron las variables de edad materna, la edad gestacional y el peso al nacimiento, sin embargo, los datos arrojaron que la mayoría de los pacientes presentaron una edad materna adecuada sin situarse en los extremos de riesgo (madre adolescente y madre añosa), con una edad gestacional de término y con peso adecuado en la mayoría de los pacientes. Estos datos concuerdan con otros estudios realizados previamente a esta investigación, sin embargo, estos valores pueden mostrar variaciones debido a lo pequeño de la población de estudio.

Otro factor importante a tomar en cuenta para el desenlace de la patología y establecer un tratamiento oportuno es la edad a la que se establece el diagnóstico, siendo el mejor momento cuando el paciente se encuentra estable y asintomático, sin embargo, encontramos que en nuestra población la edad al momento de la sospecha diagnóstica presentó un rango de 10-242 días con una media de 46.2, mientras que para la edad al momento del diagnóstico el rango fue de 13-257 días con una media de 67.8, ambos datos encontrándose desfasados si tomamos en cuenta que el tamiz metabólico se realiza en las instituciones públicas del tercer al quinto día de vida preferentemente con un periodo posterior hasta antes de los 30 días de vida además el resultado se recibe a los 7 días de realizado el estudio y en caso de que se detectara algún resultado alterado se debe localizar al paciente para su valoración a la brevedad. Es importante destacar que esto puede deberse a varios factores como errores al momento de toma de muestra la cual se reporte como inadecuada, aplazamiento en el periodo de entrega de resultados, así como dificultad en la localización de los pacientes y una vez valorado el paciente el tiempo en el que se obtiene los resultados de las pruebas confirmatorias, estos factores influyen en gran medida en el diagnóstico de las enfermedades metabólicas congénitas.

El análisis multivariado arrojó una relación estadísticamente significativa entre padecer una enfermedad metabólica congénita con el sexo ( $p$  0.0099) y la edad materna al momento del parto ( $p$  0.0993), encontrando el resto de las variables como peso al nacimiento ( $p$  0.5199) y la edad gestacional ( $p$  0.8079) sin significancia estadística.

Se concluye que los objetivos propuestos se cumplieron parcialmente, sin poder encontrar factores de riesgo asociados, esto principalmente a la muestra pequeña que nos puede hacer subestimar los datos al momento de su análisis estadístico y no ser una muestra representativa.

### **Recomendaciones**

- Asegurar la toma adecuada del tamiz metabólico neonatal en tiempo y forma del 100% de los recién nacidos vivos.
- Preguntar intencionadamente los antecedentes heredofamiliares de importancia y que queden plasmados en la base de datos.
- Se sugiere el llenado adecuado de la base de datos de los pacientes referidos al Hospital Regional No 1 Vicente Guerrero, para evitar tener pacientes con datos incompletos que posteriormente dificulten su valoración médica y la realización de estudios estadísticos posteriores.
- Establecer una adecuada red de comunicación con los tutores de los recién nacidos tamizados para facilitar su valoración posterior en caso de presentarse un resultado alterado en el tamiz metabólico neonatal.
- En caso de sospecha diagnóstica de alguna enfermedad metabólica congénita asegurar la valoración del paciente y la toma de pruebas confirmatorias en el mismo intervalo de tiempo.
- Realizar el tamiz metabólico ampliado en las unidades médicas para buscar un panorama más amplio de las patologías y que la estimación de su frecuencia sea representativa.
- Buscar la realización de las pruebas confirmatorias se hagan en la misma unidad de referencia, sin necesidad de enviar muestras a otras unidades médicas, esto para evitar el aumento de trámites y tiempo para la obtención de los resultados.
- Acortar los tiempos entre la sospecha diagnóstica y el diagnóstico definitivo, identificando el paso en el proceso diagnóstico que retrasa el diagnóstico.

## **Bibliografía**

1. Vela-Amieva M, Belmont-Martínez , Fernández-Lainez , Ramírez-Frías , Ibarra-González. Frecuencia de enfermedades metabólicas congénitas susceptibles de ser identificadas por el tamiz neonatal. *Acta Pediátrica de México*. 2009; 30(3); 156-162.
2. CABELLO A. JF, GIUGLIA R. ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO. *REVISTA MEDICA CLINICA CONDES*. 2015; 26(4); 483-486.
3. Palacios A, García O, García-Silva. Diagnóstico de los errores innatos del metabolismo. *Anales de Pediatría Continua*. 2008; 6(6); 347-352.
4. Millington DS. The Role of Technology in Newborn Screening. *North Carolina Medical Journal*. 2019; 80(1); 49-53.
5. Garrod EA. The incidence of alkaptonuria: a study in chemical individuality.1902. *Mol Med*. 1996; 2(3); 274-282.
6. Alfadhel M, Benmeakel M, Hossain A, Mutairi FA, Othaim AA, Alfares AA, et al. Thirteen year retrospective review of the spectrum of inborn errors of metabolism presenting in a tertiary center in Saudi Arabia. *Orphanet Journal Rare Diseases*. 2016; 11(126); 1-12.
7. Illsinger S, Das AM. Impact of selected inborn errors of metabolism on prenatal and neonatal development. *IUBMB Life*. 2010; 62(6); 403-413.

8. Ibarra-González I, Fernández-Lainez C, Belmont-Martínez L, Guillén-López S, Monroy-Santoyo S, Vela-Amieva M. Caracterización de errores innatos del metabolismo intermediario en pacientes mexicanos. *Anales de pediatría*. 2014; 80(5); 310-316.
9. Green NS, Dolan SM, Murray T. Newborn screening: complexities in universal genetic testing. *Am J Public Health*. 2006; 96(11), 1955-1959.
10. Juan-Fita M, Egea-Mellado J, González-Gallego I. Cribado neonatal ampliado en la región de Murcia. Experiencia de tres años. *Med Clin*. 2012; 139(13); 566-571
11. Couce ML, Castiñeiras DE, Bóveda MD, Baña A, Cocho JA, Iglesias AJ, et al. Evaluation and long-term follow-up of infants with inborn errors of metabolism identified in an expanded screening programme. *Mol Genet Metab*. 2011; 104(4); 470-475.
12. Dionisi-Vici C, Rizzo C, Burlina AB, Caruso U, Gaetano S, Graziella U, et al. Inborn errors of metabolism in the Italian pediatric population: a national retrospective survey. *J Pediatr*. 2002; 140(3); 321-329.
13. Yamaguchi S. Newborn screening in Japan: restructuring for the new era. *Ann Acad Med Singap*. 2008; 37(12); 13-17.
14. Torres-Sepúlveda MdR, Martínez-de Villarreal LE, Esmer C, González-Alanís , Ruiz-Herrera C, Sánchez-Peña A, et al. Tamiz metabólico neonatal por espectrometría de masas en tándem: dos años de experiencia en Nuevo León, México. *Salud Publica Mex*. 2008; 50(3); 200-206.
15. Cantú-Reyna C, Zepeda LM, Montemayor R, Benavides S, González HJ, Vázquez-Cantú M, et al. Incidence of inborn errors of metabolism by expanded newborn screening in a Mexican hospital. *Journal of Inborn Errors of Metabolism & Screening*. 2016; 4; 1-8.
16. Campos Hernández D. Tamizaje neonatal por espectrometría de masas en tándem: actualización. *Rev Panam Salud Publica*. 2010; 27(4);309-318.
17. González-Lamuño D, Couce Pico ML. Cribado neonatal. *Pediatr Integral*. 2019; XXIII(3); 169.e1–169.e10.
18. Castiñera DE, Couce ML, Marin JL, González-Lamuño D, Rocha H. Situación actual del cribado neonatal de enfermedades En España y en el mundo. *An Pediatr*. 2019; 91(2); 128.e1-128.e14
19. Instituto Mexicano del Seguro Social. LINEAMIENTO TÉCNICO-MÉDICO PARA LA DETECCIÓN Y ATENCIÓN INTEGRAL DE LAS ENFERMEDADES METABÓLICAS CONGÉNITAS. 2020.
20. González-Lamuño LD, Bóveda Fontán MD, Bueno Delgado M, Gort Mas L, Unceta Suárez M, Morales Conejo M. El cribado metabólico del recién nacido como modelo asistencial de la medicina de precisión. Perspectiva desde la Asociación Española para el Estudio de los Errores Congénitos (AECOM). *Rev Esp Salud Pública*. 2021; 95 (1); e1-e17.

21. Lund A, Hougaard DM, Simonsen H, Andresen BS, Christensen M, Dunø M, et al. Biochemical screening of 504,049 newborns in Denmark, the Faroe Islands and Greenland--experience and development of a routine program for expanded newborn screening. *Mol Genet Metab.* 2012; 107(3); 281-293.
22. Vilarinho L, Rocha H, Sousa C, Marcão A, Fonseca H, Bogas M, et al. Four years of expanded newborn screening in Portugal with tandem mass spectrometry. *J Inher Metab Dis.* 2010; 33(Suppl 3); 133-138.
23. Vela-Amieva M, Belmont-Martínez L, I. IG, Fernández-Lainez C. Variabilidad interinstitucional del tamiz neonatal en México. *Boletín médico del Hospital Infantil de México.* 2009; 66(5); 431-439.
24. Chávez-Ocaña , Bravata-Alcántara JC, Sierra-Martínez M. Errores innatos del metabolismo, una mirada a un tópico poco valorado. *Revista del Hospital Juárez de México.* 2018; 85(3); 159-167-
25. Cruz-Camino H, Martínez Cervantes EA, Cantú-Reyna C, Vázquez-Cantu DL, Zea-Rey A, Gómez Gutiérrez R, et al. Incidencia de errores innatos del metabolismo y otros trastornos detectados en un programa de cribado metabólico neonatal ampliado de un grupo mexicano de hospitales. *Acta Pediatr Esp.* 2020; 78(3-4); e25-e32.
26. MARTÍN SÁNCHEZ MJ, LEGARDA TAMARA M, DALMAU SERRA J. Errores innatos del metabolismo: aproximación diagnóstica en Atención Primaria. *BOL PEDIATR.* 2007; 47(200);111-115.
27. Ridaura-Sanz C. Biopsia en los errores innatos del metabolismo. *Acta Pediatr Mex.* 2010; 31(6); 317-323.
28. Arélin M, Skadi B. "Newborn screening of metabolic disorders". *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism.* 2016; 29(1); 1-4.
29. Kruszka P, Regier D. Inborn Errors of Metabolism: From Preconception to Adulthood. *Am Fam Physician.* 2019; 99(1); 25-32.
30. Mancilla Ramírez J, Jiménez Gutiérrez C, Granados Cepeda ML. El tamiz neonatal ampliado en México: ¿corresponde a la realidad del país? *Perinatol. Reprod. Hum.*2013; 27(1); 5-13.
31. García-Morales E, Ferráez-Pech MA, López-Hernández RD, Gutiérrez-Padilla JA, Angulo-Castellanos E, Partido-Ramírez A, et al. Frecuencia de errores innatos del metabolismo en pacientes pediátricos atendidos en el Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde. *Revista Médica MD.* 2017; 8(4); 146-153.
32. Guillén-López S, López-Mejía L, Carrillo-Nieto RI, Ibarra-González I, Belmont-Martínez L, Vela-Amieva M. Atención de los pacientes con errores innatos del metabolismo durante la pandemia de Covid-19 en México: importancia de la telemedicina. *Acta pediatr Méx.* 2021; 42(1): 11-20.

33. Piñar-Gutiérrez , Dios Fuentes , Benítez-Ávila , de Ana-Lobato , Bueno-Delgado MdA, Soto-Moreno , et al. Resultados materno-fetales de las gestaciones de mujeres atendidas en una unidad de errores innatos del metabolismo. Endocrinología, Diabetes y Nutrición. 2022; 70: 98-106.



**Anexos**

**Incidencia de las enfermedades metabólicas congénitas identificadas por tamiz metabólico neonatal y factores asociados en IMSS delegación Guerrero en el periodo 2018-2022**



Nombre de la madre o tutor responsable: \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

Nombre del paciente: \_\_\_\_\_ NSS: \_\_\_\_\_

Unidad de adscripción: \_\_\_\_\_

1. ¿Cursó con problemas durante el embarazo?
2. Fecha de nacimiento
3. Edad gestacional al nacimiento
4. Sexo:
5. Peso al nacer (gr):
6. Talla al nacimiento:
7. ¿Tiene antecedentes familiares de enfermedades congénitas del metabolismo?:
8. Fecha toma de muestra talón:
9. Fecha de recepción:
10. Fecha resultado tamiz neonatal:
11. Fecha notificación a la unidad médica:
12. Fecha de localización del caso probable:
13. Fecha de atención en UMF y envío a 2° nivel:
14. Hospital de atención:

15. Fecha de primera atención del pediatra:
16. Datos clínicos sugestivos de la EMC:
17. Fecha toma muestra confirmatorio:
18. Resultado de prueba confirmatoria
19. Clasificación final:

### **Cronograma de actividades**

Actividad	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Septiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre
Selección de pregunta de investigación												
Recolección de artículos médicos y bibliografía												
Revisión de artículos médicos y fichas bibliográficas												
Elaboración de protocolo de investigación												
Subir protocolo a plataforma Sirelcis												
Obtención de datos												
Identificación y recolección de datos												
Análisis e interpretación de datos obtenidos												
Resultados, conclusiones y discusión de la investigación												
Entregar protocolo terminado												

Dictamen de aprobado



**Dictamen de Aprobado**

Comité Local de Investigación en Salud 1102.  
H GRAL REGIONAL NUM 1

Registro COFEPRIS 17 CI 12 001 066

Registro CONBIOÉTICA CONBIOÉTICA 12 CEI 002 2016093

FECHA Morelia, 01 de febrero de 2023

**M.C. MARIA DE LOS ANGELES SALGADO JIMENEZ**

**PRESENTE**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Incidencia de las enfermedades metabólicas congénitas identificadas por toxemia metabólica neonatal y factores asociados en IMSS delegación Guerrero en el periodo 2018-2022** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **APROBADO**:

Número de Registro Institucional  
R-2023-1102-015

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Salomon García Rodríguez  
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 1102

Enquier

IMSS

AV. FEDERAL ARMADA 1916



GOBIERNO DE  
MÉXICO



Fecha: \_\_\_Acapulco, Gro a 10 de junio 22\_\_\_\_\_

### SOLICITUD DE EXCEPCION DE LA CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Para dar cumplimiento a las disposiciones legales nacionales en materia de investigación en salud, solicito al Comité de Ética en Investigación de **Hospital General Regional Vicente Guerrero No. 1** que apruebe la excepción de la carta de consentimiento informado del protocolo debido a que este es una propuesta de investigación sin riesgo que implica la recolección de los siguientes datos ya contenidos en los expedientes clínicos:

- a) Revisión de los expedientes y/o banco de datos de pacientes referidos a la unidad HGR No 1 Vicente Guerrero por sospecha de enfermedades metabólicas congénitas por tamiz metabólico alterado

### MANIFIESTO DE CONFIDENCIALIDAD Y PROTECCION DE DATOS

En apego a las disposiciones legales de protección de datos personales, me comprometo a recopilar solo la información que sea necesaria para la investigación y esté contenida en el expediente clínico y/o base de datos disponible, así como codificarla para imposibilitar la identificación del paciente, resguardarla, mantener la confidencialidad de esta y no hacer mal uso o compartirla con personas ajenas a este protocolo.

La información recabada será utilizada exclusivamente para la realización del protocolo titulado **PREVALENCIA DE LAS ENFERMEDADES METABÓLICAS CONGENITAS IDENTIFICADAS POR TAMIZ METABÓLICO NEONATAL Y FACTORES ASOCIADOS EN IMSS DELEGACIÓN GUERRERO EN EL PERIODO 2018-2022** cuyo propósito es producto protocolo de tesis

Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se procederá acorde a las sanciones que procedan de conformidad con lo dispuesto en las disposiciones legales en materia de investigación en salud vigentes y aplicables.

Atentamente

Nombre: María de los Angeles Salgado Jiménez  
Categoría contractual: Medico Familiar, matrícula 99125565.  
Investigador(a) Responsable



### Carta de no inconveniente



GOBIERNO DE  
MÉXICO



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DELEGACION ESTATAL GUERRERO  
Hospital General Regional No. 1 "Vicente Guerrero"  
Coordinación de Educación e Investigación en Salud

