

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO

Caracterización clínica y epidemiológica de pacientes menores de 15 años, con prueba positiva en papel filtro para déficit de: galactocinasa, galactosa 1-fosfato-uridiltransferasa, acilcarnitinas, 17-hidroxipregesterona y aminoacidopatías, atendidos en las Obras Sociales del Santo Hermano Pedro.

agosto – septiembre del 2010

Tesis

Presentada a la Honorable Junta Directiva
de la Facultad de Ciencias Médicas de la
Universidad de San Carlos de Guatemala

Por

Vera Lucía Morales López

Médico y Cirujano

Guatemala, octubre de 2010

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**

ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO

Caracterización clínica y epidemiológica de pacientes menores de 15 años, con prueba positiva en papel filtro para déficit de: galactocinasa, galactosa 1-fosfato-uridiltransferasa, acilcarnitinas, 17-hidroxipregesterona y aminoacidopatías, atendidos en las Obras Sociales del Santo Hermano Pedro.

agosto – septiembre del 2010

Vera Lucía Morales López

Médico y Cirujano

Guatemala, octubre de 2010

El infrascrito Decano de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala hace constar que:

La estudiante:

Vera Lucia Morales López 200116901

Ha cumplido con los requisitos solicitados por esta Facultad, previo a optar al Título de Médicos y Cirujanos, en el grado de Licenciatura, y habiendo presentado el trabajo de graduación titulado:

"ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO"

Caracterización clínica y epidemiológica de pacientes neurológicos menores de 15 años, con prueba positiva en papel filtro para déficit de: galactocinasa, galactosa 1-fosfato-uridiltransferasa, acilcarnitinas, 17-hidroxipregesterona y aminoacidopatías, atendidos en las Obras Sociales del Santo Hermano Pedro, Antigua Guatemala, Sacatepéquez

agosto-septiembre 2010

Trabajo asesorado por la Dr. Gabriel de Jesús Silva y revisado por la Dra. Ana Eugenia Palencia, quienes avalan y firman conformes. Por lo anterior, se emite, firma y sella la presente:

ORDEN DE IMPRESIÓN

En la Ciudad de Guatemala, quince de octubre del dos mil diez


DR. JESÚS ARNULFO OLIVA LEAL
DECANO



El infrascrito Coordinador de la Unidad de Trabajos de Graduación de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala, hace constar que:

La estudiante:

Vera Lucia Morales López 200116901

ha presentado el trabajo de graduación titulado:

"ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO"

Caracterización clínica y epidemiológica de pacientes neurológicos menores de 15 años, con prueba positiva en papel filtro para déficit de: galactocinasa, galactosa 1-fosfato-uridiltransferasa, acilcarnitinas, 17-hidroxipregesterona y aminoacidopatías, atendidos en las Obras Sociales del Santo Hermano Pedro, Antigua Guatemala, Sacatepéquez

agosto-septiembre 2010

El cual ha sido **revisado y corregido**, y al establecer que cumple con los requisitos exigidos por esta Unidad, se les autoriza a continuar con los trámites correspondientes para someterse al Examen General Público. Dado en la Ciudad de Guatemala, el quince de octubre del dos mil diez.

"ID Y ENSEÑAD A TODOS"



Dr. Luis de la Roca-Montenegro
Profesor Revisor



Vo.Bo.

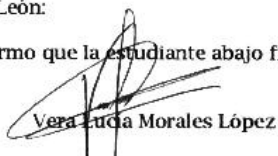
Dr. Edgar Rodolfo de León Barillas
Coordinador

Guatemala, 15 de octubre del 2010

Doctor
Edgar Rodolfo de León Barillas
Unidad de Trabajos de Graduación
Facultad de Ciencias Médicas
Universidad de San Carlos de Guatemala
Presente

Dr. de León:

Le informo que la estudiante abajo firmante,


Vera Lucía Morales López

Presentó el informe final del Trabajo de Graduación titulado:

"ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO"

Caracterización clínica y epidemiológica de pacientes neurológicos menores de 15 años, con prueba positiva en papel filtro para déficit de: galactocinasa, galactosa 1-fosfato-uridiltransferasa, acilcarnitinas, 17-hidroxipregesterona y aminoacidopatías, atendidos en las Obras Sociales del Santo Hermano Pedro, Antigua Guatemala, Sacatepéquez

agosto-septiembre 2010

Del cual como asesora y revisor nos responsabilizamos por la metodología, confiabilidad y validez de los datos, así como de los resultados obtenidos y de la pertinencia de las conclusiones y recomendaciones propuestas.



Asesor
Firma y sello

Dr. Gabriel de J. Silva *Dr.*
MÉDICO Y CIRUJANO
Colegiado 4018



Revisora
Firma y sello

No. Reg. de personal 20040392

Dra. Ana Eugenia Palencia
Médico y Cirujano
Colegiado No. 5981

ÍNDICE

| | páginas |
|---|---------|
| 1 Introducción | 1 |
| 2 Objetivos | 5 |
| 3 Marco teórico | 7 |
| 3.1 Contextualización del área de estudio | 7 |
| 3.2 Generalidades de los errores innatos | 10 |
| 3.3 Errores innatos del metabolismo | |
| 3.3.1 Definición | 13 |
| 3.3.2 Clasificación | 14 |
| 3.3.3 Diagnóstico de los errores innatos del metabolismo | 16 |
| 3.3.4 Tratamiento de los errores innatos de metabolismo | 19 |
| 3.4 Errores innatos del metabolismo incluidos en la prueba de tamizaje neonatal | 21 |
| 4 Metodología | 37 |
| 4.1 Tipo y diseño de estudio | 37 |
| 4.2 Unidad de análisis | 37 |
| 4.3 Población y muestra | 37 |
| 4.4 Selección de sujetos de estudio | 37 |
| 4.4.1 Criterios de inclusión | 37 |
| 4.4.2 Criterios de exclusión | 37 |
| 4.5 Definición y operacionalización de variables | 38 |
| 4.6 Técnicas, procedimientos e instrumentos de recolección de datos | 39 |
| 4.7 Procesamiento y análisis de los datos | 40 |
| 4.8 Alcances y límites de la investigación | 41 |
| 4.9 Aspectos éticos de la investigación | 41 |
| 5 Resultados | 43 |
| 6 Discusión y análisis de resultados | 47 |
| 7 Conclusiones | 49 |
| 8 Recomendaciones | 51 |
| 9 Aportes | 53 |
| 10 Referencias Bibliográficas | 55 |
| 11 Anexos | 59 |

RESUMEN

Objetivo: caracterización clínica y epidemiológica de pacientes neurológicos menores de 15 años de Obras Sociales del Santo Hermano Pedro, Antigua Guatemala, con prueba de papel filtro positiva para errores innatos del metabolismo por déficit de galactocinasa, déficit de galactosa 1-fosfato-uridil transferasa, déficit de acilcarnitinas, déficit de 17-hidroxiprogesterona y aminoacidopatías, marzo-septiembre 2010. **Metodología:** se estableció la población a estudiar, mediante la recolección de gotas de sangre seca en papel filtro, a 30 pacientes quienes presentan clínica sugestiva de error innato del metabolismo. Las muestras fueron procesadas en el Instituto de Investigación Genética, Hospital de Niños, en Suiza con apoyo y coordinación del Dr. GABRIEL SILVA. Obteniendo una población de 11 pacientes a quienes se les realizó reevaluación clínica y una revisión de expedientes médicos. **Resultados:** De los pacientes neurológicos, menores de 15 años con errores innatos del metabolismo, el 55%, presentó aminoacidopatías; el 27 % presentó: babinski +, flacidez, estrabismo, debilidad muscular y trastornos del movimiento, como síntomas y signos más frecuentes; el 54% es de sexo masculino, el 36% tiene entre 11 a 15 años; y el 36% pertenece a la región suroccidental (región VI) del país y el 100% presentó retraso psicomotor. **Conclusiones:** Los pacientes neurológicos, menores de 15 años, de OSSHP presentan: aminoacidopatías, como el error innato del metabolismo más frecuente; babinski +, flacidez, estrabismo, debilidad muscular y trastornos del movimiento, como síntomas y signos más frecuentes; son de sexo masculino, tienen entre 11 a 15 años; pertenecen a la región suroccidental (región VI) del país y todos presentan retraso psicomotor.

Palabras clave: errores innatos del metabolismo, pacientes neurológicos.

1. INTRODUCCIÓN

Actualmente son muchas las definiciones de los errores innatos del metabolismo, además de la variedad de sinónimos encontrados. (El Dr. Gabriel Silva, Clínica de genética de Obras Sociales del Santo Hermano Pedro (OSSHP) (comunicación personal 14 de julio 2010) ha señalado que “Las Enfermedades Metabólicas (EM) o errores innatos del metabolismo (EIM), son enfermedades genéticas o enfermedades congénitas basadas en alteración de un gen que codifica una enzima para la síntesis o metabolismo de una proteína”)

Se inicia el diagnóstico de los EIM con la prueba del Dr. Roberth Guthrie, realizada en pacientes con retraso mental y convulsiones, estableciéndose la presencia de fenilcetonuria en los mismos. Desde entonces se implementó la realización de estas pruebas como parte de la prevención de retraso mental, además de considerarse dentro de los exámenes de rutina y tamizaje neonatal; en países como: España, Estados Unidos, México entre otros. Su incidencia individual es baja, pero con los crecientes adelantos de técnicas bioquímicas diagnósticas continúa la descripción de nuevas enfermedades (más de 1000 en el momento actual), esto hace que al considerarlas en su conjunto no sean tan infrecuentes, se estima que de 1 por cada 800 - 5000 recién nacidos (según el grupo étnico estudiado), presenten un EIM y cerca del 50% de ellos desarrollan la enfermedad durante el período neonatal. (1)

Los primeros métodos de análisis genéticos, descritos por las enfermedades humanas recopilados por Garrod fueron fundamentales para el conocimiento de enfermedades hereditarias y anomalías congénitas (2). Actualmente para realizar una detección temprana de las EIM, basta con la extracción de una pequeña cantidad de sangre del talón de los neonatos en papel filtro, con lo cual se puede realizar el cribado de varias metabolopatías desde el nacimiento, mejorando la calidad de vida de los pacientes y previniendo discapacidades futuras con el tratamiento precoz (3)

En el 2002 se realizó un estudio, en la Habana Cuba, en el cual se describe el uso de la técnica de determinación simultánea de varios errores innatos del metabolismo, por medio de recolección de gotas de sangre en papel filtro, con un margen de error mínimo y ahorro significativo de recursos.(6)

Este método se realiza actualmente de rutina en muchos de los países en desarrollo. En 1986 cuando se inicia el programa de tamizaje neonatal en Chile, se encontró que el diagnóstico de la fenilcetonuria se daba hasta los 3 años de edad, cuando el retraso mental ya era avanzado.(7)

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el informe de estadísticas sanitarias mundiales 2010, indica que para el 2008 el 4% de muertes antes de los 5 años de edad, se debía a anomalías congénitas y de éste, el 16% corresponde para América latina. Según este informe, en Guatemala el 5% de las causas de mortalidad general corresponde a anomalías congénitas. (4)

El Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF), en las estadísticas de mortalidad de los recién nacidos mencionan que el 7% corresponde a anomalías congénitas. (5) Dentro de estos porcentajes no se establece específicamente cual es el porcentaje que corresponde a EIM, ya que estas patologías se consideran como entidades o enfermedades raras congénitas y de baja prevalencia. En la literatura se menciona que los errores innatos del metabolismo son condiciones relativamente raras; como grupo, representan un conjunto amplio y diverso de enfermedades que son causa significativa de morbilidad y mortalidad. A nivel mundial, a menudo se cita una incidencia acumulada que varía entre 1 en 1,500 y 1 de cada 5,000 nacidos vivos. En el 2006 se realizó un estudio retrospectivo sobre una población étnicamente diversa en el Reino Unido, donde la prevalencia de trastornos metabólicos hereditarios era 1 de cada 784, nacidos vivos. (2) En España se describe una prevalencia de fenilcetonuria de 1 de 1,700 nacidos vivos, considerándose como una enfermedad rara o de baja prevalencia, además de discapacitante crónica (3).

La frecuencia a nivel mundial de la tirosinemia se establece según el tipo de la misma, en donde sólo se encuentran datos de la Tirosinemia tipo I, con una incidencia mundial de 1: 120,000 habitantes, siendo significativamente mayor en la zona de Saguenay-Lac-St.-Jean de Québec, Canadá, donde la frecuencia es de 1: 1,846 recién nacidos, y algo característico que es de importancia resaltar, en esta área, es que de cada 1 de 22 personas, es portador de la mutación de gen. En Chile se detectan dos casos de tirosinemia tipo I en el año 2002, uno de ellos diagnosticado con las pruebas de tamizaje neonatal, siendo tratados ambos casos con un inhibidor de la degradación de la tirosina

a nivel de la 4 hidroxifenilpiruvato dioxigenasa, con el 2 - (2-nitro-4-trifluoromethylbenzoyl)- 1,3 -cyclohexanedione (NTBC)(8).

En México se estudiaron 442 pacientes de los cuales en la primeras pruebas realizadas el 3.6 % dió positivo, para errores innatos del metabolismo, luego se repitieron de nuevo las mismas pruebas con las que se estableció que de este 3.6%, el 0.6% resultó de nuevo; positivo. (9).

Como sucede en varios países como Guatemala, estas patologías no se identifican tempranamente, ya que hasta en los últimos años se ha tratado de implementar un sistema de cribado para enfermedades metabólicas congénitas únicamente disponible en hospitales de tercer nivel en la ciudad capital, dejando un gran número de individuos sin estudio. En las Obras Sociales del Santo Hermano Pedro (el Dr Gabriel Silva, clínica de Genética, (comunicación personal 14 julio 2010), indica que en un estudio que se encuentra en fase de informe final “el primer lugar de errores innatos del metabolismo lo ocupa las anomalías en las Acilcarnitinas; en segundo lugar, las anomalías del ciclo de la urea; en tercer lugar, acidemias orgánicas y por último defectos en los aminoácidos”). En el 2006 en la Facultad de Farmacia, Universidad de San Carlos de Guatemala, se realizó un trabajo de investigación en el que se estableció la incidencia de enfermedades metabólicas como fenilcetonuria, galactosemia e hipotiroidismo congénito, donde se obtuvo una incidencia de 1.11%, 4.44% y 0% respectivamente(10)

Algunos trastornos metabólicos producen cambios agudos en el comportamiento o en la función del cerebro anterior, mientras que otros dan lugar a características clínicas específicas, tales como abombamiento frontal (por ejemplo, las mucopolisacaridosis) o lesiones cutáneas específicas (por ejemplo, la enfermedad de Fabry , enfermedad de Refsum, ataxia telangiectasia). Tales características se observan en su mayoría en pacientes con patologías neurológicas específicamente, así mismo el deterioro psíquico consiguiente se evidencia tardíamente conforme el individuo crece (2).

Un caso reportado en la revista americana de neuroradiología, de un paciente de 6 meses, mostraba deterioro psicomotriz progresivo, presencia de cataratas, hepatomegalia y presencia de áreas hipoatenuación en sustancia blanca en la tomografía cerebral. Se confirmó el diagnóstico de Galactosemia por medio de

espectrometría con resonancia magnética (11). Es conveniente señalar la importancia que tiene el diagnóstico precoz de cualquier error innato del metabolismo, ya que estas son patologías que de no ser detectadas a tiempo, se traducen en grandes complicaciones como retardo mental severo, con lo que se convierte en esencial la realización de las pruebas de tamizaje metabólico a todos los neonatos.

Se estableció la población a estudiar, mediante la recolección de gotas de sangre seca en papel filtro, a 30 pacientes quienes presentan clínica sugestiva de error innato del metabolismo. Las muestras fueron procesadas en el Instituto de Investigación Genética, Hospital de Niños, en Suiza con apoyo y coordinación del Dr. GABRIEL SILVA.

De los pacientes neurológicos, menores de 15 años con errores innatos del metabolismo, el 55%, presentó aminoacidopatías; el 27 % presentó: babinski +, flacidez, estrabismo, debilidad muscular y trastornos del movimiento, como síntomas y signos más frecuentes; el 54% es de sexo masculino, el 36% tiene entre 11 a 15 años; y el 36% pertenece a la región suroccidental (región VI) del país y el 100% presentó retraso psicomotor.

Los pacientes neurológicos, menores de 15 años, de OSSHP presentan: aminoacidopatías, como el error innato del metabolismo más frecuente; babinski +, flacidez, estrabismo, debilidad muscular y trastornos del movimiento, como síntomas y signos más frecuentes; son de sexo masculino, tienen entre 11 a 15 años, pertenecen a la región suroccidental (región VI) del país y todos presentan retraso psicomotor.

2. OBJETIVOS

2.1 General

Caracterizar clínica y epidemiológicamente a pacientes neurológicos, menores de 15 años de las Obras Sociales del Santo Hermano Pedro, Antigua Guatemala, con prueba en papel filtro positiva para errores innatos del metabolismo por déficit de galactocinasa, déficit de galactosa-I-fosfato uridil transferasa, aminoacidopatías, déficit de acilcarnitinas y déficit de la 17- hidroxiprogesterona, mayo- septiembre 2010

2.2 Específicos

- 2.2.1 Indicar que tipos de errores innatos del metabolismo, se encontraron según la prueba en papel filtro y espectometría de masas en tándem, en los pacientes neurológicos de OSSHP.
- 2.2.2 Describir las características clínicas de los pacientes con prueba en papel filtro positiva para algún error innato del metabolismo según signos y síntomas más comunes.
- 2.2.3 Describir las características epidemiológicas de los pacientes según sexo, edad y área geográfica de procedencia
- 2.2.4 Describir los diagnósticos neurológicos más frecuentes en los pacientes con prueba positiva para errores innatos del metabolismo.

3. MARCO TEÓRICO

3.1 Contextualización del área de estudio

3.1.1 Datos monográficos, Departamento de Sacatepéquez

El Departamento de Sacatepéquez está situado en la región Central de Guatemala. Limita al Norte, con el departamento de Chimaltenango; al Sur, con el departamento de Escuintla; al Este, con el departamento de Guatemala; y al Oeste, con el departamento de Chimaltenango. Su principal vía de comunicación terrestre es la Carretera Interamericana CA-1; a la altura de San Lucas Sacatepéquez, se desvía para llegar a la Antigua Guatemala, para luego pasar por el municipio de Parramos y entroncar de nuevo con la Carretera Interamericana en Chimaltenango.

La cabecera departamental es Antigua Guatemala, se encuentra a 54 kilómetros de la ciudad capital de Guatemala. Pertenece a la región central del país, con una superficie total de 464 km², con clima templado y una población total de 248,019 habitantes, cuenta con 16 municipios que son: Antigua Guatemala, Alotenango, Ciudad Vieja, Jocotenango, Magdalena Milpas Altas, Pastores, San Antonio Aguas Calientes, San Bartolomé Milpas Altas, San Lucas Sacatepéquez, San Miguel Dueñas, Santa Catarina Barahona, Santa Lucía Milpas Altas, Santa María de Jesús, Santiago Sacatepéquez, Santo Domingo Xenacoj y Sumpango(12)

La Antigua Guatemala fue fundada como ciudad en 1543, convirtiéndose en una de las más importantes del continente, políticamente se constituyó como la Capital del Reino, el cual comprendía Mesoamérica, lo que hoy es Chiapas y Soconusco (ahora pertenecientes a México), Guatemala, El Salvador, Honduras, Nicaragua y Costa Rica.

Los terremotos de Santa Marta causaron daños graves a sus edificaciones el 12 de febrero de 1689. El 29 de julio de 1773 un nuevo sismo destruyó la ciudad y, finalmente, se emitió la orden de trasladar la capital al Valle de la Ermita, pese al descontento de los habitantes. En 1775 la Corona aprobó el traslado y comenzó a llamarse “La Antigua Guatemala”.

Sin embargo, pese al traslado de miles de personas hacia la nueva capital, los habitantes que permanecieron en la antigua ciudad se dieron poco a poco a la tarea de recuperar la belleza de las edificaciones, las cuales anteriormente habían sido estandarte de la arquitectura local.

Luego de que a lo largo de los años se continuaron las tareas de mantenimiento, y con gran agrado de los ahora llamados “antigüños”, La Antigua Guatemala es declarada Monumento Nacional el 30 de marzo de 1944. Veintiún años más tarde, en julio de 1965 fue declarada Ciudad Monumento de América por la VIII Asamblea General del Instituto Panamericano de Geografía e Historia.

En noviembre de 1979 la Ciudad Colonial es declarada Patrimonio Mundial, Cultural y Natural de la Organización de las Naciones Unidas para la educación y Cultura (UNESCO), convirtiéndose ante los ojos del mundo en un reconocido tesoro de la humanidad. (12)

3.1.2 Servicios de Salud

Según el ministerio de salud el departamento cuenta con las siguientes áreas de salud:

- Centro de Salud en Antigua Guatemala
- Centro de Salud en Santiago Sacatepéquez
- Centro de Salud en San Juan Alotenango
- Centro de Salud en Ciudad Vieja
- Hospital Nacional "Pedro de Bethancourt"
- Hogar de Ancianos "Fray Rodrigo de la Cruz"

Así mismo, en Antigua Guatemala se encuentra Familias de Esperanza, una de las organizaciones no gubernamentales, que trabaja con familias de escasos recursos del departamento, brindando educación y salud. También las Obras Sociales Del Santo Hermano Pedro, brindan atención en salud a personas de diferentes partes de la región y del país. (12)

Las Obras Sociales del Santo Hermano Pedro (OSSHP), es una institución de beneficencia que ofrece servicios en salud para personas de escasos recursos, provenientes de diferentes partes del país. Las OSSHP se fundó luego del terremoto de 1973, que destruyó parcialmente, lo que era antes el hospital nacional "Pedro de Bethancourt". Por iniciativa de los frailes franciscanos se inicia la reconstrucción del hospital, pero no como hospital nacional, si no que se instituye como un proyecto de atención a pacientes con discapacidades especiales, ancianos y niños con síndrome de Dawn. Al inicio se le llamó obras sociales de Fray Guillermo, en honor al fraile franciscano que, tomando como ejemplo al Santo Hermano Pedro realizó, dió techo y comida a las personas y enfermos necesitados. Por esta razón el nombre de la institución cambió a "Obras Sociales del Santo Hermano Pedro". A medida que pasaron los años y con el esfuerzo de los frailes franciscanos y benefactores, el hospital se dio a conocer como una institución para las necesidades de los más pobres, y actualmente no sólo brinda albergue a pacientes especiales, sino que también inicia atención médica por medio de consulta externa con especialidades y subespecialidades. (13)

A continuación se menciona los servicios en salud con los que cuenta las Obras Sociales del Santo Hermano Pedro: Medicina general, Pediatría, Ginecología, Cirugía, Urología, Genética, Ortopedia, Nutrición, Fisioterapia, Dermatología, Laboratorio, Rayos x, Ultrasonido, Endoscopia y Psicología; también brinda techo a 200 pacientes aproximadamente, que se encuentran alojados en 9 salas de encamamiento, donde permanecen internos con discapacidades diferentes, como niños, adolescentes y adultos con déficit psicomotriz, con parálisis cerebral, epilepsia, anomalías dismorfogenéticas, retraso psicomotor y trastornos psiquiátricos; y ancianos con diversidad de patologías degenerativas, constituyéndose como un hospital que alberga a pacientes crónicos estables. Más de la mitad de estos pacientes se encuentran abandonados sin familiares que brinden algún tipo de ayuda económica a la institución, por lo que los gastos de manutención de estos pacientes, son posibles gracias a donaciones de diferentes personas e instituciones.

Se describe de manera breve cada una de las salas que conforman este hospital:

- Proyecto de recuperación nutricional: en esta sala se atienden a niños menores de 7 años, que sean referidos por otras entidades o que sean evaluados en consulta externa, y se encuentren con desnutrición. Los pacientes ingresados cuentan con atención médica pediátrica, nutricionista, fisioterapia y psicológica.
- Sala Santa María Niña: se divide en dos salas Anibal Choc y Belén. En la primera sala, se encuentran 42 niños de 5 a 15 años. En la segunda sala se encuentran 28 pacientes de 12 a 32 años.
- Mente sana de niñas: pacientes de sexo femenino de 15 a 30 años.
- Mente sana de hombres: aquí se encuentran pacientes de sexo masculino de 12 a 34 años.
- Sala San Francisco: en esta sala se encuentran 31 pacientes de sexo femenino de 18 a 76 años.
- Sala Febres Cordero: sala donde permanecen 28 pacientes de sexo masculino de 20 a 60 años.
- Sala Anciano Ciego: pacientes de la tercera edad, sexo masculino aproximadamente 31 pacientes.
- Sala Naty: pacientes de sexo femenino de la tercera edad aproximadamente 30 pacientes.

Además de estas salas de encamamiento se cuenta con 5 quirófanos y 3 salas generales de atención a post operados. La atención quirúrgica es brindada durante el transcurso del año por equipos de médicos extranjeros de EE.UU, Canadá y España que durante todo el año se organizan en jornadas quirúrgicas para realizar cirugías de ginecología, urología, ortopedia, cirugía pediátrica, oftalmología, otorrinolaringología, cirugía plástica y cirugía general. (13)

3.2 Generalidades de los errores innatos del metabolismo

Desde ya hace más de un siglo que los errores innatos del metabolismo, se han estudiado ayudando a dilucidar gran número de casos sin un diagnóstico acertado. Hace ya más de 150 años que Garrod en su libro "Errores Innatos del Metabolismo" expone

los primeros descubrimientos en esta área. Así mismo para los años de 1960 se identifican los defectos que conducen a la acumulación de metabolitos, que se acumulan en los tejidos, sangre y tejidos neuronales. La identificación de los metabolitos que se acumularon en una enfermedad, hizo posible la identificación de la enzima cuya actividad era deficiente. No se identificó de manera directa la estructura proteínica, sin embargo se identifica indirectamente, por medio de la demostración de alteraciones en las propiedades cinéticas de las enzimas de los pacientes o en la tasa en que la enzima alterada cambia sus propiedades catalíticas. Con lo anterior dos o tres décadas después se establece los errores en la glucólisis y el ciclo de Krebs. Para 1980 ya habían cambiado las técnicas bioquímicas y enzimáticas para la identificación de mutaciones genéticas, esto se hizo posible por la utilización de fragmentos de ADN, que permitían la vinculación del mapeo y la secuenciación de genes patológicos. Esto hizo posible el conocimiento de muchos genes responsables de enfermedades neurológicas (2).

En 1986 cuando inicia el programa de tamizaje neonatal en Chile, se encontró que el diagnóstico de la fenilcetonuria se daba hasta los 3 años de edad, cuando el retraso mental ya era avanzado (8). En el 2002 se realizó un estudio analítico en el laboratorio de pesquizaje neonatal de inmunoensayo, en la Habana Cuba, en el cual describe el uso de la técnica de determinación simultánea de varios errores innatos del metabolismo, por medio de recolección de gotas de sangre en papel filtro y luego analizada por espectrometría de masas de tándem, con un margen de error mínimo y ahorro significativo de recursos (6). Este método se realiza actualmente de rutina en muchos de los países en desarrollo.

Aunque individualmente los errores innatos del metabolismo son condiciones relativamente raras; como grupo, representan un conjunto amplio y diverso de enfermedades que son causa significativa de morbilidad y mortalidad a nivel mundial. A pesar de informes en la literatura a menudo citan una incidencia acumulada que varía entre 1 en 1500 y 1 de cada 5000 nacidos vivos. En el año 2006 un estudio retrospectivo en el Reino Unido reveló que se subestima el número real, se estableció que más de la mitad de los pacientes con errores congénitos del metabolismo de debut neonatal habían fallecido a los 24 meses de vida; y de estos pacientes los síntomas neurológicos más comunes en este periodo fueron la hipotonía (60%), afectación del sensorio (35%) y convulsiones rebeldes (23%). (2)

La frecuencia a nivel mundial de la tirosinemia no se establece con exactitud. Según el tipo, se encuentran datos de la Tirosinemia tipo I donde la incidencia mundial es de 1: 120 000 habitantes, siendo significativamente mayor en Québec, Canadá, donde se encuentra la mayor frecuencia de 1: 1 846 recién nacidos, siendo además en esta área, 1 de cada 22 personas, portador de la mutación. En Chile se detectan dos casos de tirosinemia tipo I, en el año 2002 uno de ellos diagnosticado con las pruebas de tamizaje neonatal (8).

En México se realizó un estudio en donde se tomaron pacientes con anomalías congénitas distintas y retraso mental, de 0 a 16 años, y se les realiza tres tipos de pruebas en orina: 1) prueba de Benedict, 2) reacción de cloruro férrico 3) reacción de 2.4 dinitrofenilhidracina, que identifican la presencia de errores innatos del metabolismo de aminoácidos y carbohidratos. Se estudiaron 442 pacientes de los cuales en la primeras pruebas realizadas el 3.6 % dieron positivo para errores innatos del metabolismo, en las segundas pruebas reconfirmatorias se estableció que de este 3.6%,0.6% resultaron positivos de nuevo (9)

En Guatemala según (el Dr Gabriel Silva, clínica de Genética, OSSHP (comunicación personal 14 julio 2010) indica que en un estudio que se encuentra en fase de informe final “se han realizado la toma de 275 muestras de sangre en papel filtro, durante los años 2002 al 2010, en pacientes de los departamentos de Sacatepéquez, Ciudad Capital y Quetzaltenango, donde en el 21% de los pacientes se detectó algún error innato del metabolismo, esperando confirmación y su posterior estudio específico, encontrándose en el primer lugar de frecuencia, anormalidades en las Acilcarnitinas, en segundo lugar anormalidades del ciclo de la urea, tercer lugar acidemias orgánicas y por último defectos en los aminoácidos”)

El diagnóstico oportuno de los EIM, para reducir la morbimortalidad y prevenir la presencia de retraso mental, es de suma importancia. La mayoría de los países desarrollados lleva a cabo programas de tamizaje neonatal. El tamiz en el recién nacido se inició en 1960 en Estados Unidos, con la utilización de gotas de sangre seca en papel filtro para la detección de fenilcetonuria, mediante la prueba de inhibición bacteriana de Guthrie; a partir de entonces ha sido posible reconocer algunos trastornos del

metabolismo de aminoácidos como la enfermedad de orina con olor a jarabe de arce, la hipermetioninemia y la tirosinemia(14)

En Guatemala se realizó en el año 2006, un estudio donde se determinó el número de casos de fenilcetonuria, galactosemia e hipotiroidismo congénito (usando el método inmunoenzimático colorimétrico de punto final para los dos primeros y radioinmunoanálisis para el tercero) presentando una muestra de 90 pacientes, las frecuencias obtenidas para cada patología 1.11% de fenilcetonuria, 4.44% de hipotiroidismo y 0% de galactosemia. (10)

Los errores innatos del metabolismo han sido estudiados también en pacientes lactantes postmortem, donde varios de ellos se les diagnosticó erróneamente como muerte súbita, sin embargo por medio de análisis de líquido y tejido de la vesícula biliar e hígado se llegó al diagnóstico exacto de trastornos en la oxidación de ácidos grasos, este tipo de análisis en los lactantes postmortem es un gran adelanto en cuanto al nivel de prevención, de los errores innatos del metabolismo ya que con los resultados obtenidos, el consejo genético para las familias afectadas es básico. (15)

Un paso importante en los últimos años ha sido la aplicación de la espectrometría de masas en tándem (MS-MS), al análisis sistemático de la muestra de sangre seca recogida en la tarjeta de Guthrie, para valorar acilcarnitinas y aminoácidos. Este adelanto permite la detección de la mayor parte de las aminoacidopatías, de las acidurias orgánicas y de los defectos de la oxidación de los ácidos grasos. Es una técnica muy sensible y específica, con pocos resultados falsos positivos. (7)

3.3 Errores innatos del metabolismo

3.3.1 Definición de errores innatos del metabolismo

Los errores innatos del metabolismo (EIM), o también llamados errores congénitos del metabolismo, son por definición defectos en la actividad de proteínas, carbohidratos y grasas que ejercen funciones irremplazables en el metabolismo celular. El origen primario de esos defectos es el daño en los genes que codifican para dichos compuestos. La mayoría de los EIM son heredados en forma autosómica recesiva,

ambos padres son portadores de la enfermedad pero por lo general son asintomáticos. La frecuencia de estas enfermedades individualmente es rara pero en conjunto afectan acerca del 1% de los recién nacidos. (5)

Los errores innatos del metabolismo son un grupo muy amplio de enfermedades (se conocen más de 500) con una prevalencia global de 1/600 recién nacidos vivos, la mayoría de ellas no debutan en el periodo neonatal. (3)

3.3.2 Clasificación de errores innatos del metabolismo

Según un artículo publicado en el boletín de pediatría de la Universidad de Valencia, España, se establece que los errores innatos del metabolismo se pueden dividir en 3 grupos, según el resultado fisiopatológico consecuente de la alteración proteínica en una vía metabólica:

- Por acúmulo del sustrato,
- Por una activación de rutas metabólicas alternativas con producción de metabolitos tóxicos.
- Por déficit del producto(3)

En base a estos acontecimientos fisiopatológicos, se pueden clasificar estas enfermedades en tres grupos. (tabla 1, anexo 1)

En el primer grupo EIM, se producen defectos en la síntesis o el catabolismo de moléculas complejas, y forman parte de él las enfermedades lisosomales, peroxisomales y las enfermedades de transporte y procesamiento intracelular. Se caracterizan por presentar una clínica progresiva y permanente, que no depende de la dieta ni de la existencia de procesos intercurrentes. Son las enfermedades “por depósito” y afectan principalmente a hígado, bazo, riñón, SNC, músculo esquelético y miocárdico. (3)

En el Segundo grupo de EIM, se produce acúmulo de sustancias tóxicas, caracterizándose por presentar una sintomatología de tipo intoxicación aguda (vómitos, fallo hepático, convulsiones, coma) y progresiva (retraso psicomotor progresivo, miocardiopatía). Se produce una afectación principalmente hepática, muscular y neurológica (la más importante) de debut en el neonato, lactante o escolar tras un

período libre de síntomas. Pertenecen a este grupo las aminoacidopatías, las acidurias orgánicas, los trastornos del ciclo de la urea y la intolerancia a azúcares. (3)

En el tercer grupo se incluyen las metabopatías por déficit energético, como las glucogenosis, defectos de la gluconeogénesis, acidemias lácticas congénitas, trastornos de la oxidación de los ácidos grasos y las enfermedades de la cadena respiratoria mitocondrial. Suelen presentar una afectación multiorgánica en forma de crisis con hipotonía, miopatía, fallo cardíaco y hepático, generalmente en relación con factores desencadenantes como infecciones, ayuno, intervenciones quirúrgicas u otras situaciones estresantes.(3)

La mayoría de los errores innatos del metabolismo que causan síntomas en los primeros días de vida, presentan variantes más leves con un inicio insidioso, estas formas pueden escapar a la detección, en el período neonatal y el diagnóstico puede retrasarse durante meses o incluso años (3). Las primeras manifestaciones clínicas en niños, con estas formas son comúnmente no específicas y puede ser atribuida a insultos perinatales no identificados. Las manifestaciones clínicas tales como retraso mental, déficit motor, la regresión del desarrollo, convulsiones, miopatía, vómitos recurrentes, coma hepático, la disfunción y la miocardiopatía son las conclusiones más constantes en los niños mayores. Se puede observar también un patrón episódico o intermitente con episodios de manifestaciones clínicas agudas. Los episodios suelen ser desencadenados por estrés o insultos catabólicos inespecíficos donde el niño puede morir en uno de estos ataques agudos. Un error innato del metabolismo debe considerarse en cualquier niño con una o más de las siguientes manifestaciones:

- Retraso mental inexplicable, retraso del desarrollo o convulsiones
- Olor inusual, especialmente durante una enfermedad aguda.
- Episodios intermitentes de vómitos inexplicables, acidosis, deterioro mental o estado comatoso
- Hepatomegalia
- Cálculos renales
- Debilidad muscular o cardiomiopatía(3)

En la presente investigación, se realizó la determinación de los errores innatos que presentan como resultado, acumulación de sustancias tóxicas (déficit de galactocinasa, déficit de galactosa-1-fosfato uridil transferasa, déficit de acilcarnitinas, déficit de la 17-hidroxiprogesterona y aminoacidopatías) que se detallan más adelante, describiendo de manera sencilla la etiología, manifestaciones clínicas y tratamiento según sea el caso.

3.3.3 Diagnóstico de los errores innatos del metabolismo

Generalmente los errores innatos del metabolismo se diagnostican por los diferentes programas de tamizaje neonatal, implementados en varios países desarrollados.

Para poder diagnosticar una enfermedad metabólica en el período neonatal se puede tomar en cuenta los siguientes elementos antecedentes obstétricos familiares, cribado neonatal, sintomatología de alerta, estudios genéticos específicos. (16)

- Antecedentes obstétrico-familiares:

Investigar la historia familiar es de suma importancia, pues los EIM son generalmente de herencia autosómica recesiva. Además también se indagará sobre muertes inexplicadas, sobre todo en hermanos y primogénitos.

Se ha demostrado que por ejemplo las madres con un feto afectado por un defecto de la α -oxidación de los ácidos grasos, fundamentalmente la LCHAD (deficiencia de hidroxiacilCoA deshidrogenasa de cadena larga) o la CPT2 (deficiencia de carnitín palmitoiltransferasa 2), corren más riesgo de desarrollar hígado graso agudo y Síndrome de HELLP, por lo que indagar sobre los antecedentes obstétricos es de suma importancia. (16)

- Cribado neonatal

Se dirige a la identificación presintomática de determinados estados genéticos, metabólicos o infecciosos mediante el uso de pruebas que puedan aplicarse a toda la población de recién nacidos. Los programas de cribado están considerados como una actividad esencial en el contexto de las actuaciones

preventivas en Salud Pública, cuyo objetivo es la identificación temprana y el tratamiento de los individuos afectados, de forma que la intervención médica a tiempo evite el daño neurológico y reduzca la morbilidad, mortalidad y las posibles discapacidades asociadas a dichas enfermedades. El origen de los PCN se localiza en Estados Unidos, cuando Guthrie, en los años sesenta del siglo pasado, puso en marcha un procedimiento analítico para la medición de la fenilalanina en el que utilizó como muestra biológica sangre capilar obtenida del talón del recién nacido e impregnada en papel filtro. (16)

Un paso importante en los últimos años ha sido la aplicación de la espectrometría de masas en tándem (MS-MS) al análisis sistemático de la muestra de sangre seca recogida en la tarjeta de papel filtro para valorar metabolopatías o errores innatos del metabolismo. Este adelanto permite la detección de la mayor parte de las aminoacidopatías, de las acidurias orgánicas y de los defectos de la oxidación de los ácidos grasos. Es una técnica muy sensible y específica, con pocos resultados falsos positivo, que se ha incorporado como parte de los programas de cribado neonatal.(17)

- Espectrometría de masas en tándem

La espectrometría de masas tándem (MS/MS) es posiblemente el avance más significativo en tamiz de recién nacidos de los últimos 30 años. Un espectrómetro de masas tándem es un instrumento especializado que detecta moléculas midiendo su peso (masa). Los espectrómetros de masas miden el peso electrónicamente y presentan los resultados en la forma de espectro de masas. Un espectro de masas es una gráfica que muestra cada molécula específica por peso y cantidad de moléculas presentes.

Una sencilla muestra de un recién nacido contiene miles de moléculas que van desde moléculas pequeñas tales como sales hasta proteínas grandes como lo es la hemoglobina. Cuando se agrega alcohol a la mancha de sangre seca, se extraen varios cientos de moléculas las cuales pueden ser estudiadas.

Si se estudia directamente la mezcla completa se produce una gráfica compleja y es difícil diferenciar bioquímicamente a las moléculas

importantes de otras menos importantes del mismo peso. Para que la gráfica sea más fácil de analizar, las moléculas importantes deberán ser separadas de todas las demás moléculas. Antes de que existiera la tecnología MS/MS, estas moléculas podían separarse únicamente por métodos físicos (cromatografía de gases y líquidos) que requerían entre 10 y 30 minutos cada uno. Un espectrómetro de masas tándem puede hacer la tarea de una manera exacta en aproximadamente dos minutos. (18)

- Sintomatología de alerta:

Existen formas de presentación más comunes que nos ayudan a orientar el diagnóstico, se pueden observar formas con deterioro neurológico, con afectación hepática, con afectación cardíaca además de otras formas que se mencionaran adelante. (16)

- Deterioro neurológico: podemos identificar 2 patrones de presentación:
 - Lo más común es un cuadro de intoxicación: RN a término sin problemas, que tras unas horas o días sano comienza con succión débil, vómitos, letargia y rápidamente entra en coma con alteraciones del tono muscular y movimientos involuntarios.
 - Otras veces presentan la sintomatología en el período neonatal inmediato con hipotonía generalizada, distrés neurológico progresivo con convulsiones y con posterior retraso psicomotor. Puede haber síndromes dismórficos y malformaciones congénitas, principalmente del sistema nervioso central. También se pueden acompañar de manifestaciones cardíacas, hepáticas, etc.(16)
- Afectación hepática: se distinguen 3 patrones predominantes:
 - Fallo hepático agudo con ictericia, aumento de transaminasas, hipoglucemia, con ascitis y edemas, síndrome hemorrágico.
 - Colestasis.
 - Hepatomegalia.(16)

- Afectación cardíaca: Fundamentalmente:
 - Cardiomiopatía progresiva, trastornos del ritmo, derrame pericárdico.
 - Otras manifestaciones: formas multisistémicas progresivas, síndromes dimórficos, hydrops fetalis no inmune.(16)
- Estudios genéticos específicos

El diagnóstico genético sin ser el punto de partida, puede ser conveniente llegar a él para la catalogación precisa del enfermo, para el diagnóstico prenatal y para la prevención de nuevos casos en la familia.

Las técnicas de amplificación del ADN con PCR, y la secuenciación directa o mediante clonaje permiten detectar nuevas mutaciones o polimorfismos, las distintas formas de expresión y su epidemiología (18)

3.3.4 Tratamiento de los errores innatos del metabolismo

El tratamiento precoz de los EIM va encaminado a evitar, en lo posible, las manifestaciones clínicas y bioquímicas de la enfermedad, y la instauración de secuelas irreversibles, intentando mantener al mismo tiempo un crecimiento y desarrollo satisfactorios en el niño. Todavía hoy el tratamiento plantea grandes problemas, ya que restaurar la normalidad total es aún una ilusión en los EIM (19)

La opción terapéutica a elegir será planteada por una unidad especializada y en cada entidad según los conocimientos y disponibilidades que en la práctica existan. Un ejemplo claro de la eficacia del tratamiento lo tenemos en la fenilcetonuria, entidad con muchos niños tratados que conservan inteligencia normal desde que Bickel comprobó que una dieta baja en fenilalanina en estos pacientes evitaba la deficiencia mental.

En plano teórico y basados en la fisiopatogenia se plantean cuatro niveles de actuación: terapia genética somática, a nivel de la proteína funcional tratamiento dietético y tratamiento sintomático (19)

- Terapia genética somática

Sería realmente la más definitiva. Una copia normal del gen defectuoso introducida mediante un vector, el viral es el más experimentado, en las células somáticas recuperaría la función genética deficiente. Esta técnica, avanzada en su fase experimental, no está aún disponible para el tratamiento efectivo de los pacientes. (19)

- A nivel de la proteína disfuncional

Esto se puede llevar a cabo mediante tres posibilidades:

- La sustitución enzimática

Es aún difícil en la práctica, aunque ya se han realizado algunas experiencias en este sentido, como el uso de glucocerebrosidasa en la enfermedad de Gaucher no neuronopática.

- La suplementación de grandes dosis de vitaminas y coenzimas

Estas actuarían como cofactores, produciendo una inducción del sistema enzimático, es una posibilidad real en algunos EIM vitaminosensibles; un ejemplo sería el aporte de biotina o riovflavina en algunas acidosis lácticas o la tiamina en algunas formas intermedias de jarabe de arce.

- Los trasplantes de hígado y médula ósea

Constituyen una posibilidad de aportar al organismo células con un código genético normal, capaces de sintetizar enzimas competentes, aunque con dificultades no totalmente resueltas en la actualidad.(19)

- Tratamiento dietético a nivel de metabolitos

Es el más factible. En determinados EIM en un plano teórico toda enfermedad metabólica en la que se produce acúmulo de un substrato exógeno es susceptible de ser tratada dietéticamente evitando así la expresión fenotípica del defecto. Esto se lleva a cabo mediante control de ingesta con restricción dietética del substrato que patológicamente se acumula y/o de sus precursores, por administración de los productos deficitarios cuando las manifestaciones de la enfermedad sean por carencia de un metabolito, por la administración de inhibidores metabólicos o la eliminación de los metabolitos tóxicos acumulados por diuresis forzada, quelación o diálisis (19)

- Tratamiento sintomático

A nivel de fenotipo clínico será coadyuvante. El seguimiento sintomatológico del paciente se llevara a cabo mediante los conocimientos y recursos disponibles según sea el caso. (19)

3.4 Errores innatos del metabolismo incluidos en la prueba de tamizaje neonatal

A continuación se realiza una breve descripción de los errores innatos del metabolismo que se incluyen dentro de la prueba de tamizaje que se realizó en el presente estudio, ya que varían según la epidemiología de cada país donde se realizan este tipo de pruebas. (20)

3.4.1 Aminoacidopatías

- Hiperfenilalaninemia

Son un conjunto de enfermedades que se deben a la alteración de la conversión de fenilalanina en tirosina. La fenilcetonuria es la más frecuente e importante y se caracteriza por un aumento de la concentración de fenilalanina en sangre así como también de este compuesto y sus metabolitos en orina junto con un retraso mental.

- Etiología. Las hiperfenilalaninemias se deben a una disminución de la actividad de la enzima fenilalanina hidroxilasa. La fenilalanina y el oxígeno son sustratos de esta enzima y la tetrahidrobiopterina es un cofactor. La tirosina y la dihidrobiopterina (de la cual se vuelve a producir tetrahidrobiopterina a partir de la enzima dihidrobiopterina reductasa) son productos de este sistema catalítico. En la fenilcetonuria clásica (tipo I) la actividad de la fenilalanina hidroxilasa se encuentra casi desaparecida. En cambio en los tipos II y III existen defectos en la enzima dihidrobiopterina reductasa y en los tipos VI y V esta alterado la biosíntesis de dihidrobiopterina, las hiperfenilalaninemias se transmiten de forma autosómica recesiva y afectan a uno de cada 10000 nacidos. (21)

- Manifestaciones clínicas. En el momento del nacimiento no se observa ninguna anomalía. Los niños con fenilcetonuria clásica no se desarrollan adecuadamente y presentan alteración progresiva de la función cerebral, la mayoría requiere el ingreso hospitalario crónico como consecuencia de la hiperactividad y de las convulsiones, completan el cuadro clínico el olor a “ratón” de la piel, la tendencia a la hipopigmentación y el eccema.
- Diagnóstico y tratamiento. El diagnóstico prenatal se realiza por pruebas de DNA que detectan mutaciones específicas en tanto que las concentraciones elevadas de fenilalanina en la sangre se detectan hasta 3 o 4 días después del nacimiento al iniciar la alimentación proteica. Los falsos positivos en los recién nacidos prematuros podrían reflejar la maduración retrasada de las enzimas que catabolizan a la fenilalanina. Una dieta baja en fenilalanina evita el retraso mental de la fenilcetonuria clásica. (21)
- Tirosemia

La tirosina obtenida a partir de las proteínas ingeridas y sintetizado en forma endógena a partir de la fenilalanina, se utiliza para la síntesis de proteínas y es un precursor de la dopamina, la noradrenalina, adrenalina, la melanina y tiroxina. El exceso de tirosina se convierte en dióxido de carbono y agua. Los casos de hipertirosinemia se observa con deficiencia de la tirosina aminotransferasa, 4-hydroxyphenpyruvato oxigenasa (4-HPPD) o la fumaril cetoacetato hidrolasa (FAH). Según la deficiencia enzimática la tirosinemia se divide en:

 - Tirosinemia Tipo I (Tirosinosis, Tirosinemia hereditaria, Tirosinemia - Hepatorrenal)
 - Etiología: causada por la deficiencia de las FAH, una elevación moderada de la tirosina en suero se asocia a una afectación grave de riñón, hígado y nervios periféricos, ocasionado probablemente a la acumulación de los metabolitos de la tirosina especialmente de la

succinilcetona. Tiene una prevalencia de cada 1846 nacidos vivos en Canadá, la prevalencia mundial se estima 1:1000000 a 1.120000. (22)

- Manifestaciones clínicas: casi siempre durante los 2-6 meses de edad, cuando más precoz es la aparición de los síntomas, peor es el pronóstico. La mortalidad en el primer año de vida es el 60% en los lactantes con síntomas en los primeros dos meses de edad, pero disminuye a un 4% en los que presentan síntomas luego de los 6 primeros meses de vida. Una crisis hepática aguda anuncia generalmente el inicio de la enfermedad y su desencadenante es el inicio de una enfermedad intercurrente que produce un estado catabólico. Fiebre irritabilidad, hemorragia, vómitos, hepatomegalia, ictericia, aumento de los niveles de transaminasas en suero e hipoglicemia son frecuentes. Un olor a repollo cocido también pudiese estar presente y puede ser debido al aumento de los metabolitos de metionina. Las crisis hepáticas suelen resolverse espontáneamente sin embargo, puede ocurrir progresión a falla hepática y muerte. Entre las crisis pueden haber diferentes grados de retraso en el crecimiento, hepatomegalia y alteraciones en la coagulación. Con el paso del tiempo aparece cirrosis y carcinoma, aunque es poco frecuente que el carcinoma se presente antes de los dos años de edad. Los episodios de neuropatía periférica aguda se aprecia en un 40% aproximadamente de los niños afectados. Se desencadena por una infección leve. Se manifiesta por dolor en piernas, asociado a hipertonia de cabeza y tronco, vómitos, íleo paralítico y lesiones autoinducidas en lengua y mucosa oral. La debilidad y la parálisis aparecen en aproximadamente 30% del los episodios y pueden conllevar a insuficiencia respiratoria con necesidad de ventilación mecánica. Estas crisis pueden durar de 1 a 7 días. (22)

La afectación renal se manifiesta a un síndrome similar al de Fanconi con acidosis metabólica, hiperfosfaturia, hiposfosfemia y raquitismo resistente a vitamina D. Puede encontrarse nefromegalia y algún grado de nefrocalcinosis, en lactantes también se puede observar miocardiopatía hipertrófica. (22)

- Hallazgos de laboratorio: estos incluyen anemia normocítica y elevaciones de la bilirrubina sérica, transaminasas y alfa-fetoproteína. Un aumento de alfafetoproteína en sangre de cordón umbilical se observa en los bebés afectados e indica daño intrauterino del hígado. También se puede observar niveles bajos de factores de coagulación y elevación moderada de otros aminoácidos especialmente metionina. (22)
 - Diagnóstico: se establece mediante la demostración del aumento de la actividad de la concentración de la succinilacetona en sangre y orina.
 - Tratamiento y pronóstico: dieta baja en fenilalanina y tirosina, puede resultar en una mejoría clínica en algunos pacientes. Sin embargo en los niños más afectados la progresión de la enfermedad no se puede detener sólo con modificaciones dietéticas. La inhibición de la enzima 4-hidroxifenilpiruvato dioxigenasa por 2(nitro-4-trifluorometilbenzol)-1, 3-ciclohexadiona (NTBC) es un tratamiento muy efectivo si se combina restricción dietética de tirosina y fenilalanina. El tratamiento más eficaz en estos pacientes es el trasplante hepático.(22)
- Tirosinemia tipo II (síndrome oculocutáneo):
 - Etiología: trastorno autosómico recesivo se debe a la deficiencia de la enzima tirosina aminotransferasa traduciéndose en hiperqueratosis punteada palmoplantar, úlceras corneales herpetiformes y retraso mental.
 - Manifestaciones clínicas: manifestaciones oculares como lagrimeo excesivo, enrojecimiento, dolor fotofobia, lesiones corneales. Lesiones en cutáneas que generalmente aparecen luego de las manifestaciones oculares y se manifiesta a lo largo de los años, estas incluyen: placas hiperqueratósicas no pruriginosas en las palmas y plantas de los pies, además de yemas de los dedos. EL retraso mental aparece aproximadamente en al menos del 50% de los casos y suele ser de leve a moderado.(22)

- Diagnóstico: se establece mediante el análisis de nivel de tirosina en sangre y se puede confirmarse mediante la medición de tirosina aminotransferasa en hígado.
 - Tratamiento: se basa en la restricción dietética de tirosina y fenilalanina logrando que las lesiones oculocutáneas desaparezcan y si el inicio de la restricción dietética es temprano evita el retraso mental.(22)
- Tiroseemia tipo III
 - Etiología: existe la duda en cuanto sea ocasionada por déficit enzimático de 4-HPPD ocasiona una alteración clínica. La edad de inicio oscila entre 1 a 17 meses de vida.
 - Manifestaciones clínicas: los pacientes pueden presentar retraso en el desarrollo, crisis convulsivas, ataxia intermitente, y comportamiento autodestructivo.
 - Diagnóstico: los programas de detección selectiva neonatal pueden identificar lactantes asintomáticos. Se puede confirmar el diagnóstico por medio de la detección baja de la 4-HPPD la biopsia hepática y o presencia de mutaciones en el respectivo gen que se localiza en el cromosoma 12q24qter.
 - Tratamiento: restricción dietética de tirosina y administración de vitamina C que es el cofactor de la 4-HDDP.(22)

A continuación se mencionaran diferentes variaciones de mutaciones de la enzima 4-HDDP que son formas menos comunes.

- Hawkinsinuria:
 - Etiología: ocasionada por mutación en la enzima 4-HPPD que cataliza una reacción parcial que produce un compuesto intermedio reduce a la forma 4-hidroxiciclihexilacetico (4-HCAA) que reacciona con el glutatión infrecuentemente para formar ácido hawkinsina, de modo que aparece un déficit de glutatión secundario.(22)
 - Manifestaciones clínicas: los pacientes por lo general son asintomáticos antes del destete e inician con síntomas al integrar la ablactación cuando aumenta el consumo proteínico. Los hallazgos

descritos que se pueden observar son acidosis metabólica grave, retraso del desarrollo, hepatomegalia, olor inusual a piscina. El desarrollo mental suele ser normal.

- Diagnóstico: se detectan metabolitos como 4-HCAA, ácido 4-Hidroxifenilpirúvico, 5-oxoprolinay hawkinsina. La concentración de tirosina suele ser normal.
 - Tratamiento: dieta con bajo contenido proteico(leche materna) o dieta con bajo contenido en fenilalanina y tirosina además de dosis altas de vitamina C. Después del primer año de vida no se necesita tratamiento.
- (22)

- Déficit de la tirosina hidroxilasa (parkinsonismo infantil)

- Etiología: Déficit de la tiroxina hidroxilasa que cataliza la formación de L-Dopa a partir de la tirosina. Este síndrome se ha diagnosticado en muy pocos niños con distonía y parkinson.
- Manifestaciones clínicas: movimientos espasmódicos de las extremidades que llevan a la distonía y rigidez, ausencia de expresión facial, ptosis, babeo crisis oculogiras y parkinsonismo, puede iniciar en las primeras etapas de lactancia. En algunos pacientes se puede presentar retraso mental.
- Diagnóstico: se observa niveles bajos de dopamina y su metabolito el ácido homovanílico, además de concentraciones elevadas de prolactina. Se confirma mediante estudios genéticos específicos.
- Tratamiento: se observa mucha mejoría con la administración de L-Dopa sin embargo se han descrito pacientes que no responden al tratamiento.(22)

- Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce

- Etiología: La enfermedad de la orina olor a jarabe de arce (EOJA) se produce por un defecto del complejo enzimático deshidrogenasa de los Δ -cetoácidos, acumulándose los aminoácidos ramificados: valina, isoleucina y leucina (VIL) y de sus metabolitos asociados a neurotoxicidad. Es de herencia autosómica recesiva. A través de los programas de pesquisa

neonatal se ha detectado variabilidad en la incidencia, que va desde 1:290.000 recién nacidos (RN) en la población anglosajona, a 1: 200 RN en la población Menonita de los Estados Unidos, debido a la alta consanguinidad en este grupo étnico. (22)

○ Manifestaciones clínicas:

Desde el punto de vista clínico se clasifica en 5 formas según su presentación:

- Clásica o neonatal: se manifiesta entre el 5º y 10º días de vida en un RN de término, con rechazo de la alimentación, somnolencia y coma. Posteriormente aparece falta de regulación neurovegetativa, distress respiratorio, apnea, bradicardia e hipotermia. Destaca una hipotonía axial con episodios de hipertonía que puede llegar incluso al opistótono, se desarrolla edema cerebral y con fontanela abombada lo que se confunde con una meningitis. Tienen un olor característico a azúcar quemada o jarabe de arce en piel y orina.(22)
- Intermitente: se manifiesta en etapa preescolar o en la adolescencia, con episodios recurrentes desencadenados por infecciones e ingesta alta de proteínas. Los síntomas más importantes son letargia, vómitos, ataxia, deshidratación, cetoacidosis e hipoglicemia.
- Intermedia: presentan anorexia persistente, vómitos crónicos, retardo de crecimiento y retardo mental. Estos pacientes diagnosticados entre el 5to mes y los 7 años por su olor característico. (22)
- Respondedora a tiamina: es similar a la forma intermedia, y es dependiente de tiamina (suplementación con 10 y 1000 mg/día). No se ha descrito ningún paciente tratado exclusivamente con tiamina, requiriéndose la complementación con la dieta restringida en los aminoácidos ramificados.
- Deficiencia en la subunidad E3: es muy poco frecuente y el cuadro clínico es similar a la forma intermedia. Entre los 2 y 6 meses se produce una importante acidosis láctica, con deterioro neurológico, hipotonía y movimientos anormales. (22)

- Diagnóstico: en cada una de las formas de presentación se evidencia elevación de los aminoácidos VIL en plasma. En el grupo de la presentación clásica o neonatal también se evidencia la presencia del metabolito L-alloisoleucina, patognomónico en esta patología, además recientemente se ha demostrado que el ácido α -cetoisocaproico derivado de la leucina causa apoptosis tanto en células gliales como neuronales, lo que podría explicar el daño neurológico producido por la descompensación metabólica en cualquier momento de la vida. En la forma intermitente se detectan elevaciones de los tres aminoácidos en las fases de descompensación. Se encuentra elevación de ácido láctico, pirúvico y α -cetoglutárico.(23)
- Tratamiento: principalmente se basa en modificaciones dietéticas según las fases de presentación y gravedad se modifican y objetivo es normalizar rápidamente las concentraciones plasmáticas de los aminoácidos VIL y eliminar los cetoácidos, especialmente el Δ -cetoisocaproico causante de la descompensación metabólica y del daño neurológico.

Se instaurará el tratamiento agudo según si el paciente se encuentre con compromiso o no de estado de conciencia. (tablas 2,3,4 anexo 1) (23)

- Homocistinurias

Las homocistinurias comprenden siete trastornos bioquímica y clínicamente diferentes, que se caracterizan por un aumento de la concentración del aminoácido sulfurado homocistina en sangre y en orina. La forma más frecuente se debe a una disminución de la actividad de la cistationina β -sintetasa, que convierte la metionina en cisteína. Las demás formas son consecuencias de un trastorno de la conversión de homocisteína en metionina, reacción catalizada por la homocisteína: metiltetrahidrofolato metiltransferasa y dos cofactores esenciales, metiltetrahidrofolato y metilcobalamina (8 -metil-vitamina B12.) (21)

- Déficit de cistationina- β -sintetasa.

El déficit de esta enzima aumenta la concentración de metionina y homocistina en los líquidos corporales y disminuye la de cisteína y cistina. La manifestación clínica fundamental es la luxación del cristalino, el retraso mental, la osteoporosis y las trombosis vasculares son frecuentes.

- Etiología. El átomo de azufre del aminoácido esencial de metionina es transferido en última instancia a la cisteína por vía de transulfuración. Una de estas etapas consiste en la condensación de la homocisteína con la serina para formar la cistationina. Esta reacción es catalizada por la enzima dependiente del fosfato de piridoxal, cistationina- β -sintetasa. El locus genético de esta enzima homodimérica se ha localizado en la región q21 del cromosoma 21. La homocisteína y la metionina se acumulan en las células de los líquidos corporales; la síntesis de cisteína se altera, disminuyendo la concentración de este aminoácido y de su forma disulfuro, la cistina. Los portadores heterocigóticos de este trastorno autosómico recesivo no muestran anomalías clínicas reproducibles en los líquidos corporales, sino una disminución de la actividad de la sintetasa. La homocisteína interfiere en el cruzamiento normal del colágeno, efecto que interviene, sin duda en las complicaciones oculares, óseas y vasculares. La alteración del colágeno del ligamento suspensorio del cristalino y de la matriz ósea, explica la luxación del cristalino y la osteoporosis. El aumento de la adherencia plaquetaria se debe a la acumulación de homocisteína, que contribuye a la enfermedad trombótica oclusiva.(21)
- Manifestaciones clínicas. Más del 80% de los homocigotos con deficiencia completa de sintetasa presentan luxación del cristalino. El retraso mental ocurre aproximadamente en la mitad de los pacientes, se acompaña de trastornos de conducta. La osteoporosis es frecuente, pero rara vez produce enfermedad clínica. Las complicaciones vasculares, muy graves se inician probablemente por lesión del

endotelio vascular y representan la principal causa de morbilidad y mortalidad. La oclusión de las arterias coronarias, renales y cerebrales con el consiguiente infarto tisular puede ocurrir en el primer decenio de la vida.(21)

- Tratamiento. La piridoxina (25 a 500 mg/día) produce un descenso de los niveles plasmáticos y urinarios de metionina y homocistina y un aumento de las concentraciones de cistina en los líquidos corporales de aproximadamente la mitad de los pacientes (21)
- Deficiencia de la síntesis de la coenzima de la cobalamina (vitamina B12).

Existen cinco formas de homocistinuria que se deben a un trastorno de la conversión de homocisteína en metionina. El defecto fundamental en estas entidades reside en la síntesis de la metilcobalamina, coenzima de la cobalamina (vitamina B12), que es necesaria para la metilentetrahidrofolato: homocisteína metiltransferasa. El ácido metilmalónico se acumula en los líquidos corporales por la alteración de la síntesis de una segunda coenzima, la adenosilcobalamina, que se requiere para la isomerización de la metilmalonyl coenzima A (CoA) hacia succinil CoA.

- Manifestaciones clínicas. Aunque las manifestaciones clínicas varían, consisten en retraso del desarrollo, demencia, espasticidad, anemia megaloblástica y pancitopenia.
- Diagnóstico y tratamiento. La homocistinuria, la homocistinemia y la hipometioninemia son los marcadores clínicos fundamentales. Tratamiento de los niños afectados con suplementos de cobalamina (1-2 mg/día) hace que la eliminación de homocistina y metilmalonato se reduzca hasta límites casi normales.(21)

3.4.2 Trastornos del Metabolismo de la Galactosa

La galactosemia hace referencia a la elevación de galactosa en sangre, siendo esto consecuencia principalmente de tres defectos enzimáticos congénitos en el metabolismo de la galactosa: déficit de la galactosa-1-fosfato uridil transferasa, galactocinasa y uridina difosfato galactosa-4-epimerasa. En el presente estudio se tomaron en cuenta sólo los dos primeros defectos enzimáticos, ya que son los incluidos en la prueba de papel filtro. (22)

- Galactosemia por déficit de la Galactosa-1-fosfato uridil transferasa.

Se conocen dos tipos de déficit: los lactantes con déficit enzimático total o casi total, Galactosemia clásica y los lactantes con déficit enzimático parcial. Su incidencia aproximada es de 1/600000.

- Manifestaciones clínicas: se observa ictericia, hepatomegalia, vómitos, hipoglicemia, convulsiones, letargo, irritabilidad, dificultad para alimentarse, escasa ganancia de peso o dificultad para recuperar el peso al nacimiento, aminoaciduria, cataratas nucleares, hemorragia vítrea, insuficiencia hepática, cirrosis hepática, ascitis, esplenomegalia. Los pacientes con galactosemia tienen un mayor riesgo de sepsis por E. Coli, el inicio de la sepsis suele preceder al inicio de la galactosemia. En el déficit enzimático parcial, suele ser asintomático es más frecuente que la galactosemia clásica y se diagnostica mediante el cribado neonatal. (22)
- Diagnóstico: el diagnóstico preliminar se realiza mediante la demostración de la sustancia reductora en varias muestras de orina recogidas mediante el paciente se encuentre consumiendo leche humana, de vaca u otras sustancia que contenga lactosa. La sustancia reductora identificada en la orina con clinitest se puede obtener por cromatografía o prueba enzimática específica para la galactosa. El análisis enzimático directo empleando eritorcitos, establece el diagnóstico. (22)

- Tratamiento: existen varios sustitutos de la leche (hidrolizados de la caseína y preparaciones basadas en las semillas de soja). La eliminación de la galactosa en la dieta corrige el retraso en el crecimiento y la disfunción renal y hepática, las cataratas regresan y la mayoría de los pacientes no tienen defectos en la visión. El diagnóstico y tratamiento precoz han mejorado el pronóstico de los pacientes con galactosemia, esto se ha logrado en varios países por la incorporación de pruebas de cribado en lactantes. (22)
- Déficit de galactocinasa
La galactocinasa normalmente cataliza la fosforilación de la galactosa: los principales metabolitos acumulados son la galactosa y el galactitol. Las cataratas suelen ser la única manifestación. El pseudotumor cerebral es una complicación infrecuente. El lactante afectado es asintomático el tratamiento consiste en la restricción de galactosa en la dieta. (22)

3.4.3 Hiperplasia Suprarrenal Congénita debida a déficit de la 17-Hidroxilasa:

- Etiología: Menos del 1 por ciento de hiperplasia suprarrenal congénita está causada por el déficit de 17-hidroxilasa. Un polipéptido sencillo, CYP17 cataliza dos reacciones distintas: 17-hidroxilación de pregnenolona y progesterona a 17-hidroxipregnenolona y 17-hidroxiprogesteroa respectivamente y la reacción 17,20 liasa, que convierte a la 17-hidroxipregnenolona a deshidroepiandrosterona (DHEA) y en menor grado, la 17-hidroxiprogesteroa a Δ^4 -androstendiona. La DHEA y la androstendiona son precursores de la testosterona y los estrógenos. La enzima esta en corteza suprarrenal y gónadas y se codifica en el cromosoma 10q24.3. la mayoría de mutaciones afecta a la actividad hidroxilasa y a la liasa. (22)
- Manifestaciones clínicas: los pacientes con déficit de 17 hidroxilasa tienen deficiencia de cortisol, pero su capacidad de producir corticosterona permanece intacta, por lo que no desarrollan insuficiencia suprarrenal. La desoxicorticosterona el precursor inmediato de la corticosterona, se sintetiza en exceso. Esto puede causar hipertensión, hiperpotasemia y supresión de la

secreción de la renina y aldosterona. Los pacientes con deficiencia de la 17-hidroxilasa son incapaces de sintetizar hormonas sexuales, los varones afectados presentan virilización incompleta y tienen un fenotipo femenino (pero las gónadas son palpables en la región inguinal o en los labios) o presentan ambigüedad sexual (pseudohermafroditismo masculino). Las niñas afectadas generalmente no desarrollan la pubertad. (22)

- Tratamiento: requieren tratamiento sustitutivo con cortisol, para suprimir la producción de desoxicorticosterona y disminuir así la hipertensión. También puede ser necesario algún tratamiento antihipertensivo adicional. Las niñas necesitan la sustitución de estrógenos en la pubertad. Los varones genéticos pueden necesitar la restitución de estrógenos, o bien de andrógenos en función del sexo asignado.(22)

3.4.4 Déficit de Acilcarnitinas

En la deficiencia de Acilcarnitinas se afecta el proceso de oxidación de ácidos grasos, con reducción de aporte de energía procedente de los lípidos, ya que se encuentra disminuida la entrada de ácidos grasos a la mitocondria para su oxidación y la neoglucénesis en períodos de ayuno.(24)

En este proceso encontraremos 4 formas principales de déficit en el ciclo de la carnitina:

- Defecto en el transporte de la Carnitina en la membrana plasmática(déficit primario de Carnitina)
Es el único en el que el déficit de Carnitina es la causa, esto afecta al transportador de carnitina dependiente de sodio de la membrana plasmática que presente en corazón, músculo y riñones. Este transportador es responsable de mantener la concentración de Carnitina de 20 a 50 veces superiores a los niveles plasmáticos y conservar Carnitina renal. En los padres Heterocigotos la cifra de Carnitina es aproximadamente la mitad de lo normal. Perfil de ácidos orgánicos urinarios puede revelar un patrón de aciduria dicarboxílica hipocetósica, cuando la oxidación de los ácidos grasos está alterada.
 - Signos y síntomas clínicos: debilidad muscular, miocardiopatía, debilidad muscular, hipoglicemia hipocetósica. (22)

- Diagnóstico: con pruebas de tamizaje neonatal, también se puede evidenciar disminución del umbral renal de carnitina. Así mismo in vitro se puede observar consumo de carnitina en los cultivos de fibroblastos o linfoblastos, demostración de la mutación genética del transportador de catión orgánico/carnitina (OCTN2)
- Tratamiento: dosis de Carnitina de 100-200mg/kg/día, con lo que se corregiría la miocardiopatía y debilidad muscular.(22)
- Déficit de Carnitina Palmitoil transferasa I-A(CPT-IA)
 - Signos y síntomas clínicos: Hipoglucemia Hipocetósica, pruebas de función hepática muy alteradas, no hay afectación de corazón ni de músculo cardíaco, perfil de ácidos orgánicos urinarios en ayunas muestra aciduria dicarboxílica C6-12 hipocetósica, Carnitina libre con poca cantidad de carnitina acilada, total de acilcarnitinas elevada de 150-200% su valor normal.
 - Tratamiento: igual a que en el déficit primario de acilcarnitina. (22)
- Déficit de Carnitina Acilcarnitina Translocasa(CACT)

Trastorno del transportador de proteínas de la membrana mitocondrial interna para las acilcarnitinas grasas bloquea la entrada de ácidos grasos a la mitocondria para su oxidación.

 - Signos y síntomas clínicos: los recién nacidos presentan crisis de hipoglicemia inducida por el ayuno, hiperamonemia y colapso respiratorio. Todos los neonatos sintomáticos presentan miocardiopatía y debilidad muscular. Casos de déficit parcial de translocasa las manifestaciones clínicas son más leves, sin afectación cardíaca. No se observa ningún ácido orgánico específico en sangre o en orina. (22)
 - Diagnóstico: se realiza mediante cultivos de fibroblastos y linfoblastos, además de clonación genética del gen de la enzima.
 - Tratamiento: semejante al del déficit de CPT-IA y déficit primario de acilcarnitina. (22)
- Déficit de Carnitina Palmitoiltransferasa-II (CPT-II)
 - Signos y síntomas clínicos: se han descrito 3 formas de déficit de CPT-II. La presentación prenatal se asocia a un déficit grave de la enzima provocando muerte. Varios lactantes presentan riñones displásicos,

malformaciones cerebrales y anomalías faciales leves. Esta forma es similar a la presentación clínica de la CACT. La forma más leve se asocia a rabdomiólisis episódica en la edad adulta. El ejercicio prolongado puede desencadenar la crisis. Estos pacientes presentan dolor muscular y mioglobinuria, con una creatinina de 5000-10000 U/l. no se ha descrito hipoglicemia en ayuno. La biopsia de músculo muestra depósito de grasa neutra. Durante la infancia se presenta una forma intermedia de CPT-II, con cuadro de insuficiencia hepática inducida por el ayuno, miocardiopatía y miopatía esquelética, con hipoglicemia hipocetósica, pero sin las graves afectaciones del desarrollo como en la presentación neonatal.

- Diagnóstico: se establece demostrando el déficit enzimático en músculo y en otros tejidos, además de cultivo de fibroblastos. (22)

4. METODOLOGÍA

4.1 Tipo y diseño de estudio

Cualitativo, descriptivo, transversal, prospectivo

4.2 Unidad de análisis

4.2.1 Unidad primaria de muestreo: pacientes menores de 15 años internos y externos de genética y neurología en la Obras Sociales del Santo Hermano Pedro.

4.2.2 Unidad de análisis: expedientes, resultado de prueba con papel filtro e instrumento de recolección de datos de los pacientes seleccionados.

4.2.3 Unidad de información: expedientes clínicos y pacientes.

4.3 Población y muestra

4.3.1 Población universo: Pacientes con patologías neurológicas menores de 15 años de OSSHP, con prueba de papel filtro positiva para EIM.

4.3.2 Muestra: no se utilizó muestra ya que se trabajó con la población universo.

4.4 Selección de sujetos de estudio

4.4.1 Criterios de inclusión

- Pacientes menores de 15 años de OSSHP, con prueba de papel filtro positiva.
- Pacientes internos con diagnóstico de síndrome convulsivo, epilepsia, y retraso psicomotriz de las OSSHP
- Pacientes menores de 15 años con patologías neurológicas de OSSHP con signos o síntomas sugestivos de padecer algún error innato del metabolismo por déficit enzimático como galactosemia, aminoacidopatías, déficit de acilcarnitinas y déficit de 17-hidroxipogestrona.

4.4.2 Criterios de exclusión

- Paciente menores de 15 años a quienes ya se les había realizado la prueba con papel filtro, y la cual se encontró negativa.
- Paciente cuyos familiares no autorizaron que se incluyan en el estudio.

4.5 Definición y operacionalización de las variables.

| VARIABLE | DEFINICIÓN CONCEPTUAL | DEFINICIÓN OPERACIONAL | TIPO DE VARIABLE | ESCALA DE MEDICIÓN | INSTRUMENTO |
|---------------------------------|---|---|-------------------------|--------------------|---------------------------------|
| Errores innatos del metabolismo | Trastorno del metabolismo por acumulación de alguna sustancia por déficit o mutación enzimática que se caracteriza por presentar una sintomatología de tipo intoxicación aguda(4). Por ejemplo: déficit de galactocinas a, déficit de galactosa-1-fosfatouridiltransferasa, déficit de acilcarnitinas déficit de 17-hidroxiprogesterona y aminoacidopatías. | Errores innatos del metabolismo por déficit de galactocinasa, déficit de galactosa-1-fosfatouridiltransferasa, déficit de acilcarnitinas, déficit de 17-hidroxiprogesterona y aminoacidopatías, encontrados en los pacientes neurológicos de OSSHP, por medio de la prueba con papel filtro y espectrometría de masas por tándem. | Cualitativa | Nominal | Boleta de recolección de datos. |
| Características clínicas | Conjunto de signos y síntomas recopiladas en la historia clínica y el examen físico que ayudan al médico a encaminar un diagnóstico. | Signos y síntomas: vómitos retraso psicomotor, olor inusual durante patologías agudas (repollo, moho, ratón) convulsiones rebeldes, estados comatosos, cataratas congénitas, trastornos del movimiento en pacientes neurológicos menores de 15 años. | Cualitativa, politómica | Nominal | Boleta de recolección de datos |

| | | | | | |
|---------------------------------|--|---|--|--|---------------------------------|
| Características epidemiológicas | Datos personales que indican el contexto y forma de vida del paciente. | <p><u>Sexo:</u> circunstancia de ser macho ó hembra. Masculino ó femenino.</p> <p><u>Edad:</u> Edad en años de los sujetos de estudio anotado en expediente clínico, clasificado según los rangos de edad de evaluación de pacientes establecido por el ministerio de salud pública y asistencia social: menores de 1 año, 1-4, 5-10 y de 11-15 años.</p> <p><u>Procedencia:</u> Datos de procedencia por regiones del país. I metropolitana, II norte, III Nororiente, IV suroriente, V central, VI Nororiente, VII suroriente, VIII Petén</p> | <p>Cualitativa, dicotómica</p> <p>Cualitativa, continua</p> <p>Cualitativa, politómica</p> | <p>Nominal</p> <p>Ordinal</p> <p>Ordinal</p> | Boleta de recolección de datos. |
| Diagnóstico neurológico | Patología con repercusión en el sistema nervioso. | Patologías neurológicas: parálisis cerebral infantil (PCI), retraso psicomotor (RPM), síndrome convulsivo, epilepsia. | Cualitativa, politómica | Nominal | Boleta de recolección de datos |

4.6 Técnicas, procedimientos e instrumentos utilizados en la recolección de datos:

4.6.1 Técnicas

- Toma de muestras de sangre seca en papel filtro de los sujetos seleccionados.
- Revisión sistemática de expedientes clínicos.
- Evaluación clínica de pacientes con prueba positiva para error innato del metabolismo.

4.6.2 Procedimientos

- Se realizó el instrumento de recolección de datos, según los objetivos trazados para esta investigación.

- Toma de sangre capilar en tarjetas de papel filtro, de los pacientes menores de 15 años, con diagnóstico de parálisis cerebral infantil, retraso psicomotor, síndrome convulsivo/epilepsia, que presentaron signos y/o síntomas sugestivos de error innato del metabolismo.
- Envío de las muestras al Hospital de Niños en Suiza, para su procesamiento.
- Búsqueda de los pacientes con prueba de papel filtro positiva, para error innato del metabolismo
- Revisión de expedientes de los pacientes con prueba de papel filtro positiva, para error innato del metabolismo.
- Evaluación clínica de los pacientes
- Registro de los datos requeridos en el instrumento de recolección de datos.
- Tabulación manual de la información plasmada en el instrumento de recolección de datos.

4.6.3 Instrumento de recolección de datos

El instrumento de recolección de datos se constituye en dos hojas, tamaño carta con las siguientes secciones:

- Primera sección: se detalla el número de expediente, resultado de la prueba de papel filtro para errores innatos del metabolismo.
- Segunda sección: se detallan datos del paciente como: edad años según rangos de edad según el ministerio de salud pública, procedencia según las 8 regiones del país, sexo del paciente.
- Tercera sección: se describen las principales características clínicas de los pacientes que presentan algún error innato del metabolismo: síntomas y signos además de los diagnósticos neurológicos de base.(anexo 4)

4.7 Procesamiento y análisis de datos.

4.7.1 Procesamiento

- Se realizó la tabulación manual de boletas de recolección de datos.
- Se registraron los datos de importancia en el instrumento de recolección de datos
- Tabulación de datos por medio de hojas electrónicas (Excel, office 2007).

- Se procesó la información, realizando recuento de los datos con sus respectivos porcentajes, para luego obtener tablas y gráficas.

4.7.2 Análisis

- Se realizó el análisis descriptivo de los datos obtenidos.
- Se realizaron tablas y gráficas.
- Realización de conclusiones relevantes.

Las variables que se analizaron son: características clínicas y epidemiológicas, errores innatos del metabolismo, patología neurológica de base: parálisis cerebral infantil, retraso psicomotriz, síndrome convulsivo y/o epilepsia, según los resultados de las tablas y gráficas realizadas.

4.8 Alcances y límites de la investigación

4.8.1 Alcances

- Descripción de las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes que presentaron algún de error innato del metabolismo, así como también se indicó cual fue el tipo de error innato del metabolismo encontrado en OSSHP.
- Selección de sujetos para posterior estudio y seguimiento, ya que cabe aclarar que los diagnósticos que se realizaron, fueron diagnósticos preliminares de errores innatos del metabolismo.

4.8.2 Límites

- Alto costo de las pruebas confirmatorias del diagnóstico de errores innatos del metabolismo.
- Larga distancia del lugar donde se procesaron las muestras de sangre seca en papel filtro.
- Gastos de envío de muestras.

4.9 Aspectos éticos de la investigación

- Se elaboró consentimiento informado para la familia del paciente, indicando los beneficios y complicaciones del estudio. (anexo 3)
- Riesgo del estudio: tipo II, ya que sólo se procedió a la revisión de expedientes clínicos, examen físico de pacientes y extracción de sangre capilar, por medio

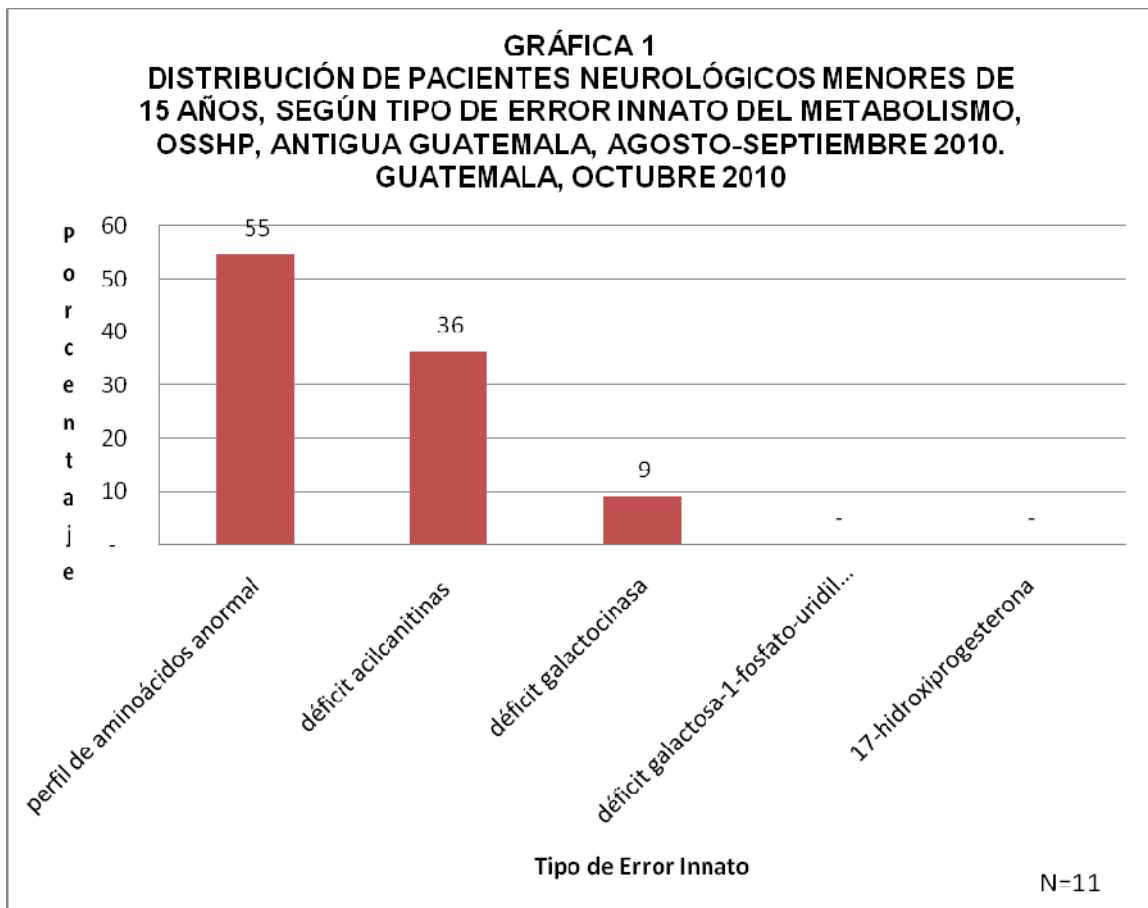
de pinchón con lanceta en los pulpejos de los dedos. La única complicación de tipo patológico que se consideró, fue infección o celulitis en área donde se extrajo sangre capilar. Los beneficios obtenidos para los pacientes con algún error innato del metabolismo son: información pertinente para mejorar la calidad de vida de los pacientes y para aquellos pacientes menores de 1 año, el diagnóstico oportuno prevenir complicaciones fatales y a largo plazo, en el desarrollo motriz e intelectual.

5 RESULTADOS

A continuación se presentan los resultados de los 11 pacientes con prueba positiva en papel filtro para error innato del metabolismo, los cuales se presentan en el siguiente orden:

- Tipo de error innato
- Caracterización clínica
- Caracterización epidemiológica
- Diagnósticos neurológicos

5.1 Tipo de error innato.



FUENTE: Tabla 1 anexo 4

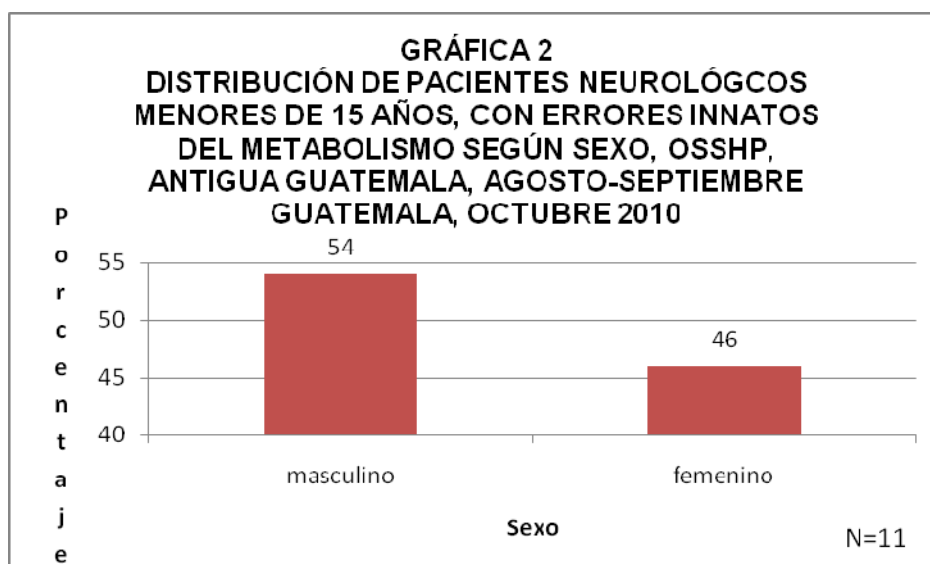
5.2 Caracterización clínica

TABLA 1
DISTRIBUCIÓN DE SIGNOS Y SÍNTOMAS EN PACIENTES NEUROLÓGICOS
MENORES DE 15 AÑOS, CON ERROR INNATO DEL METABOLISMO, OSSHP,
ANTIGUA GUATEMALA, AGOSTO-SEPTIEMBRE 2010.
GUATEMALA, OCTUBRE 2010

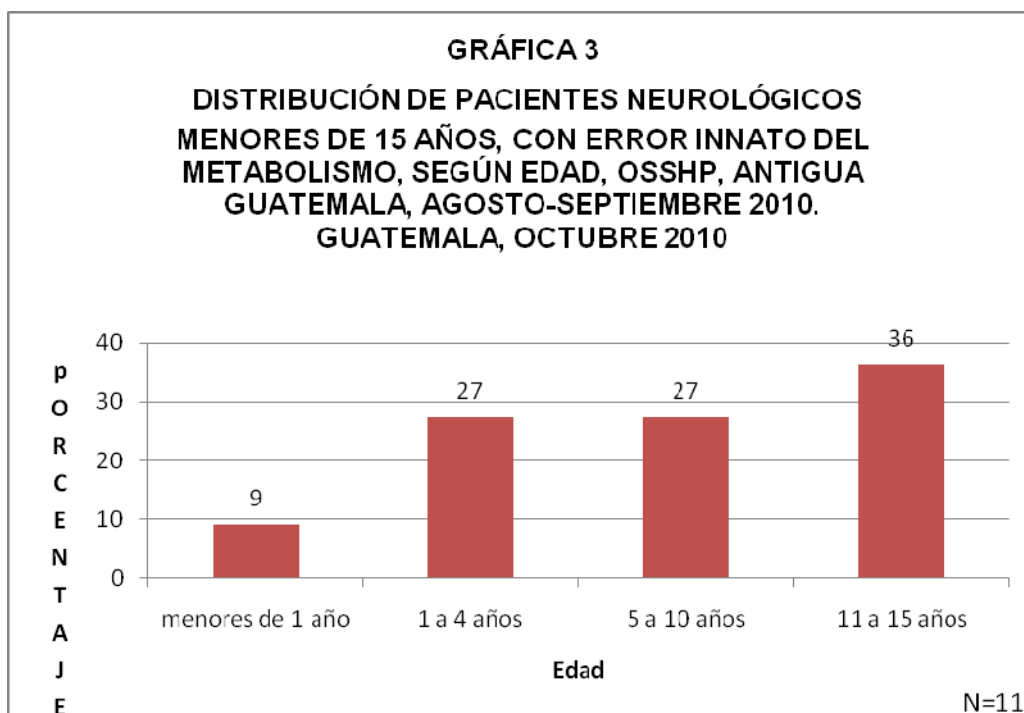
| SÍNTOMAS/SIGNOS | No de pacientes | % |
|-------------------------------------|-----------------|----|
| Babiski + | 3 | 27 |
| Debilidad muscular | 3 | 27 |
| Flacidez | 3 | 27 |
| Trastornos del movimiento | 3 | 27 |
| Vómitos intermitentes o recurrentes | 2 | 18 |
| Estrabismo | 2 | 18 |
| Espasticidad | 2 | 18 |
| Hipotonía | 2 | 18 |
| Intervalos de estado comatoso | 1 | 9 |
| Turricéfalia | 1 | 9 |
| Rotación orejas | 1 | 9 |
| Micropene | 1 | 9 |
| total de pacientes 11 | | |

FUENTE: instrumento de recolección de datos.

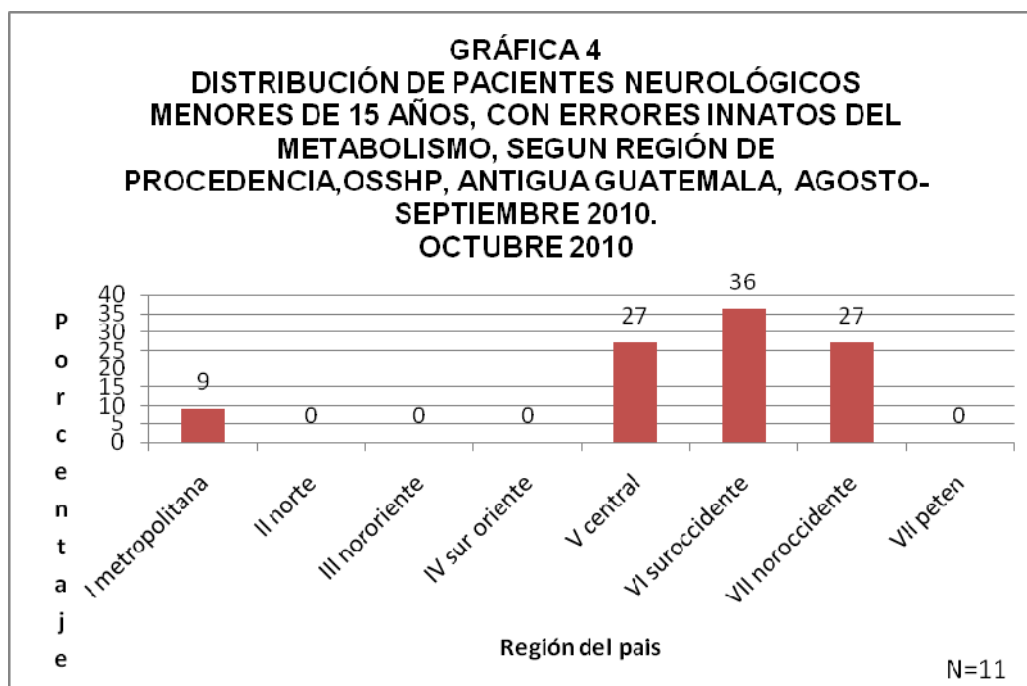
5.3 Caracterización epidemiológica



FUENTE: tabla 2, anexo 4



FUENTE: tabla 3, anexo 4



FUENTE: tabla 4, anexo 4.

5.4 Diagnósticos neurológicos

TABLA 2

DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES MENORES DE 15 AÑOS, CON ERROR INNATO DEL METABOLISMO, SEGÚN DIAGNÓSTICOS NEUROLÓGICOS, OSSHP, ANTIGUA GUATEMALA, AGOSTO-SEPTIEMBRE 2010.

GUATEMALA OCTUBRE 2010

| Diagnóstico neurológico | f | % |
|-------------------------------|----|-----|
| Parálisis Cerebral Infantil | 4 | 36 |
| Retraso Psicomotor | 11 | 100 |
| Síndrome convulsivo/Epilepsia | 3 | 27 |
| total de pacientes 11 | | |

FUENTE: instrumento de recolección de datos.

6 DISCUSION DE RESULTADOS

De la población con errores innatos del metabolismo, de OSSHP, para el período comprendido de agosto a septiembre del 2010, 6 de los 11 pacientes, evidenciaron perfil de aminoácidos anormal, ocupando el primer lugar con 55% de los casos, el segundo lugar, lo ocupa anomalías en el perfil de acilcarnitinas, con una frecuencia de 4 pacientes (36%) y por último 1 paciente (9%) con galactosemia. (gráfica 1) Esto se constata de igual manera en los estudios revisados, donde la incidencia de aminoacidopatías ocupa el primer lugar, oscilando desde 1:12000 para la fenilcetonuria hasta sólo unos cuantos, en algunos tipos raros; (26) seguido de las alteraciones en la oxidación de ácidos grasos, y de acidurias orgánicas respectivamente (26). Los datos anteriores fueron tomados de estudios en países latinoamericanos, ya que según la raza varía la incidencia de errores innatos del metabolismo. Sin embargo se observa diferencia con los datos proporcionados por el Dr. Gabriel Silva, donde en un estudio pendiente de publicación, realizado a nivel nacional, se observó que en el primer lugar de frecuencia de errores innatos del metabolismo, lo ocupó las anomalías en perfil de Acilcarnitinas y oxidación de ácidos grasos, luego anomalías en el ciclo de la Urea, seguido de acidurias orgánicas y aminoacidopatías; tal acontecimiento se puede explicar, tomando en cuenta que, la mayoría eran pacientes neonatos ó lactantes, quienes por el diagnóstico temprano, tendrán mejor expectativa de vida, en contraste con la población del actual estudio, está integrada por pacientes mayores, que no han fallecido y han llegado a sobrevivir los desequilibrios metabólicos episódicos, con secuelas neurológicas permanentes (Retraso Psicomotor, Parálisis Cerebral, Síndrome Convulsivo/Epilepsia).

Dentro de la evaluación clínica del paciente se observó que el síntomas/signos que prevalecieron son: presencia de babinski, flacidez, estrabismo, debilidad muscular y trastornos del movimiento en 27% de los pacientes (tabla 1). En los EIM se observan en su mayoría manifestaciones neurológicas, donde estos signos y síntomas orientan al clínico durante el diagnóstico de los errores innatos del metabolismo. Existen guías de aproximación diagnóstica para los EIM, que evidencian múltiples signos y síntomas en su mayoría neurológicos(2).

En cuanto a el sexo de los pacientes el 54%, pertenece al sexo masculino y el 46% al sexo femenino. (gráfica 2) Según la revisión bibliográfica presentada esto varía dependiendo de la patología metabólica presentada y la población estudiada; el grupo

etario con mayor número de casos es el rango de 11-15 años, con 36%, le siguen los rangos de 5-10 años y 1-4 años con 27% respectivamente. (gráfica 3) No se encontraron muchos datos de estudios en niños mayores de 1 año, ya que la mayoría de países que realizan tamizaje de errores innatos del metabolismo lo realizan en neonatos o lactantes.

El 34% de los pacientes pertenece a la región Suroccidental del país, el 54% a la zona noroccidental y central, (gráfica 4) evidenciando mayor tendencia hacia el interior del país, donde se observa diferencias culturales, educativas y principalmente socioeconómicas, que contribuyeron al retraso del diagnóstico y seguimiento adecuado, de los pacientes afectados. Con buen seguimiento de los pacientes afectados se podría llegar a establecer en el futuro, las poblaciones y áreas específicas afectadas, con el fin de identificar vinculación genética de entre las familias, como sucede en el área de de Québec, Canadá donde 1 de cada 22 personas es portador de la mutación del gen responsable de la Tirosinemia I (8)

El diagnóstico neurológico de base, que se observó como factor común en todos los pacientes con error innato del metabolismo, fue el Retraso Psicomotor, en el 100% de los pacientes. La secuela a largo plazo en aquellos pacientes con error innato de metabolismo, no diagnosticado prematuramente, es déficit psicomotor(3). (tabla 2)

7 CONCLUSIONES

- El 55% de los pacientes neurológicos, menores de 15 años con error innato del metabolismo presentó aminoacidopatías.
- El 27 % de los pacientes presentó: babinski +, flacidez, estrabismo, debilidad muscular y trastornos del movimiento, como síntomas y signos más frecuentes.
- De los pacientes neurológicos, menores de 15 años con errores innatos del metabolismo, el 54% es de sexo masculino, el 36% tiene entre 11 a 15 años; y el 36% pertenece a la región suroccidental (región VI) del país.
- El 100% de los pacientes presentó retraso psicomotor.

8 RECOMENDACIONES

8.1 A las autoridades de OSSHP:

- Realizar el seguimiento adecuada para los pacientes con de errores innatos del metabolismo, según sea el caso.

8.2 A las autoridades del Ministerio de Salud:

- Realizar pruebas de tamizaje neonatal para errores innatos del metabolismo, como parte de protocolo de atención en el recién nacido, además de ofrecer educación en salud y consejería genética a la población en general, con el fin de detectar tempranamente los casos y evitar las secuelas neurológicas graves y/o muerte temprana.
- Brindar las herramientas adecuadas a los servicios de salud nacional, para seguimiento eficaz, de aquellos pacientes con diagnóstico de algún error innato de metabolismo, con el fin de disminuir las secuelas neurológicas, mejorando el pronóstico y calidad de vida.

9. APORTES

- En la población detectada, se instaurará las modificaciones dietéticas, pertinentes para así disminuir, los episodios de agudización de la enfermedad, con la mejora de calidad de vida del paciente.
- Se aportaran datos estadísticos para estudios posteriores, que ayudarán a la toma de decisiones que conlleven a instaurar programas para la detección temprana de errores innatos del metabolismo en Guatemala.
- Referencia a instituciones de tercer y cuarto nivel, para aquellos pacientes que no se posible iniciar tratamiento en OSSHP.

10 REFERENCIA BIBLIOGRÁFICAS

1. Peña A. Errores congénitos del metabolismo en los RN: guías de diagnóstico del recién nacido. Hospital San Juan de Dios la Serena, Servicio de Neonatología., Chile: El hospital. [monografía en línea] Febrero del 2006. [accesado 27 de mayo 2010]. Disponible en: http://www.prematuros.cl/webfebrero06/guiasserena/errores_congenitos_metabolismo.htm
2. Ramachandran T. Inherited metabolic disorders overview. [monografía en línea] N.Y. 2008. [accesado el 27 de mayo del 2010]. Disponible en <http://emedicine.medscape.com/article/1183253-overview>
3. Detección precoz de errores congénitos del metabolismo (metaboloopatías) en la comunidad de la Región de Murcia, Madrid [en línea] España 2006. [accesado el 18 junio 2010]. Disponible en: www.murciasalud.es/archivo.php?id=100659
4. Organización Mundial de la Salud. Estadísticas sanitarias mundiales del 2010. Ginebra: OMS, 2010.(Serie de Informes Mundiales Estadísticos 978).
5. Childinfo.org. Monitorización de la situación del niño y la mujer. [Sede Web]. New York: childinfo.org [actualizado en Noviembre del 2008 [accesado el 18 de junio 2010] Disponible en: <http://www.childinfo.org/newborncare.html>
6. Barloy A, Frómeta A, Fernández L, Torres E. Determinación de fenilalanina y galactosa total a partir de una muestra de sangre seca en papel filtro: aplicación de tamizaje neonatal, La Habana, Cuba. Rev Biomed, (Colombia) 2002; 22(1): 22-29.
7. Colombo M, Cornejo V, Raimann E. Errores innatos del metabolismo de los niños, 3 ed. Santiago de Chile: Editorial Universitaria 2010.
8. Nardiello A, Salgado B, Bravo P. Tirosinemia tipo I: reporte de un caso. Rev Chil Pediatr [revista en línea]. 2002 ; [accesado 3 junio 2010] 73(6): 590-594. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062002000600005&lng=es.doi:10.4067/S0370-41062002000600005.
9. Rodríguez R, Rivera R, Pinales N, Fortuna S, Canario M. Orientación diagnóstica de errores innatos del metabolismo en pacientes con retraso mental. Rev Med Endocrinol (México)[revista en línea] 2002 [accesado 18 junio 2010], 63(2)99-102. Disponible en <http://bvso.intec.edu.do:8080/revistas/rmd/2002/63/02/RMD-2002-6302-099-102.pdf>

10. Serrano C. Determinación de la frecuencia de fenilcetonuria, galactosemia e hipotiroidismo congénito, en personas con retraso mental que asisten a dos Centros de Cuidado Especial en la Ciudad de Guatemala, [tesis Químico Biólogo] Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad Ciencias Químicas y Farmacia, año 2006.
11. Otaduy M, Leite C, Lacerda M, Arita F, Prado F. Proton MR spectroscopy and imaging of galactosemic patient before and after dietary treatment. *Amer Jour Neuradiol*, 2006 Jan 27;204–07. Disponible en www.ajnr.org/cgi/reprint/27/1/204.pdf
12. Municipalidad de Antigua [sede Web]. Palacio del ayuntamiento. Antigua Guatemala: La Municipalidad 2008 [accesado 19 de julio de 2010]. Disponible en: <http://www.munideantigua.com/tu%20antigua.html>
13. Resumen de Labores: Informe Anual. Obras Sociales del Santo Hermano Pedro, Antigua Guatemala, 6ed 2008.
14. Torres-Sepúlveda M del R, Martínez-de Villarreal L, González-Alanís C, Ruiz-Herrera C, Sánchez-Peña A, Mendoza-Cruz J. et al. Tamiz metabólico neonatal por espectrometría de masas en tándem: dos años de experiencia en Nuevo León, México. *Salud Publica Mex* 2008;50:200-206.
15. Sánchez M, Legarda T, Dalmau J. Errores innatos del metabolismo: aproximación diagnóstica en atención primaria, Hospital Infantil La Fe, Unidad de Nutrición y Metabolopatías. *Boletín Pediátrico (Valencia)[revista en línea]* 2007 [accesado 14 mayo 2010]; 47;111-115, disponible en: http://www.sccalp.org/boletin/200/BolPediatr2007_47_111-115.pdf
16. Couce M, Fernández Fraga J. Enfermedades congénitas del metabolismo en el período neonatal. Servicio de Neonatología. [en Línea]. España: CHUS. Facultad de Medicina y Odontología de la Universidad de Santiago de Compostela/ AEP. 2008. (Protocolos) [accesado 10 mayo 2010]. Disponible en: <http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/45.pdf>
17. Dulín-Iñiguez E, Espada M, Eguileor-Gurtubay I. Programas de cribado neonatal, Centro de Cribado Neonatal. *An Pediatr Contin* [revista en línea] 2006; 4 (1): 61-5; [accesado 10 mayo 2010]. Disponible en: http://www.neonatos.org/DOCUMENTOS/Cribado_neonatal.pdf
18. PerkimElmerGenetics.com. Espectrometría de masas por tándem. [sede web] Pensilvania. PerkimElmerGenetics.com; 2009-[actualizado 6 mayo 2010]; accesado

- [2 de junio 2010]. Disponible en:
<http://www.perkinelmergenetics.com/TandemMSEsp.htm>
19. Lluch Fernández, MD. Errores innatos del metabolismo. Aspectos preventivos. Rev Vox Pediatr.[revista en línea] 1999; [accesado 23 de mayo 2010] 7(1): 49-55. Disponible en: <http://www.spaoyex.org/voxpaeiatrica/pdf/Voxpaed7.1pags49-55.pdf>
 20. Campos Hernández D. Tamizaje neonatal por espectrometría de masas en tándem: actualización. Rev Panam Salud Pública. 2010;27(4):309–18.
 21. Agolti G, Codutti A, Carabia C. Bioquímica Genética de los trastornos metabólicos.[monografía en línea] Argentina: UNNE; 2007, [accesado 12 junio 2010]. Disponible en:
<http://www.med.unne.edu.ar/catedras/bioquimica/pdf/gentrasmet07.pdf>
 22. Curran JS, Barness LA. Errores innatos del metabolismo. En: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. Editores. Nelson tratado de pediatría. 18 ed España: ELSEVIER; 2009: v.1 p.529-533.
 23. Cornejo V, Raimann E. Actualización en el tratamiento agudo y crónico en la enfermedad de orina olor a jarabe de arce. Rev Chil Nutr [revista en línea]. 2005 [accesado 28 de julio 2010]; 32(3): 200-206. Disponible en:[http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75182005000300004&lng=es.]
 24. Raimann E, Cornejo V. Defectos en la oxidación de los ácidos grasos como causa de hipoglucemia no cetósica en el niño . Rev Chil Nutr [revista en la Internet]. 2007; [accesado 28 julio 2010] ; 34(1): 28-34. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75182007000100003&lng=es. Doi: 10.4067/S0717-75182007000100003.
 25. Vela M. Tamiz neonatal y fenilcetonuria. [en línea] México: Instituto de Investigaciones Biomédicas. 2002; [accesado 28 julio 2010]. Disponible en: www.intramed.net/contenidover.asp?contenidoID=17699
 26. Malaver L, Alméciga-Díaz C, Morales I, Echeverría O, Guevara J, Zuluaga, E. et al . Cuantificación de aminoácidos en plasma empleando Cromatografía Líquida de Alta Eficiencia. Acta Bioquím. Clín. Latinoam. [revista en línea]. 2009 Dic [accesado 4 agosto 2010] ; 43(4): 647-660. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-29572009000400011&lng=es.

11 ANEXOS

11.1 Anexo 1

TABLA No. 1

ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO CLASIFICACION

| TABLA I. ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO. CLASIFICACIÓN |
|---|
| FISIOPATOLÓGICA |
| Grupo 1: Enfermedades por defecto en la síntesis o catabolismo de moléculas complejas |
| • Enfermedades lisosomales y peroxisomales: |
| - Mucopolisacaridosis |
| - Esfingolipidosis: Gaucher, Niemann-Pick, Gangliosidosis (Tay Sachs) |
| • Enfermedades por alteraciones del transporte y procesamiento intracelular: |
| - Déficit de alfa-1-antitripsina |
| - Síndrome de Fanconi |
| - Fibrosis quística del páncreas |
| - Hemocromatosis |
| Grupo 2: Enfermedades por acúmulo de sustancias tóxicas |
| • Aminoacidopatías: |
| - Fenilcetonuria |
| - Tirosinemia |
| - Enfermedad de la orina de jarabe de arce |
| - Homocistinuria |
| • Acidurias orgánicas |
| • Trastornos del ciclo de la urea |
| • Intolerancia a azúcares: |
| - Galactosemia |
| - Fructosemia |
| Grupo 3: Enfermedades por déficit energético |
| • Glucogenosis |
| • Acidemias lácticas congénitas |
| • Trastornos de la beta-oxidación |
| • Enfermedades de la cadena respiratoria mitocondrial |

Tabla 2

Terapia intensiva en enfermedad de la orina olor a jarabe de arce sin compromiso de conciencia y con descompensación metabólica

Control de edema: NaCL 4-6mEq/kg/día en fórmula

Nutrición

kcalorías :100-120 kcal/kg./día

Lípidos: 40-60% de las calorías

Proteínas: aminoácidos esenciales y no esenciales: 2-3 g/kg./día (fórmula sin valina, isoleucina y leucina)

Leucina: 60-90 mg/kg./día (proteínas leche materna o maternizadas)

Isoleucina y valina: 40-50 mg/kg./día (cada uno)

Glutamina y alanina: 250 mg/kg./día

Objetivo de la terapia

Concentraciones de leucina :100-300 µM/L plasma,

Ingesta de leucina: 60-90mg/kg./día.

Isoleucina y valina: >200-400 µM/L plasmática

Sodio en suero: 140-145 mEq/L

Ganancia de peso: 20-30 g/día y crecimiento talla en percentil adecuado

Reacción 2-4 dinitrofenilhidrazina norma: evaluar diariamente

Ref: Pediatrics. 2002; 109(6): 999-1008

Fuente: Revista chilena de Nutrición (23)

Tabla 3

Recomendaciones de nutrientes en Enfermedad de Orina Olor a Jarabe de Arce

| edad (meses) | valina mg/kg/día | isoleucina mg/kg/día | leucina mg/kg/día | proteína g/kg/día | calorías kcal/kg/día |
|--------------|------------------|----------------------|-------------------|-------------------|----------------------|
| 0 < 3 | 42 - 70 | 36 - 60 | 60 - 100 | 3.5 - 3.0 | 145 - 95 |
| 3 < 6 | 35 - 60 | 30 - 50 | 50 - 85 | 3.5 - 3.0 | 145 - 95 |
| 6 < 9 | 28 - 50 | 25 - 40 | 40 - 70 | 3.0 - 2.5 | 135 - 80 |
| 9 < 12 | 21 - 38 | 18 - 33 | 30 - 55 | 3.0 - 2.5 | 135 - 80 |
| años | mg/día | mg/día | mg/día | g/día | kcal/día |
| 1 - 4 | 190-400 | 165-325 | 275-535 | >30 | 1.300 |
| 4 - 7 | 250-490 | 215-420 | 360-695 | >35 | 1.700 |
| 7 - 11 | 285-550 | 245-470 | 410-785 | >40 | 2.400 |

Ref.: The Ross metabolic Formula System. Nutrition Support Protocols, 4th edition, USA, 2001; 74-102.

Fuente: Revista chilena de Nutrición (23)

Tabla 4

Recomendaciones de nutrientes en Enfermedad de Orina Olor a Jarabe de Arce

| edad (meses) | valina mg/kg/día | isoleucina mg/kg/día | leucina mg/kg/día | proteína g/kg/día | calorías kcal/kg/día |
|--------------|------------------|----------------------|-------------------|-------------------|----------------------|
| 0 < 3 | 42 - 70 | 36 - 60 | 60 - 100 | 3.5 - 3.0 | 145 - 95 |
| 3 < 6 | 35 - 60 | 30 - 50 | 50 - 85 | 3.5 - 3.0 | 145 - 95 |
| 6 < 9 | 28 - 50 | 25 - 40 | 40 - 70 | 3.0 - 2.5 | 135 - 80 |
| 9 < 12 | 21 - 38 | 18 - 33 | 30 - 55 | 3.0 - 2.5 | 135 - 80 |
| años | mg/día | mg/día | mg/día | g/día | kcal/día |
| 1 - 4 | 190-400 | 165-325 | 275-535 | >30 | 1.300 |
| 4 - 7 | 250-490 | 215-420 | 360-695 | >35 | 1.700 |
| 7 - 11 | 285-550 | 245-470 | 410-785 | >40 | 2.400 |

Ref.: The Ross metabolic Formula System. Nutrition Support Protocols, 4th edition, USA, 2001; 74-102.

Fuente: Revista chilena de Nutrición (23)

11.2 Anexo 2



UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS



CENTRO DE INVESTIGACIONES DE LAS CIENCIAS DE LA SALUD –CICS-

UNIDAD DE TRABAJOS DE GRADUACION

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo Vera Lucía Morales López estudiante de Medicina, me encuentro en fase de realización de trabajo de graduación cuyo tema es: Caracterización clínica y epidemiológica de los pacientes neurológicos menores de 15 años de OSSHP, con resultado de prueba de tamizaje positiva, para errores innatos del metabolismo por déficit de galactocinasa, déficit de galactosa-I-fosfato uridil transferasa, aminoacidopatías, déficit de acilcarnitinas y déficit de la 17- hidroxiprogesterona, en los meses de mayo a octubre del 2010. Para poder llevar a cabo dicho estudio se pretende realizar prueba tamizaje para pruebas metabólicas, que consiste en tomar una pequeña cantidad de sangre capilar del pulpejo de los dedos o del talón del pie, para colocarlo en un pedazo de papel filtro y luego analizar las muestras por medio de procedimientos específicos.

Se establecerá si el paciente presenta algún error innato del metabolismo y según sea el caso pertenecerá al estudio dicho anteriormente.

Con lo dicho anteriormente se solicita su autorización para que (Nombre del paciente): - _____ de (sala donde se encuentra) _____ sea parte de la investigación, habiendo me explicado los beneficios y posibles complicaciones de la misma.

F _____

Nombre completo del responsable:

Papa mama otros

11.3 Anexo 3



UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS



CENTRO DE INVESTIGACIONES DE LAS CIENCIAS DE LA SALUD –CICS-

UNIDAD DE TRABAJOS DE GRADUACION

Instrumento de Recolección de Datos

I PARTE

NO. EXP:

Resultado de la prueba para errores innatos del metabolismo

II PARTE

DATOS GENERALES:

Nombre del paciente: _____

Edad actual: ____ años

Rango de edad:

Menores de 1 año ____ de 1-4 años ____ 5- 10años ____ 11-15 ____

Sexo: femenino ____ masculino ____

Lugar de Origen:

1. DIAGNÓSTICOS NEUROLOGICOS DE BASE

- Parálisis cerebral
- Retraso psicomotor
- Retraso del crecimiento
- Síndrome convulsivo/epilepsia

2. MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO POR ACUMULACION DE SUSTANCIAS TÓXICAS

Marcar si el paciente presenta una o más de las siguientes características.

- la regresión del desarrollo
 - vómitos recurrentes
 - olor inusual, especialmente durante una enfermedad aguda
 - episodios intermitentes de vómitos inexplicables, deterioro mental o estado comatoso
 - visceromegalia
 - cataratas congénitas
 - temblor o tremor.trs del mov
 - hombres: genitales mal desarrollados o apariencia feminoide
 - mujeres retraso de signos de pubertad
- no se encuentra crecimiento mamario en niñas mayores de 10
 - ausencia de ciclos menstruales en niñas mayores de 13 años
 - ausencia de crecimiento de vello púbico en niñas mayores de 10 años.
- OTROS: ESPECIFIQUE

11.4 Anexo 4

TABLA 1

**DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES NEUROLÓGICOS MENORES DE 15 AÑOS,
SEGÚN TIPO DE ERROR INNATO DEL METABOLISMO, OSSHP, ANTIGUA
GUATEMALA, AGOSTO-SEPTIEMBRE 2010.
GUATEMALA, OCTUBRE 2010**

| ERROR INNATO | f | % |
|--|----|-----|
| Perfil de aminoácidos anormal | 6 | 55 |
| Déficit acilcanitinas | 4 | 36 |
| Déficit galactocinasa | 1 | 9 |
| Déficit galactosa-1-fosfato-uridil transferasa | 0 | - |
| 17-hidroxiprogesterona | 0 | - |
| Total | 11 | 100 |

FUENTE: Instrumento de recolección de datos

TABLA 2

**DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES NEUROLÓGICOS MENORES DE 15 AÑOS,
CON ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO SEGÚN SEXO, OSSHP,
ANTIGUA GUATEMALA, AGOSTO-SEPTIEMBRE
GUATEMALA, OCTUBRE 2010**

| SEXO | f | % |
|-----------|----|-----|
| MASCULINO | 5 | 55 |
| FEMENINO | 6 | 45 |
| total | 11 | 100 |

FUENTE: instrumento de recolección de datos

TABLA 3
DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES NEUROLÓGICOS MENORES DE 15 AÑOS,
CON ERROR INNATO DEL METABOLISMO, SEGÚN EDAD, OSSHP, ANTIGUA
GUATEMALA, AGOSTO-SEPTIEMBRE 2010.
GUATEMALA, OCTUBRE 2010

| RANGOS DE EDAD | f | % |
|------------------|----|-----|
| menores de 1 año | 1 | 9 |
| 1 a 4 años | 3 | 27 |
| 5 a 10 años | 3 | 27 |
| 11 a 15 años | 4 | 36 |
| total | 11 | 100 |

FUENTE: instrumento de recolección de datos

TABLA 4
DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES NEUROLÓGICOS MENORES DE 15 AÑOS,
CON EROR INNATO DEL METABOLISMO, SEGÚN REGIÓN DE
PROCEDENCIA, OSSHP, ANTIGUA GUATEMALA, AGOSTO-SEPTIEMBRE
2010.
GUATEMALA, OCTUBRE 2010

| REGIONES PROCEDENCIA | f | % |
|----------------------|----|-----|
| I metropolitana | 1 | 9 |
| II norte | 0 | 0 |
| III nororiente | 0 | 0 |
| IV sur oriente | 0 | 0 |
| V central | 3 | 27 |
| VI suroccidente | 4 | 36 |
| VII noroccidente | 3 | 27 |
| VII peten | 0 | 0 |
| total | 11 | 100 |

FUENTE: instrumento de recolección de datos

