



Prevalencia de enfermedades metabólicas congénitas detectadas mediante tamiz neonatal en la ciudad de Oaxaca, México

Prevalence of congenital metabolic diseases detected by neonatal screening in Oaxaca, Mexico

Rosaluz Concepción Vásquez-Martínez,* Fernando Franuel Martínez-Chávez,‡ Agustín Lugo-Radillo,§ Enrique Villarreal-Ríos,¶ Liliana Galicia-Rodríguez, ¶ Jesús Elizarrarás-Rivas||

* Residente de Medicina Familiar, Unidad de Medicina Familiar No. 65, Instituto Mexicano del Seguro Social, Oaxaca;

‡ Unidad de Medicina Familiar No. 38, Instituto Mexicano del Seguro Social, Oaxaca; § Facultad de Medicina, Universidad

Autónoma de Oaxaca; ¶ Unidad de Investigación Epidemiológica y en Servicios de Salud, Instituto Mexicano del Seguro social

Querétaro; || Coordinación de Investigación en Salud, Instituto Mexicano del Seguro Social Oaxaca, Oaxaca. México.

RESUMEN

Introducción: las enfermedades metabólicas congénitas (EMC) son causadas por una mutación genética que origina disfunción enzimática específica que pueden diagnosticar con el tamiz neonatal. **Objetivo:** determinar la prevalencia de EMC identificadas por tamiz neonatal, en recién nacidos (RN) atendidos en una Unidad de Medicina Familiar de la ciudad de Oaxaca, México. **Material y métodos:** estudio transversal y descriptivo realizado con RN atendidos en el periodo 2019 a 2022. El tamiz neonatal se realizó con la tarjeta de Guthrie y la confirmación de una EMC fue por pruebas diagnósticas específicas. Las tasas de prevalencia se presentan en casos por 1,000 RN. **Resultados:** en el periodo de estudio, a 1,859 RN se les realizó tamiz neonatal. Ochenta y cinco RN tuvieron un resultado positivo al tamiz, con lo que se obtuvo una prevalencia de 45.7 por 1,000 RN, siendo el hipotiroidismo el más frecuente (tasa 16.7). De los 85 detectados, la confirmación diagnóstica se obtuvo en nueve pacientes: siete con hiperplasia suprarrenal y dos de hipotiroidismo congénito. **Conclusiones:** en este estudio, la prevalencia de la hiperplasia suprarrenal congénita e hipotiroidismo congénito es mayor a la reportada previamente en México, a nivel nacional.

Palabras clave: tamizaje neonatal, hipotiroidismo, hiperplasia suprarrenal congénita, fibrosis quística, galactosemia, biotinidasa.

ABSTRACT

Introduction: congenital metabolic diseases (CMD) are a group of disorders caused by a genetic mutation that leads to specific enzymatic dysfunction and can mostly be diagnosed through neonatal screening. **Objective:** to determine the prevalence of CMD identified by neonatal screening in newborns care for in a Family Medicine Unit in Oaxaca City, Mexico. **Material and methods:** cross-sectional study carried out with newborns treated in the period 2019 to 2022. The neonatal screening was performed with the Guthrie card and the confirmation of a CME was made by specific diagnostic tests. Prevalence rates are presented in cases per 1,000 newborns. **Results:** during the study period, 1,859 newborns underwent neonatal screening. Eighty-five newborns had a positive result on the screening, resulting in a prevalence of 45.7 per 1,000 newborns, with hypothyroidism being the most frequent (rate 16.7). Of the 85 with a positive screening, diagnostic confirmation was obtained only in nine patients: seven with adrenal hyperplasia and two with congenital hypothyroidism. **Conclusions:** in this study, the prevalence of congenital adrenal hyperplasia and congenital hypothyroidism is higher than that previously reported in Mexico, at the national level.

Keywords: neonatal screening, hypothyroidism, adrenal hyperplasia congenital, cystic fibrosis, galactosemias, biotinidase.

Correspondencia: Liliana Galicia-Rodríguez, E-mail: lilianagalicia@hotmail.com

Citar como: Vásquez-Martínez RC, Martínez-Chávez FF, Lugo-Radillo A, Villarreal-Ríos E, Galicia-Rodríguez L, Elizarrarás-Rivas J. Prevalencia de enfermedades metabólicas congénitas detectadas mediante tamiz neonatal en la ciudad de Oaxaca, México. Rev Mex Pediatr. 2023; 90(6): 227-231. <https://dx.doi.org/10.35366/117390>

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades metabólicas congénitas (EMC) son causadas por una mutación genética que origina disfunción enzimática específica, conduciendo a la alteración del funcionamiento normal de la célula.¹⁻⁶ En la actualidad, para algunas de estas enfermedades se cuenta con el tratamiento específico, por lo que la demora en el diagnóstico se asocia con deterioro de la salud del paciente.^{7,8}

Desde hace años, como política pública en México se ha implementado la detección temprana de las EMC mediante el tamiz neonatal;⁹⁻¹¹ este tamiz incluye al hipotiroidismo congénito, hiperplasia suprarrenal congénita, fenilcetonuria, deficiencia de biotinidasa, galactosemia y fibrosis quística.^{9,12} Cuando el tamiz neonatal es positivo, se establece la sospecha de un padecimiento, pero se requieren de pruebas diagnósticas específicas para comprobar que se trata de una enfermedad metabólica.^{9,12}

La política de salud para llevar a cabo el tamiz neonatal de todo recién nacido en México se inició en 1996 y se reforzó en el año 2007. Antes de establecer de manera sistemática los programas de tamiz neonatal, la prevalencia reportada de hipotiroidismo congénito era 1 en 7,000 nacidos vivos.^{2,13} Ahora se sabe que la prevalencia al nacimiento de esta condición varía en función del área geográfica, la etnia de origen, el aporte de yodo, la forma en que se toma la muestra y la calidad del procesamiento de las muestras.⁶

Teniendo en cuenta que puede haber variaciones de las tasas de detección de EMC, parece necesario determinar la prevalencia en una población con características particulares en cuanto al área geográfica y por tipo de etnia. Así, el objetivo del estudio fue estimar la prevalencia de las EMC en la ciudad de Oaxaca, México, en recién nacidos (RN) que tuvieron confirmación diagnóstica, pero que primero fueron detectados por tamiz neonatal.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio transversal y descriptivo de RN atendidos en la Unidad de Medicina Familiar No. 65 del Instituto Mexicano del Seguro Social, ubicada de la ciudad de Oaxaca, México, entre los años 2019 y 2022.

En esta unidad médica se realiza de manera sistemática el tamiz neonatal para la detección y atención integral de las EMC. El programa consiste en que en todo RN (entre el tercer y quinto día de vida) que no requiere hospitalización al nacer se tome por el personal de enfermería una muestra sanguínea del talón

del bebé, esta muestra se deposita en una tarjeta de Guthrie y se envía al laboratorio. Mientras que en los RN que requieren hospitalización, la toma del tamiz neonatal es responsabilidad de la enfermera encargada de la atención del niño en cuidados especiales.

Cuando el resultado es positivo, se notifica de manera inmediata a la unidad médica de adscripción a través del departamento de epidemiología, para la localización del RN en un plazo máximo de 72 horas, a fin de tomar muestras para llevar a cabo la prueba confirmatoria específica y canalizar al paciente, con carácter de urgente, al servicio de pediatría hospitalaria para su atención. Asimismo, se realiza el estudio epidemiológico de cada caso y se registran los datos del paciente en el sistema de vigilancia epidemiológica.

Los diagnósticos de EMC por tamiz neonatal incluyen hipotiroidismo congénito, fenilcetonuria, hiperplasia suprarrenal congénita, galactosemia, fibrosis quística y deficiencia de biotinidasa. Mientras que la confirmación del caso se realiza utilizando las pruebas específicas de cada enfermedad señaladas en el lineamiento técnico-médico para la detección y atención integral de las EMC del IMSS: 1) para hipotiroidismo congénito, perfil tiroideo; 2) hiperplasia suprarrenal congénita, con la determinación plasmática de 17-hidroxiprogesterona, androstenediona, testosterona y cortisol; 3) fenilcetonuria, con la cuantificación sérica de fenilalanina y tirosina; 4) en fibrosis quística, pruebas de cloruros en sudor (iontoforesis cuantitativa, con pilocarpina y titulación de cloro); 5) galactosemia, mediante la cuantificación de galactosa-1-fosfato en plasma y de galactosa-1-fosfato uridiltransferasa en sangre total y 6) para la deficiencia de biotinidasa, por la cuantificación sérica de la actividad de biotinidasa.

Para este estudio, se incluyeron los expedientes de RN en los que se realizó la toma del tamiz neonatal, independientemente de su condición de salud (p. ej. prematuridad) o servicio de atención (si requirió o no cuidados intensivos). No se incluyeron expedientes con información insuficiente.

Las variables de estudio del RN son: sexo, edad gestacional y peso al nacer; además de edad de la madre. La edad gestacional se categorizó en prematuro extremo (< 28 semanas de gestación [SDG]), muy prematuro (28 a 32 SDG), prematuro moderado (32 a 34 SDG), prematuro tardío (34 a 37 SDG), de término (37 a 41 SDG) y posttérmino (> 42 SDG). El peso al nacimiento se agrupó en: extremadamente bajo (500 a 999 g), muy bajo (1,000 a 1,499 g), bajo (1,500 a 2,499 g), adecuado (2,500 a 3,999 g) y macrosómico (4,000 g o más).¹⁴

Análisis estadístico: los datos se presentan como frecuencias simples, así como por tasas ajustadas a casos por cada 1,000 nacidos con tamiz, para todo el periodo. Cada tasa es mostrada con su intervalo de confianza al 95% (IC95%).

Aspectos éticos: el protocolo fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación de la Unidad.

RESULTADOS

Entre 2019 y 2022, hubo un total de 1,980 nacimientos y se tamizaron 1,859 RN, lo cual que corresponde al 93.9%. En los 1,859 RN, predominó el sexo masculino con 58.2%, en 2.5% de los casos el sexo fue indeterminado. Setenta y dos punto dos por ciento tuvo una edad gestacional de término y 77.2% con peso adecuado al nacimiento; la edad materna de 25 a 30 años se presentó en 38% de los casos (*Tabla 1*).

En los 1,859 RN tamizados se identificaron 85 casos positivos. Con esta información, la prevalencia de EMC

por tamiz neonatal fue 45.7 (IC 95%; 43.5-48.0) casos por 1,000 RN; siendo la enfermedad más frecuente el hipotiroidismo congénito con 16.7 (IC 95%; 15.0-18.4) (*Tabla 2*).

De los 85 casos positivos por tamiz, solo a nueve (10.6%) se les confirmó con hiperplasia suprarrenal congénita a siete RN y a dos RN con hipotiroidismo congénito. La prevalencia para ambas enfermedades se presenta en la *Tabla 2*.

DISCUSIÓN

Lo publicado en la literatura en torno a la prevalencia de EMC no asume un patrón uniforme, las prevalencias son variadas, entre 3.5 por 10,000¹⁵ y 6.5 por 10,000¹⁶ cuando se comparan países, pero dentro de cada país la variación puede ser mayor.⁶

En relación con la tasa de prevalencia de casos identificados en el presente estudio por tamiz (45.7 por cada 1,000 casos) y casos confirmados (5.4 por cada 1,000 casos), se debe reconocer que es muy superior a lo encontrado en otras publicaciones. Para entender esta información, es importante reconocer que se realizó tamizaje a 93.9% de los RN, lo cual es superior a lo reportado en otros estudios (85%) pero, además, todos los casos positivos al tamizaje fueron sometidos a la prueba confirmatoria.^{12,17-19}

Por otro lado, es necesario comentar que, en todo el mundo, el hipotiroidismo congénito es la EMC más frecuente confirmada al nacimiento; sin embargo, en este estudio fue hiperplasia suprarrenal congénita; lo anterior, a pesar de que hubo mayor número de casos de hipotiroidismo detectados por tamiz. Esta discrepancia podría explicarse ya que, de manera habitual, el hipotiroidismo congénito es más común en mujeres, en una relación de 3:1, sin embargo, en el presente estudio, fue mayor el número de hombres que el de mujeres (relación 1.48:1).^{6,20} Además, en vista que en la población que estudiamos fue muy alta la prevalencia de prematuro: uno de cada cuatro nacimientos, es más probable que hubiera casos falsos positivos. Se ha descrito que en RN prematuros por alteraciones transitorias en la madurez del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides se presentan falsos positivos, los cuales se descartan con la prueba confirmatoria.²¹⁻²³

Mientras que el número elevado de hiperplasia suprarrenal en nuestro estudio puede explicarse por la frecuencia de 2.5%, de RN con sexo indeterminado (seguramente por genitales ambiguos), lo cual es común en esta condición metabólica.^{12,17-19}

Tabla 1: Características gestacionales de los recién nacidos que se tomó muestra de tamiz neonatal en la ciudad de Oaxaca (N = 1,859).

Características	n (%)
Sexo	
Masculino	1,083 (58.2)
Femenino	729 (39.2)
Indeterminado	47 (2.5)
Edad gestacional	
Prematuro extremo	47 (2.5)
Muy prematuro	71 (3.8)
Prematuro moderado	71 (3.8)
Prematuro tardío	282 (15.2)
Término	1,341 (72.2)
Postérmino	47 (2.5)
Peso al nacer	
Extremadamente bajo	47 (2.5)
Muy bajo peso	71 (3.8)
Bajo peso	211 (11.4)
Peso adecuado	1,435 (77.2)
Macrosómico	95 (5.1)
Edad materna, (años)	
15-19	47 (2.5)
20-24	212 (11.4)
25-30	706 (38.0)
31-35	516 (27.8)
36-40	307 (16.5)
Más de 40	71 (3.8)

Tabla 2: Tasa de prevalencia de casos sospechosos y confirmados de enfermedades metabólicas congénitas en recién nacidos (RN) tamizados.

	Sospechosos			Confirmados		
	Por cada 1,000 RN	IC95%		Por cada 1,000 RN	IC95%	
		Inferior	Superior		Inferior	Superior
Hipotiroidismo congénito	16.68	14.99	18.40	1.61	1.04	2.18
Fenilcetonuria	2.69	1.95	3.43	0	0	0
Hiperplasia suprarrenal congénita	15.06	13.43	16.69	3.77	2.90	4.64
Fibrosis quística	10.76	9.35	12.17	0	0	0
Galactosemia	0.54	0.21	0.87	0	0	0
Deficiencia de biotinidasa	0	0	0	0	0	0
Total de casos	45.72	43.46	47.98	5.38	4.35	6.41

Los resultados presentados crean un precedente del comportamiento de estas enfermedades en la población de estudio, con un resultado diferente a lo reportado en la literatura, lo que abre la pauta para generar nuevas líneas de investigación y estudiar, en caso de corroborarse en otros estudios, las posibles causas de la mayor frecuencia de hiperplasia suprarrenal congénita en el sur del país. Sin embargo, debemos tomar en cuenta que la principal limitación del estudio es que la información solo proviene de una unidad médica, lo cual impide generalizar los hallazgos a otras poblaciones.

REFERENCIAS

- Chávez-Ocaña S, Bravata-Alcántara JC, Sierra-Martínez M. Errores innatos del metabolismo, una mirada a un tópico poco valorado. *Rev Hosp Jua Mex.* 2018; 85(3): 159-167.
- Rodríguez A, Sanz M, Dulín E, Rodríguez Arnao MD. Cribado neonatal en enfermedades endocrinológicas. *Rev Esp Endocrinol Pediatr.* 2017; 8(Suppl): 47-61.
- Rodríguez SA, Chueca GMJ, Aljja MM, Ares SS, Moreno NJC, Rodríguez AMD. Diagnóstico y seguimiento de los pacientes con hipotiroidismo congénito diagnosticados por cribado neonatal. *An Pediatr.* 2019; 90(4): 250.e1-250.e8.
- Cabello A JF, Gliugliani R. Errores innatos del metabolismo. *Rev Med Clin Condes.* 2015; 26(4) 483-486.
- Rendón-Macías ME, Morales-García I, Huerta-Hernández E, Silva-Batalla A, Villasís-Keever MA. Birth prevalence of congenital hypothyroidism in Mexico. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2008; 22(5): 478-485. doi: 10.1111/j.1365-3016.2008.00955.x
- Hinojosa TM, Vela AM, Ibarra GI, de Cosío FA, Herrera PLA, Caamal PG et al. Prevalencia al nacimiento de hipotiroidismo congénito. *Acta Pediatr Mex.* 2018; 39: 5S-3S. Disponible en: <https://ojs.actapediatrica.org.mx/index.php/APM/article/view/1717>
- Sutton VR, Hahn S, TePas E. Inborn errors of metabolism: identifying the specific disorder. *UpToDate.* 2022; 1-21.
- Sutton VR, Hahn S, TePas E. Metabolic emergencies in suspected inborn errors of metabolism: presentation, evaluation, and management. *UpToDate.* 2022; 1-28.
- García FEP, Herrera MN, Hinojosa TMA, Vergara VM, Halley CME. Avances y logros del programa de tamiz metabólico neonatal en México (2012-2018). *Acta Pediatr Mex.* 2018; SI(39): 57S-65S.
- Van Trotsenburg P, Stoupa A, Léger J, Rohrer T, Peters C, Fugazzola L et al. Congenital hypothyroidism: a 2020-2021 consensus guidelines update - an endo-European reference network initiative endorsed by the European Society for Pediatric Endocrinology and the European Society for Endocrinology. *Thyroid.* 2021; 31(3): 387-419.
- López Galera RM, Castiñeiras Ramos D, Rocha H. Cribado neonatal del hipotiroidismo congénito. *Rev Esp Salud Pública.* 2021; 95: e1-14.
- Instituto Mexicano del Seguro Social. Lineamiento técnico-médico para la detección y atención integral de las enfermedades metabólicas congénitas. 2020; 06-109.
- Díaz A, Lipman Díaz EG. Hypothyroidism. *Pediatr Rev.* 2014; 35(8): 336-347.
- Phaloprakam C, Manusirivithaya S, Boonyarittipong P. Risk score comprising maternal and obstetric factors to identify late preterm infants at risk for neonatal intensive care unit admission. *J Obstet Gynaecol Res.* 2015; 41(5): 680-688.
- Kurinczuk JJ, Bower C, Lewis B, Byrne G. Congenital hypothyroidism in Western Australia 1981-1998. *J Paediatr Child Health.* 2002; 38(2): 187-191.
- McGrath N, Hawkes CP, McDonnell CM, Cody D, O'Connell SM, Mayne PD et al. Incidence of congenital hypothyroidism over 37 years in Ireland. *Pediatrics.* 2018; 142(4): e20181199. doi: 10.1542/peds.2018-1199.
- Instituto Mexicano del Seguro Social. GPC Tamizaje, diagnóstico y tratamiento del paciente con Hiperplasia Suprarrenal Congénita por deficiencia de 21-hidroxilasa. Catálogo Maestro de Guías Práctica Clínica IMSS-715-14. *CENETEC.* 2014; 1-16.

18. Rodríguez A, Ezquieta B, Labarta JI, Clemente M, Espino R, Rodríguez A et al. Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de pacientes con formas clásicas de hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21-hidroxilasa. *AnPediatr (Barc)*. 2017; 87(2): 116.e1-116.e10.
19. Hinojosa TM, Arguinzoniz VS, Herrera PLA, Caamal-Parra G, Ibarra GI, Vela AM et al. Aspectos relevantes del tamiz neonatal para hiperplasia suprarrenal congénita. *Acta Pediátrica de México*. 2018; 39: 14S-24. doi: 10.18233/APM39No6pp14S-24-S1718.
20. Santiago Ramírez MDLA, Rosas Sumano AB. Oportunidad en el diagnóstico de hipotiroidismo congénito por tamiz neonatal en el Hospital General "Dr. Aurelio Valdivieso" de Oaxaca. *Bol Clin Hosp Infant Edo Son*. 2012; 29(1): 7-12.
21. Klosinska M, Kaczynska A, Ben-Skowronek I. Congenital hypothyroidism in preterm newborns - The challenges of diagnostics and treatment: a review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022; 13: 1-12.
22. Sánchez GE. Factores para un embarazo de riesgo. *Rev Méd Sinerg*. 2019; 4(9): e319. Disponible en: <https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/319>
23. Guía de Práctica Clínica. Prevención, detección y diagnóstico de hipotiroidismo congénito en el primer nivel de atención. México, D.F.: ISSSTE; 2015. Disponible en: <https://www.cenetec-difusion.com/CMGPC/ISSSTE-135-08/ER.pdf>

Conflicto de intereses: los autores declaran que no tienen.