



## CAPÍTULO 6

# TAMIZAJE METABÓLICO NEONATAL



**Autora:**

María de los Ángeles Estrella González<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Docente de la Universidad Católica de Cuenca -  
Carrera de Enfermería



DOI: <https://doi.org/10.58995/lb.redlic.17.147>

## 6. Metabólico Neonatal



*Figura 1.* Logo del programa de Tamizaje Metabólico Neonatal en Ecuador. Proyecto de Tamizaje Metabólico Neonatal. Fuente: Ministerio de Salud Pública. 2013. Disponible en: <https://shre.ink/a7nA>

### 6.1 Generalidades

En Ecuador el Tamizaje Metabólico Neonatal es un proyecto que nace del Ministerio de Salud Pública, con el objetivo de prevenir la discapacidad intelectual y muerte precoz en recién nacidos, mediante la detección temprana y oportuna de dichas enfermedades. El programa inicia con la detección de cuatro enfermedades como: hiperplasia suprarrenal congénita, hipotiroidismo congénito, galactosemia y fenilcetonuria. El mencionado proyecto inició en diciembre del 2011 y cubre un total de 1885 unidades de salud entre públicas y privadas, siendo mayoritariamente unidades de salud pertenecientes al sector público. Se ha convertido en una herramienta de salud pública que detecta

cuatro enfermedades definidas como silenciosas, ya que clínicamente es muy difícil su diagnóstico (1,2).

El tamizaje neonatal para identificar errores innatos del metabolismo se inició en 1960 en Estados Unidos; se utilizó papel filtro con gotas de sangre seca para la detección de la fenilcetonuria con el uso de la prueba de inhibición bacteriana de Guthrie; luego de ello ha sido posible conocer los errores congénitos del metabolismo de aminoácidos como la enfermedad de orina con olor a jarabe de arce, la hipermetioninemia y la tirosinemia (3).

La detección de errores innatos del metabolismo es un programa que se lleva a cabo en varios países del mundo; es así que en México el programa de Tamizaje neonatal se instauró en el año de 1973, como un programa piloto para la detección de fenilcetonuria, enfermedad de orina con olor a jarabe de arce, la hipermetioninemia y la tirosinemia; más adelante también se buscó la detección el hipotiroidismo congénito. A partir del año de 1996 se ha convertido en una estrategia de salud pública con grandes retos y avances (4).

El número y tipo de enfermedades que se detectan con el tamizaje metabólico es diferente en cada país, además, depende de la cantidad de recursos económicos destinados al proyecto y de la frecuencia con la que se presentan las enfermedades; estas patologías son consideradas como enfermedades raras y poco frecuentes, de difícil diagnóstico por lo que son detectadas tardíamente (4).

## **6.2. Toma de la muestra**

Generalmente, se obtiene una muestra de sangre capilar que se consigue por punción del talón del recién nacido a partir del cuarto día de vida, la gota de sangre debe ser impregnada en el papel filtro “cartilla de Guthrie” con volumen estandarizado. El cribado neonatal debe ser realizado en el 100% de los recién nacidos, por tanto, constituye un desafío para los sistemas de salud para buscar los mecanismos apropiados y cubrir este requerimiento (3).



**Figura 2:** Forma de tomar la muestra del talón en la cartilla de Guthrie. Se extiende prueba de pie derecho gracias a la red integral de salud en Tungurahua. Fuente: Ministerio de Salud Pública. 2019. Disponible en: <https://shre.ink/a71r>

### 6.3. Hipotiroidismo neonatal

Hipotiroidismo congénito es la disminución congénita de la actividad biológica celular de las hormonas tiroideas, hay una producción deficiente por un desorden a nivel de hipófisis o hipotálamo (hipotiroidismo central), por deficiencia de tirotrópina o por daño a nivel de la glándula (hipotiroidismo primario); suele ser consecuencia también de resistencia a su acción o alteración en su transporte a los tejidos diana (hipotiroidismo periférico). El hipotiroidismo congénito reviste vital importancia en el niño por su implicación en su desarrollo intelectual; las hormonas tiroideas son necesarias para el desarrollo cerebral en la etapa prenatal y posnatal. La causa de retraso mental prevenible más frecuente es el hipotiroidismo congénito. Su efecto en los primeros meses de vida ocasiona lesiones irreversibles en el sistema nervioso central (5).

Los neonatos con pruebas positivas deben ser valorados urgentemente y confirmar su diagnóstico de inmediato, de manera que lo antes posible se inicie el tratamiento respectivo. Para el seguimiento y confirmar el diagnóstico es

necesario la determinación de TSH y T<sub>4</sub> en suero, tiroglobulina y anticuerpos antitiroideos cuando hay relación con autoinmunidad materna. Como pruebas de imagen se recomienda la ecografía o gammagrafía; la ecografía sirve para verificar la presencia de tejido tiroideo en el cuello; la gammagrafía localiza la glándula y define su tamaño (5).

Los niños con hipotiroidismo congénito pueden presentar otras patologías asociadas, en consecuencia, todos los recién nacidos con hipotiroidismo congénito deben ser valorados minuciosamente en busca de otras enfermedades o mal formaciones asociadas, sobre todo al corazón (5).

### **6.3.1. Etiología**

La deficiencia de Yodo suele ser la principal causa de hipotiroidismo congénito, de estos la mayoría suelen ser por disgenesia tiroidea, y solo un 2% de los casos suele ser por agregación familiar (6).

### **6.3.2. Tratamiento del hipotiroidismo neonatal**

Es sumamente importante el inicio inmediato del tratamiento con levotiroxina, de preferencia entre las 2 y 4 primeras semanas de vida del niño, a fin de evitar daño neurológico permanente e irreversible. El propósito del iniciar el tratamiento de manera temprana es para garantizar un crecimiento y desarrollo neurosensorial adecuado, con la normalización de los valores de T<sub>4</sub> libre o T<sub>4</sub> total y TSH (7).

La edad de inicio y la dosis de levotiroxina constituyen los factores definitorios en la consecución de un tratamiento adecuado y exitoso; esto va a permitir un desarrollo psicomotriz normal. Se recomienda una dosis de inicio de levotiroxina de entre 10 y 15 ug/kg, cada 24 horas, considerando la gravedad del hipotiroidismo. En cuanto a la forma de administración de preferencia, se deben triturar los comprimidos, diluirlos en pequeñas cantidades de agua o leche y administrarlos minutos antes de la toma de los alimentos. Es importante

considerar que deben evitarse los medicamentos genéricos porque no tienen la misma bioequivalencia. En cuanto a las fórmulas magistrales, estas no son estables, por consiguiente, es muy importante revisar la estabilidad (7,8).

#### **6.4. Hiperplasia suprarrenal congénita**

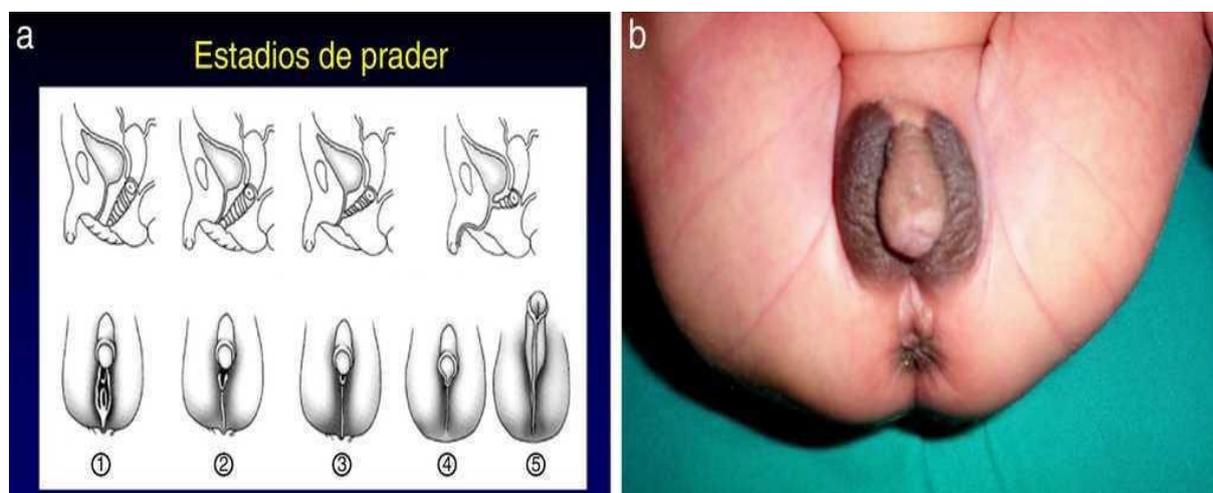
La hiperplasia suprarrenal congénita se debe a la deficiencia de la enzima 21 hidroxilasas (21OHD) en más del 95% de los casos; por consiguiente, esta patología se define como un grupo de trastornos hereditarios autosómicos recesivos que se dan por un defecto en la esteroidogénesis o déficit de una o varias enzimas en la biosíntesis del cortisol. La prevalencia se estima entre 1/15000 nacimientos, 75% de estos casos corresponde a la forma perdedora de sal, y un 25% a la forma virilizante simple según la deficiencia de aldosterona. El manejo depende de la edad y el sexo del paciente, en el recién nacido el objetivo principal del tratamiento es evitar la pérdida de sal y que el paciente una estatura y pubertad normal (9).

##### **6.4.1. Diagnóstico de hiperplasia suprarrenal congénita**

A nivel internacional, la detección temprana de 21OHD se realiza en instituciones autónomas. Se utiliza una muestra de sangre capilar tomada a partir del segundo día de vida en España y en Ecuador a partir del cuarto día de vida para determinar la 17OHP y otras enfermedades. El objetivo de la detección temprana es evitar una crisis de pérdida de sal, una asignación de sexo incorrecta y hacer un diagnóstico precoz de la forma virilizante simple (10). Los valores de referencia de laboratorio varían de una institución a otra y depende de la edad gestacional, peso al nacimiento y sexo. En la actualidad se utiliza el fluorinmunoensayo (DELFI), la espectrofotometría de masas para excluir las reacciones cruzadas de varios esteroides suprarrenales (10).

Las formas clásicas más graves se presentan en el periodo neonatal con pérdida salina por déficit de cortisol y aldosterona, la pérdida de sal suele ser tan

grave que generalmente ocasiona la muerte del neonato. Existe también un aumento considerable de andrógenos que provoca virilización y ambigüedad de genitales externos en neonatos de sexo femenino (10).



**Figura 3.** a). Los estadios de Prader, y b) genitales ambiguos que corresponde a hiperplasia suprarrenal congénita. Recomendaciones para el Diagnóstico y tratamiento de pacientes con formas clásicas de Hiperplasia Suprarrenal Congénita por déficit de 21 hidroxilasa. Fuente: Rodríguez et. al., 2018. Disponible en: <https://shre.ink/a7zA>

#### 6.4.2. Tratamiento de hiperplasia suprarrenal congénita

Los síntomas de las formas clásicas y no clásicas con déficit de 21-OH deben ser tratados con Glucocorticoides, para eliminar el exceso de producción de la hormona estimulante de la corticotropina y ACTH y disminuir el exceso de hormonas sexuales de origen adrenal. El tratamiento más efectivo y fisiológico es la hidrocortisona, tiene una potencia superponible al cortisol endógeno, posee una corta vida biológica, sus efectos sobre el crecimiento son mínimos (11).

En el recién nacido afectado por pérdida salina, el tratamiento debe ser administrado por vía intravenoso 50-75 mg/m<sup>2</sup>/día; cuando se consigue estabilizar el estado de salud del niño, se administra el tratamiento por vía oral en dosis de 25 mg/m<sup>2</sup>/día, esta dosis se debe ir disminuyendo progresivamente hasta que el niño tenga un año de vida a 15-20 mg/m<sup>2</sup>/día (11).

Las dosis recomendadas son necesarias para suprimir los andrógenos adrenales en el neonato y evitar el desarrollo de insuficiencia suprarrenal. En relación con la dosis diaria total en la actualidad se indican dosis de hidrocortisona 10-15 mg/m<sup>2</sup>/día en la infancia; estas dosis van a variar según la edad, de tal forma que en la pubertad y adolescencia pueden ser necesario subir la dosis hasta 20 mg/m<sup>2</sup>/día, pudiendo ser fraccionadas las dosis entre dos y tres tomas al día (11).

La hiperplasia suprarrenal congénita no clásica (NCCAH), es relativamente común, y en la población caucásica tiene una prevalencia de 1:200, y muy superior en la población judía, hispana, del mediterráneo y medio oriente. El 4% de las mujeres presentan signos de exceso de andrógenos. A diferencia de los pacientes con insuficiencia suprarrenal clásica, los pacientes de NCCAH, no presentan insuficiencia hormonal con reemplazo de glucocorticoides; por consiguiente, el seguimiento del tratamiento se basa en la evaluación clínica si Androstendiona (A4) y Testosterona (T) estén elevadas deben tratar de normalizarse, mientras que se debe permitir que suba el 17OHP que generalmente indica tratamiento con glucocorticoides (12)

#### **6.4.2.1. Tratamiento sustitutivo con mineralocorticoides**

El uso de mineralocorticoides suele ser necesario en el caso de neonatos con pérdida salina, se recomienda la hidrocortisona intravenosa. Es importante que el paciente y los padres del niño conozcan sobre su enfermedad (11).

#### **6.4.2.2. Tratamiento quirúrgico de los genitales ambiguos y apoyo psicológico**

Es indispensable una asignación inmediata del sexo del neonato, (genético o gonadal), por la probabilidad de mantener la función de reproducción. En la parte quirúrgica está recomendado la reconstrucción genital (clitoroplastia y vaginoplastia), el propósito es hacer una reconstrucción completa de genitales

externos antes de los 2 años. Es fundamental el apoyo psicológico y la información correcta y oportuna a los familiares (11).

### **6.5. Galactosemia**

La Galactosemia se caracteriza por ser una enfermedad genética, se considera un error innato del metabolismo de la galactosa, de herencia autosómica recesiva, donde existe una alteración en la producción de la enzima responsable del metabolismo de la galactosa 1-fosfato-uridiltransferasa. La galactosa es una aldohexosa que cumple funciones en el metabolismo y estructura de varias macromoléculas como gluco proteínas, glucolípidos y glucosa-minoglicanos (13,14).

Este trastorno metabólico es poco frecuente y afecta sobre todo al metabolismo de los hidratos de carbono; con manifestaciones clínicas multiorgánicas que comprometen la vida del paciente si no se diagnostica a tiempo. Desde el punto de vista bioquímico, la galactosemia se caracteriza por una hipergalactosemia, que se asocia a niveles altos de la galactosa en la sangre. En resumen, se da una mutación genética que ocasiona una deficiencia de enzimas encargadas en transformar la galactosa en glucosa (15).

La galactosemia es una enfermedad hereditaria, sus signos y síntomas aparecen como resultado de la acumulación de galactosa durante las primeras semanas de vida del neonato, como resultado de la alimentación del niño, ya sea con fórmulas maternizadas o leche materna, en este caso ambas contienen galactosa. Inicialmente, los niños afectados por la enfermedad presentan ictericia, diarreas, irritabilidad, vómitos, rechazo a la alimentación, luego se observa pérdida progresiva del peso, letargia e hipoglucemia. Los síntomas más graves están en relación con: convulsiones, retraso en el desarrollo cognitivo y motricidad, hepatomegalia, ascitis y edema. La complicación más grave suele ser la sepsis fulminante por la bacteria E Coli (16).

La galactosemia es un padecimiento potencialmente mortal por la acumulación de metabolitos tóxicos en varios tejidos y órganos del recién nacido; es importante instaurar de manera inmediata una dieta libre de galactosa y lactosa, evitando un estado tóxico agudo que puede dañar diversos órganos y tejidos, por esta razón la galactosemia es una enfermedad que debe ser diagnosticada de manera oportuna (17).

### **Tratamiento**

En la actualidad el pilar en el tratamiento de la galactosemia es la dieta. Una dieta restringida en galactosa controla la enfermedad; sin embargo, no se descarta que se presenten complicaciones a largo plazo, pudiendo verse afectado sobre todo el cerebro y las gónadas femeninas en el caso de las niñas (18).

La condición de salud de los niños mejora, cuando dejan de recibir alimentación a base de leche materna o fórmulas a base de leche de vaca. Los estudios han demostrado que la presencia de ictericia, el crecimiento del hígado y el bazo, las enzimas hepáticas se normalizan en un periodo promedio de un mes, siempre y cuando dejen de recibir leche materna o fórmulas maternizadas a base de galactosa (15).

### **6.6. Fenilcetonuria**

La fenilcetonuria es una de las enfermedades genéticas de detección obligatoria en varios países del mundo, incluyendo a Ecuador. Es un error innato del metabolismo de la fenilamina (Phe), se caracteriza por presentar concentraciones de Phe en el plasma mayores a 2 mg/dl. La fenilamina hidroxilasa tiene la función de transformar el aminoácido esencial fenilamina (Phe) a tirosina por oxidación, importante para la producción de neurotransmisores como la dopamina, noradrenalina y melanina. Cuando el diagnóstico no se realiza a tiempo, se presenta retraso mental progresivo y los primeros signos y síntomas son: hipopigmentación de la piel, ojos y cabello que no corresponde al

fenotipo de los padres, olor característico a humedad en el cuerpo, retraso del desarrollo psicomotor (19).

Las complicaciones neurológicas y discapacidad intelectual se pueden prevenir realizando un diagnóstico y tratamiento oportuno (20).

#### **6.6.1. Opciones de tratamiento de la Fenilcetonuria**

El tratamiento es de por vida y se basa en la restricción de Fenilamina (Phe) en la dieta; con el propósito de: disminuir las proteínas naturales, sustituir las proteínas y la administración de alimentos bajos en proteínas. Para mejorar la síntesis de las proteínas que intervienen en el crecimiento y en la función de las células de muchos órganos, es fundamental proporcionar al organismo la cantidad máxima de proteína natural según la tolerancia de cada paciente. Los suplementos o fórmulas libres de fenilamina son de costo elevado, se administran a pacientes adultos con fenilcetonuria que no pueden seguir un tratamiento dietético estricto (21).

## Referencias

1. Proyecto Tamizaje Metabólico Neonatal. Con pie derecho. Ministerio de Salud Pública. [citado enero 20, 2023] Disponible en: <https://www.salud.gob.ec/proyecto-de-tamizaje-metabolico-neonatal/>
2. Tandalla G., Cusme N. Conocimiento de las madres sobre el tamizaje neonatal para detectar enfermedades metabólicas genéticas. 2021. Rev Polo del conocimiento; 2(3): 255-268. Disponible en: <https://polodel-conocimiento.com/ojs/index.php/es/article/view/3363/html>
3. Torres M., Martínez L., Esmer C., González R., Herrera C., Sanchez A., et.al. Tamíz Metabólico Neonatal por espectrometría de masas en tándem: dos años de experiencia en Nuevo León México. 2019, [citado enero 23 2023] Rev Salud Pública de México; 50(3). Disponible en: <https://www.scielosp.org/article/spm/2008.v50n3/200-206/>
4. García E., Herrera N., Hinojoza M., Vergara M., Halley M. Avances y logros del tamiz metabólico neonatal 2012-2018. [citado enero 23 2023] 2019, Rev. Acta de Pediatría de México, 1(39): 575-655. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/actpedmex/apm-2018/apms181g.pdf>
5. Calderón G., Jiménez F., Lozada A. Screening Neonatal. 2008; asociación española de pediatría (AEDP). [citado 23 de enero 2023] 2(8). Disponible de: <https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/44.pdf>
6. Castilla M. Hipotiroidismo congénito. 2015. Rev. Boletín Médico del Hospital Infantil de México, [citado 23 de enero 2023], 72(2):140-148. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-boletin-medico-del-hospital-infantil-401-articulo-hipotiroidismo-congenito-S166511461500060X>
7. Mora M., Sanz M., Carrascón L., Rodríguez A. Revisión de las guías de hipotiroidismo congénito. Novedades en el manejo de hipotiroidismo

- congénito. 2022; Rev Esp Endocrinol pediater, [citado 26 enero 2023] 13(1). Disponible en: <https://www.endocrinologiapediatrica.org/revistas/P1-E39/P1-E39-S3463-A721.pdf>
8. Hernández A., Huerta H., Centeno H., Zurita J. Actualización en hipotiroidismo congénito: etiología, cuadro clínico, diagnóstico y tratamiento segunda parte. 2018. Rev. Mexicana de Pediatría, [citado 26 de enero 2023] 85(1):34-40. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/pediat/sp-2018/sp181h.pdf>
  9. Espino R. Hiperplasia suprarrenal congénita: transición desde la endocrinología pediátrica a adultos. 2019. [citado 30 enero 2023]; Rev Esp Endocrinol pediater, 10(1). Disponible en: <https://www.endocrinologiapediatrica.org/revistas/P1-E31/P1-E31-S2080-A561.pdf>
  10. Rodríguez A., Bergoña E., Labarta J., Clemente M., Espino R., Rodríguez Amaia., et. al. Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de pacientes con formas clásicas de hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21-hidroxilasa. 2017. Rev Anales de Pediatría, 87(2):116 el-116 e10. Disponible en: <https://www.analesdepediatria.org/es-recomendaciones-el-diagnostico-tratamiento-pacientes-articulo-S1695403316303393>
  11. Labarta J. l., Arriba A., Ferrer M. Hiperplasia suprarrenal congénita. 2019. Rev. Protc diagn ter pediater, [citado 30 enero 2023]; 1: 141-56. Disponible en: [https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/09\\_hiperplasia.pdf](https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/09_hiperplasia.pdf)
  12. Jha Smita., Turcu Adina. Hiperplasia Suprarrenal Congénita no clásica. ¿Qué deben saber los endocrinólogos? 2021. Endocrinol Metab Clin North Am. 50(1):151-165. doi: 10.1016/j.ecl.2020.10.008. Epub 2021 Jan 9. PMID: 33518183; PMCID: PMC7863775
  13. López L., Vergara M., López F., Guillén S. Actualidades en el tratamiento nutricional del paciente con galactosemia clásica. 2018. [citado 30 enero

- 2023], Rev. Acta de pediatria Mex, 1(39):755-80S. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/actpedmex/apm-2018/apms181i.pdf>
14. López G., Ortiz A., Calvo G., Sánchez A., Torres M., Lugo J., et al . Mayor frecuencia de variantes génicas en el gen de la galactocinasa en una serie de casos del norte de México con galactosemia. Rev. mex. pediatria. 2021; 88( 4 ): 143-148. Disponible en: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0035-00522021000400143&lng=es.Epub 23-mayo-2022](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0035-00522021000400143&lng=es.Epub 23-mayo-2022). <https://doi.org/10.35366/102778>.
  15. Sucoio M., Saachettini R., Alejandro R., Parenti G., Rouppolo M. Galactosemia: bioquímica, genética molecular, detección, detección y tratamiento en recién nacidos. 2022. Rev. 11;12(7):968. doi: 10.3390/biom12070968. PMID: 35883524; PMCID: PMC9313126. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2218-273X/12/7/968>
  16. Pedragoza V., Berrocal A., Sánchez G., Candala D., Pérez N., Escalante M. Galactosemia: Revisión bibliográfica. 202. Rev RSI. Disponible en: <https://revistasanitariadeinvestigacion.com/galactosemia-revision-bibliografica/>
  17. Rokaitė R., Traberg R., Dzenkaites M., Kucinskiene R., Labanauskas. Dos casos lituanos de Galactosemia Clásica con revisión de la literatura: una nueva mutación del gen GALT identificada. 2020. Rev. MDPI, 56(11). Disponible en: <https://www.mdpi.com/1648-9144/56/11/559>
  18. Haskovic M., Coelho A., Bierau J., Vanoevelen J., Steinbusch L., Zimmermann L., Villamor E., Berry G., Rubio E. Fisiopatología y dianas para el tratamiento de la galactosemia hereditaria: una revisión sistemática de los modelos animales y celulares. 2019. Rev JIMD SSIEM, 43: 392-408. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jimd.12202>
  19. De Lucca M., Barba-Guzmán C., Cobo-Sevilla V., Latta M. Fenilcetonuria de diagnóstico tardío y mutaciones asociadas en una familia ecuatoriana. Invest. clín. [citado 30 de mayo 2017],

- 2017; 58 (3): 274-283. Disponible en: [http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0535-51332017000300006&lng=es](http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0535-51332017000300006&lng=es)
20. López L., Guillén S., Vela M. Fórmulas metabólicas disponibles en México para pacientes con fenilcetonuria. [citado 30 de enero 2023], 78(6): 612-620. Rev. Bol Med Hosp Infant Mex. Disponible en: [https://www.bmhim.com/files/bmhim\\_21\\_78\\_6\\_612-620.pdf](https://www.bmhim.com/files/bmhim_21_78_6_612-620.pdf)
21. Campistol J. Fenilcetonuria y diagnóstico precoz. Bases fisiopatológicas del daño neuronal y opciones terapéuticas. 2019. [citado 30 de enero 2023], Rev. Medicina Buenos Aires, 79: 2-5. Disponible en: <https://www.medicinabuenosaires.com/revistas/vol79-19/s3/s3-Plana.pdf>