

# Incidencia de errores innatos del metabolismo y otros trastornos detectados en un programa de cribado metabólico neonatal ampliado de un grupo mexicano de hospitales

H. Cruz-Camino<sup>1,5</sup>, E.A. Martínez Cervantes<sup>1,3</sup>, C. Cantú-Reyna<sup>1,4</sup>, D.L. Vázquez-Cantu<sup>1,4</sup>, A. Zea-Rey<sup>1</sup>, R. Gómez Gutiérrez<sup>1,2</sup>, J.A. Vera Delgado<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Genomi-k S.A.P.I. de C.V., Monterrey. Nuevo León. México. <sup>2</sup>Christus Muguerza Sistemas Hospitalarios. México.

<sup>3</sup>Universidad de Monterrey. Monterrey. Nuevo León. México. <sup>4</sup>Tecnológico de Monterrey. Escuela de Medicina y

Ciencias de la Salud. Monterrey. Nuevo León. México. <sup>5</sup>Tecnológico de Monterrey. Escuela de Ingeniería y Ciencias. Monterrey. Nuevo León. México

## Resumen

**Introducción:** La detección de errores innatos del metabolismo (EIM), endocrinopatías, hemoglobinopatías y otros trastornos por medio del cribado metabólico neonatal es una iniciativa de salud mundial que comenzó hasta el año 1973 en México. La incidencia nacional de este grupo de enfermedades es incierta debido a la falta de programas de cribado metabólico neonatal ampliado (CMNA), aunada a la carencia de publicaciones relacionadas. Para el presente manuscrito, la incidencia de EIM en el noreste de México se estima a partir de un programa de CMNA en hospitales privados del Grupo Christus Muguerza.

**Material y métodos:** El estudio fue retrospectivo e incluyó la revisión de resultados de 19.768 recién nacidos (RN), obtenidos de marzo de 2006 a febrero de 2017.

**Resultados:** El programa de CMNA detectó a 60 RN con algún EIM u otro trastorno y 104 fueron identificados como heterocigotos, presentando una incidencia de 30,4 y 52,7 por cada 10.000 RN, respectivamente. El diagnóstico más frecuente fue la deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD); y en el caso de los heterocigotos, las hemoglobinopatías. La combinación de tecnologías en el cribado resultó en una especificidad del 99,95%, una sensibilidad cercana al 100% y un valor predictivo positivo del 86,96%.

**Conclusiones:** Los programas de CMNA ofrecen la posibilidad de detectar y confirmar un diagnóstico temprano para ofrecer un tratamiento específico, en combinación con un asesoramiento genético. Por otro lado, estos resultados proporcionan una estimación de la incidencia de los EIM, endocrinopatías, hemoglobinopatías y otros trastornos en un grupo de hospitales privados en México.

©2020 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados.

## Palabras clave

Cribado metabólico neonatal, incidencia, México, errores innatos del metabolismo

## Abstract

**Title:** Incidence of inborn errors of metabolism and other diseases detected in a newborn screening program within a group of Mexican private hospitals

**Introduction:** The detection of inborn errors of metabolism (IEM), endocrinopathies, hemoglobinopathies, and other disorders through newborn screening (NBS) is a global health initiative that began until 1973 in Mexico. The national incidence of this group of diseases is uncertain due to the lack of NBS programs and related publications. For the present manuscript, the incidence of a specific group of IEM, endocrinopathies, hemoglobinopathies, and other disorders in newborns was estimated from an NBS program implemented in a private group of hospitals part of Grupo Christus Muguerza located northeast of Mexico.

**Material and methods:** This retrospective study included the examination of 19,768 newborns' results obtained from the NBS program from March 2006 to February 2017.

**Results:** The NBS program found 60 newborns with an IEM or other disorder and 104 were identified as carriers, with an incidence of 30.4 and 52.7 per 10,000 newborns, respectively. The most frequent diagnosis was glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency (G6PD); and in the case of carriers, were hemoglobinopathies. The combination of screening technologies showed a specificity of 99.95%, a sensitivity close to 100%, and a positive predictive value of 86.96%.

**Conclusions:** The benefit of an NBS program is to establish an early diagnosis to offer prompt treatment and proper genetic counseling. Furthermore, these results provide an estimation of IEM, endocrinopathies, hemoglobinopathies, and other disorders incidence in a group of private hospitals in Mexico.

©2020 Ediciones Mayo, S.A. All rights reserved.

## Keywords

Neonatal screening, incidence, Mexico, inborn errors of metabolism

## Introducción

Los errores innatos del metabolismo (EIM) son un conjunto de enfermedades genéticas causadas por deficiencias enzimáticas que modifican las vías metabólicas –ocasionando alteraciones estructurales y/o funcionales en las células– y que fueron descritas por primera vez en 1909 por Sir Archibald Edward Garrod<sup>1</sup>. El cribado metabólico neonatal ampliado (CMNA) consiste en una metodología mixta que permite la detección de EIM, condiciones hematológicas y endocrinológicas, así como otros trastornos. La importancia de realizar el CMNA es la detección temprana de una serie de EIM y otras alteraciones para evitar las manifestaciones clínicas que afecten la calidad de vida del recién nacido. El diagnóstico de los EIM es un reto

desde el punto de vista clínico por la heterogeneidad inherente a estas condiciones, por lo que resulta un desafío la protocolización de un abordaje diagnóstico<sup>2</sup>.

La incidencia de este grupo de enfermedades comunicada a nivel mundial varía desde 20:10.000 recién nacidos (RN) en EE.UU.<sup>3</sup>, 5,3:10.000 RN en la región de Murcia<sup>4</sup> y 4,8:10.000 en Galicia<sup>5</sup> –ambas en España–, hasta 2,7:10.000 en Italia<sup>6</sup> o 1,1:10.000 en Japón<sup>7</sup>. En México, se han reportado diferentes estimaciones de la incidencia, desde 2:1.000 RN<sup>8</sup> hasta 34:10.000 RN<sup>9</sup>. Estas diferencias se deben principalmente al número de enfermedades estudiadas y a las diferentes metodologías utilizadas en el CMNA. Dentro de los desórdenes incluidos en el cribado, a nivel mundial el más frecuente es el hipotiroidismo congénito primario (CH), con una incidencia de 5:10.000 RN,

### TABLA 1

#### EIM, endocrinopatías, hemoglobinopatías y otros trastornos incluidos en el programa de CMNA llevado a cabo en el Grupo Christus Muguerza

<i>Trastornos metabólicos</i>	<i>Código</i>
<i>Trastornos de B-oxidación de los ácidos grasos</i>	
Deficiencia de carnitina-acilcarnitina traslocasa	CACT
Deficiencia de carnitina palmitoiltransferasa 1	CPT 1A
Deficiencia de 3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena larga	LCHAD
Deficiencia de 2,4-dienoil-CoA reductasa	DE RED
Deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media	MCAD
Acidemia glutárica tipo II	GA2
Deficiencia de carnitina palmitoiltransferasa tipo II	CPT II
Deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena corta	SCAD
Deficiencia de 3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena corta	SCHAD
Deficiencia de proteína trifuncional	TFP
Deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga	VLCAD
<i>Trastornos de ácidos orgánicos</i>	
Aciduria 3-hidroxi, 3-metil-glutárica	HMG
Acidemia glutárica tipo I	GA1
Isobutiril glicinuria	IBG
Acidemia isovalérica aguda	IVA
Acidemia isovalérica crónica	IVA
2-metilbutirilglicinuria	2MBG
Deficiencia de 3-metilcrotonil-CoA carboxilasa	3MCC
Deficiencia de metilmalonil coenzima A mutasa (tipo MUT 0)	MUT
Deficiencia de metilmalonil coenzima A mutasa (tipo MUT -)	MUT
Acidemia metilmalónica	Cbl A,B
Acidemia metilmalónica	Cbl C,D
Deficiencia de beta-cetolasa	β KT
Acidemia propiónica aguda	PROP
Acidemia propiónica crónica	PROP
Acidemia malónica	MAL
Deficiencia de holocarboxilasa sintetasa	MCD

continúa

**TABLA 1 (continuación)**
**EIM, endocrinopatías, hemoglobinopatías y otros trastornos incluidos en el programa de CMNA llevado a cabo en el Grupo Christus Muguerza**

<i>Trastornos de los aminoácidos</i>	
Aciduria argininosuccínica aguda	ASA
Aciduria argininosuccínica crónica	ASA
Argininemia	ARG
Citrulinemia tipo I	CIT
Citrulinemia tipo II	CIT II
Homocistinuria	HYC
Hipermetioninemia	MET
Tirosinemia tipo I	TYR I
Tirosinemia tipo II	TYR II
Tirosinemia tipo III	TYR III
Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce clásica	MSUD
Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce intermedia	MSUD
Fenilcetonuria clásica	PKU
Hiperfenilalaninemia benigna	H-PHE
Defecto en la biosíntesis de cofactor biopterina	BIOPT (BS)
Defecto en la regeneración del cofactor biopterina	BIOPT (REG)
5-oxoprolinuria	5OXOPRO
Deficiencia de ornitina transcarbamilasa	OTC
Hiperornitinemia-hiperamonemia-homocitrulinuria	HHH
<i>Trastornos vitamínicos</i>	
Deficiencia completa de biotinidasa	BIOT
Deficiencia parcial de biotinidasa	BIOT
<i>Trastornos endocrinos</i>	
Hiperplasia suprarrenal congénita perdedora de sal	CAH
Hiperplasia suprarrenal congénita virilizante simple	CAH
Hipotiroidismo congénito primario	CH
<i>Trastornos hematológicos</i>	
Enfermedad de hemoglobina S	Hb S
Enfermedad de hemoglobina SC	Hb S/C
Anemia de células falciformes	Hb SS
Betatasemia de hemoglobina S	Hb S/βTh
Enfermedad de hemoglobina C	Hb C
Enfermedad de hemoglobina E	Hb E
Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa	G6PD
<i>Otros trastornos</i>	
<i>Trastornos de la galactosa</i>	
Galactosemia clásica	GALT
Deficiencia de galactoepimerasa	GALE
Deficiencia de galactocinasa	GALK
<i>Trastornos pulmonares</i>	
Fibrosis quística	CF

seguido en frecuencia por la fibrosis quística (CF) y la anemia de células falciformes (Hb SS), con una incidencia de 2,7 y 2,0-2,7 por cada 10.000 RN, respectivamente<sup>10</sup>. Aunado a ello, los últimos informes indican que la deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) es el principal trastorno hematológico detectado por CMNA en México<sup>9</sup>.

El escrito presenta los resultados del programa de CMNA que se ha realizado en conjunto entre Christus Muguerza Sistemas Hospitalarios S.A. de C.V., un grupo de hospitales privados con trascendencia principalmente en el noreste del país, y Genomi-k S.A.P.I. de C.V., una empresa mexicana que ofrece un programa integral de CMNA. Dicho CMNA incluyó la detección

de más de 50 EIM, hemoglobinopatías, endocrinopatías y otros trastornos (tabla 1). Se utilizó la nomenclatura de Sweetman et al.<sup>11</sup> para referirse a las enfermedades detectadas por el CMNA. El presente trabajo tiene como objetivo presentar la incidencia estimada de los EIM y otros trastornos en los RN mexicanos dentro de este grupo de hospitales privados.

## Material y métodos

El estudio comprendió el análisis de los 19.768 reportes de CMNA realizados a todos los RN en el periodo del 1 de marzo de 2006 al 28 de febrero de 2017 que nacieron en el Grupo

### TABLA 2

#### Metodología para la detección de los EIM, endocrinopatías, hemoglobinopatías y otros trastornos en el programa de CMNA del Grupo Christus Muguerza

Enfermedades/perfiles	1.ª instancia	2.ª instancia
Trastornos de aminoácidos	Espectrometría de masas en tándem (TYRI: +cuantificación de succinilacetona)	PCR por alelo específico para la detección de variantes para: *MSUD: ( <i>BCKDHA</i> ) c.1312T>A
Trastornos de ácidos orgánicos	Espectrometría de masas en tándem	PCR por alelo específico para la detección de variantes para: *GA1: ( <i>GCDH</i> ) c.1204C>T, c.1262C>T * PROP: ( <i>PCCB</i> ) c.502G>A, c.1173dupT, c.1218_1231delGGGCATCATCCGGCins12 * MUT: ( <i>MMUT</i> ) c.655A>T, c.2150G>T * 3MCC: ( <i>MCCC2</i> ) c.517dupT * IVA: ( <i>IVD</i> ) c.941C>T
Defectos de $\beta$ -oxidación de ácidos grasos	Espectrometría de masas en tándem	PCR por alelo específico para la detección de variantes para: *MCAD: ( <i>ACADM</i> ) c.199T>C, c.997A>G *LCHAD: ( <i>HADHA</i> ) c.1528G>C
Hipotiroidismo congénito (CH)	Fluoroimmunoensayo	NA
Hiperplasia suprarrenal congénita (CAH)	Fluoroimmunoensayo	Extracción orgánica de la 17-hidroxiprogesterona (cuantificación)
Deficiencia de biotinidasa (BIOT)	Enzimática/fluoroimmunoensayo	PCR por alelo específico para la detección de variantes para: ( <i>BTID</i> ) c.104_110delGCGGCTGinsTCC, c.476G>A, c.517G>A, c.761A>G, c.1213T>G, c.1336G>C, c.1374A>C y c.1618C>T
Galactosemia clásica (GALT)	Enzimática/fluorometría	PCR por alelo específico para la detección de variantes para: ( <i>GALT</i> ) c.404C>T, c.563A>G, c.584T>C, c.855G>T y c.940A>G (Duarte)
Galactosemias no clásicas (GALK, GALE)	Fluorometría	Galactosa fraccionada (galactosa sin galactosa-1-fosfato)
Hemoglobinopatías (HB)	Isoelectroenfoque	PCR por alelo específico para la detección de variantes para: ( <i>HBB</i> ) c.19G>A (HbC), c.20A>T (HbS), c.79G>A (Hb E), c.364G>C (Hb D) y c.364G>A (Hb O); c.-79A>G, c.-138C>T y c.92+6T>C ( $\beta$ -talasemias)
Fibrosis quística (CF)	Fluoroimmunoensayo	PCR por alelo específico para la detección de variantes para: ( <i>CFTR</i> ) c.254G>A, c.262_263delTT, c.350G>A, c.366T>A, c.489+1G>T, c.579+1G>T, c.948delT, c.1000C>T, c.1040G>C, c.1040G>A, c.1210-12T[5,7,9], c.1364C>A, c.1516A>G, c.1519A>G, c.1519_1521delATC, c.1521_1523delCTT, c.1523T>G, c.1558G>T, c.1585-1G>A, c.1624G>T, c.1645A>C, c.1646G>A, c.1652G>A, c.1657C>T, c.1675G>A, c.1679G>C, c.1766+1G>A, c.1766+5G>T, c.2051_2052delAAinsG, c.2052delA, c.2175dup, c.2657+5G>A, c.2988+1G>A, c.3276C>A, c.3302T>A, c.3484C>T, c.3659delC, c.3718-2477C>T, c.3744delA, c.3764C>A, c.3773dupT, c.3846G>A y c.3909C>G
Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD)	PCR por alelo específico para la detección de variantes para: ( <i>G6PD</i> ) c.202G>A, c.376A>G, c.563C>T, c.1388G>A, c.1376G>T	No se realiza segunda instancia

3MCC: deficiencia de 3-metilcrotonil-CoA carboxilasa; CMNA: cribado metabólico neonatal ampliado; EIM: errores innatos del metabolismo; GA1: acidemia glutárica tipo 1; GALE: deficiencia de epimerasa; GALK: deficiencia de galactocinasa; GALT: deficiencia de galactosa-1-fosfato uridiltransferasa; IVA: acidemia isovalérica; LCHAD: deficiencia de 3-hidroxiacil CoA-deshidrogenasa de cadena larga; MCAD: deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media; MSUD: enfermedad de la orina con olor a jarabe de maple; MUT: acidemias metilmalónicas; NA: no aplicable; PCR: reacción en cadena de la polimerasa; PROP: acidemia propiónica; TYR I: tirosinemia tipo I.

Christus Muguerza; particularmente, de 3 hospitales ubicados en Monterrey, Nuevo León, México (Hospital Alta Especialidad, Hospital Conchita, Hospital Sur) y 3 hospitales más ubicados en los estados de Chihuahua, Coahuila y Tamaulipas, todos en la región noreste del país.

Los resultados de CMNA se obtuvieron a través de la toma de muestras de sangre seca de RN que se recolectaron entre las 24 y 48 horas tras haber nacido para ser analizadas en los Laboratorios PerkinElmer Genomics en EE.UU. En la tabla 2 se muestran las metodologías llevadas a cabo para el CMNA. Entre ellas, la espectrometría de masas en tándem (MS/MS) se utilizó para estudiar los perfiles de aminoácidos y acilcarnitinas, los ensayos bioquímicos específicos para detectar biomarcadores relacionados con la hiperplasia suprarrenal congénita (CAH), CH, galactosemia, deficiencia de biotinidasa (BIOT) y CF. Además, la detección de hemoglobinopatías se llevó a cabo por isoelectroenfoque, mientras que se realizaron estudios moleculares para la búsqueda de mutaciones puntuales relacionadas con G6PD y otras patologías.

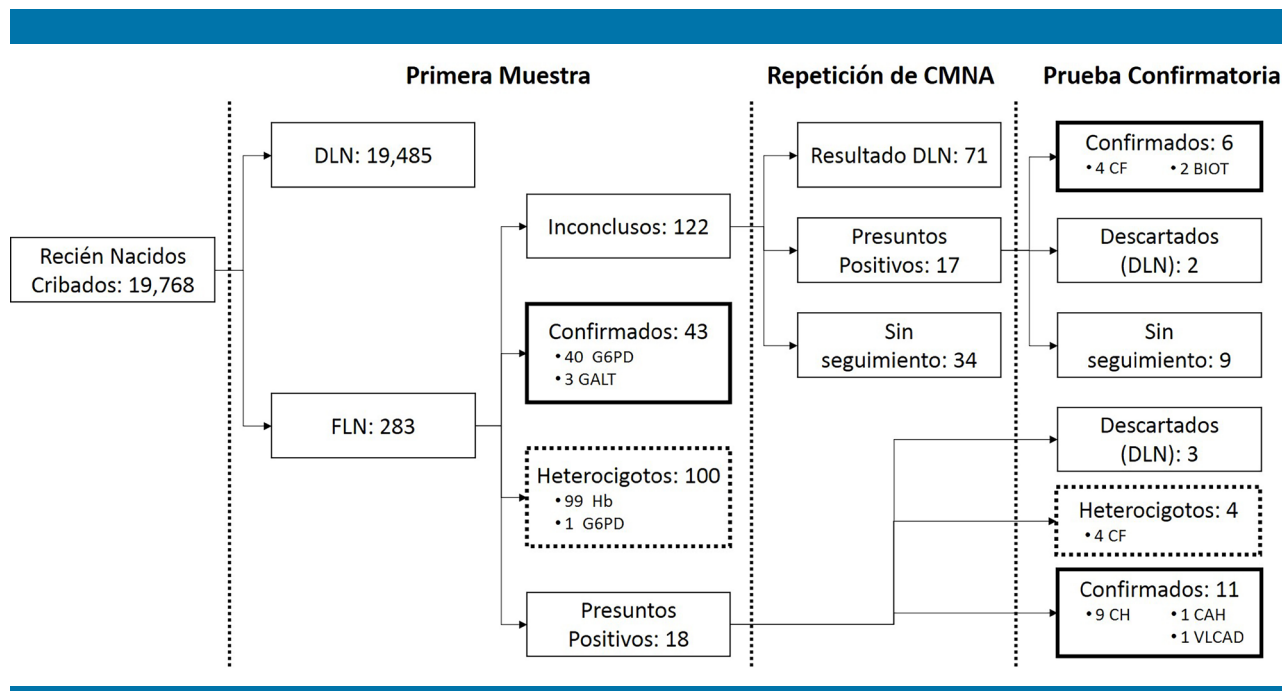
El protocolo utilizado dentro de este programa de CMNA ante un resultado fuera de los límites normales (FLN) estableció la toma de una segunda muestra, o bien la realización de pruebas confirmatorias específicas para la enfermedad presuntamente positiva (tabla 1). Cabe mencionar que un falso positivo se considera hasta el momento en que una prueba confirmatoria descarta la sospecha del CMNA. Los resultados presentados fueron

analizados mediante estadística descriptiva, para determinar la incidencia de EIM y otros desórdenes en la población estudiada.

## Resultados

De los 19.768 reportes analizados, en la primera muestra 283 RN obtuvieron resultados FLN. Estos resultados comprenden 122 resultados inconclusos –es decir, los valores se encontraron cercanos a las líneas de corte–, 43 confirmados, 100 heterocigotos y 18 presuntos positivos. A aquellos pacientes con resultado inconcluso se les indicó un segundo cribado, de los cuales 71 presentaron valores dentro de los límites normales (DLN), 17 fueron catalogados como presuntos positivos, y para 34 RN no fue posible realizar un segundo CMNA. Los 35 resultados presuntos positivos (obtenidos desde la primera muestra y en la repetición del CMNA) requirieron una prueba confirmatoria para su diagnóstico, de los cuales sólo fue posible obtener la muestra requerida para 26 pacientes.

Al finalizar el protocolo de los 283 RN con resultados FLN en la primera muestra, 60 fueron diagnosticados con algún EIM u otro trastorno, 71 obtuvieron un resultado DLN en una segunda muestra, 5 fueron descartados (falso positivo), 104 fueron identificados como heterocigotos y para 43 no fue posible continuar con su seguimiento. En la figura 1 se muestran los resultados descritos. De acuerdo con lo anterior, la incidencia en el estu-



**Figura 1.** Etapas, clasificación y hallazgos de resultados de CMNA. BIOT: deficiencia de biotinidasa; CAH: hiperplasia suprarrenal congénita; CF: fibrosis quística; CMNA: cribado metabólico neonatal ampliado; DLN: dentro de los límites normales; FLN: fuera de los límites normales; G6PD: deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa; GALT: deficiencia de galactosa-1-fosfato uridiltransferasa; Hb: hemoglobinopatías; VLCAD: deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga

TABLA 3

## Casos de RN heterocigotos detectados por CMNA

Trastorno	Número de RN	Hallazgo molecular	Cigosidad	Datos adicionales	Incidencia (n= 10.000 RN)
Hb S	56	c.173A>T*	Hetero	-	28,4
Var Hb	24	-	-	Identificación de 2 bandas en IEF (Hb A y otra diferente)	12,2
Hb D	11	c.121G>C*	Hetero	-	5,6
Hb C	7	c.172G>A*	Hetero	-	3,5
Hb E	1	c.232G>A*	Hetero	-	0,5
CF	4	c.1521_1523delCTT ( $\Delta$ F508)*	Hetero	Prueba de electrolitos en sudor negativa	2
G6PD	1	c.563C>T*	Hetero	-	0,5

\*Hallazgo molecular identificado en el CMNA. CF: fibrosis quística; CMNA: cribado metabólico neonatal ampliado; G6PD: deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa; Hb: hemoglobina; IEF: isoelectroenfoque; RN: recién nacidos; Var Hb: variante de hemoglobina.

dio muestra que 30,4:10.000 RN presentaron algún EIM u otro trastorno, mientras que 52,7:10.000 fueron identificados como heterocigotos.

Dentro de los EIM y otros trastornos detectados con mayor incidencia se encontraron la G6PD con 20,3:10.000, seguida del CH con 4,6:10.000. Por otro lado, las hemoglobinopatías contribuyen como principal padecimiento detectado con carácter heterocigoto con una incidencia de 50,2:10.000 RN (tabla 3); dentro de dicho grupo, la Hb S fue la más frecuente, con un 56,6% de los RN detectados.

En particular, de los RN positivos para algún EIM u otro trastorno (figura 1 y tabla 4), el 73,3% fueron confirmados molecularmente en el CMNA (comprendiendo 40 casos de G6PD hemocigotos para el genotipo A-, 1 caso de CF homocigoto para la mutación  $\Delta$ F508 y 3 casos de galactosemia clásica, variante Duarte). El diagnóstico se confirmó en el resto de los pacientes a través de otros estudios y/o los antecedentes del paciente. Por otro lado, con relación a los casos heterocigotos (figura 1 y tabla 3), el 73% fueron detectados como tal directamente con prueba molecular en el CMNA. Cabe mencionar que, como hallazgo adicional, la tirosinemia neonatal transitoria (TNT) se

TABLA 4

## Casos de RN confirmados detectados por CMNA

Trastorno	Número de RN	Hallazgo molecular	Cigosidad	Datos adicionales	Incidencia (n= 10.000 RN)
G6PD	40	c.202G>A;376A>G* (genotipo A-)	Hemi	-	20,3
CF	1	c.1521_1523delCTT ( $\Delta$ F508)*	Homo	-	2
	1	c.1521_1523delCTT ( $\Delta$ F508)*	Hetero	Prueba de electrolitos en sudor positiva	
	1	c.1521_1523delCTT ( $\Delta$ F508)*	Hetero	Íleo meconial y hermana confirmada para CF	
	1	c.1521_1523delCTT ( $\Delta$ F508)*	Hetero	Íleo meconial y atelectasias	
GALT	3	c.940A>G (N314D)*	Hetero	-	1,5
		c.563A>G (Q188R)*	Hetero		
BIOT	1	c.1330G>C (D444H)*	Homo	Hallazgo confirmatorio en prueba molecular	1
	1	c.1330G>C (D444H)* c.1629C>A (D545E)	Hetero Hetero		
CH	9	-	-	Hallazgo confirmatorio en prueba de función tiroidea	4,6
CAH	1	-	-	Hallazgo confirmatorio en panel esteroideo	0,5
VLCAD	1	-	-	Hallazgo confirmatorio en cuantificación de ácidos orgánicos	0,5

\*Hallazgo molecular identificado en el CMNA. BIOT: deficiencia de biotinidasa; CAH: hiperplasia suprarrenal congénita; CF: fibrosis quística; CH: hipotiroidismo congénito; DLN: dentro de los límites normales; FLN: fuera de los límites normales; GALT: deficiencia de galactosa-1-fosfato uridiltransferasa; CMNA: cribado metabólico neonatal ampliado; VLCAD: deficiencia de acil CoA-deshidrogenasa de cadena muy larga.

presentó en 4,1:10.000 RN, detectándose por la reducción de valores de tirosina en la segunda muestra del CMNA.

Respecto al conjunto de metodologías utilizadas en este programa, la especificidad se aproximó al 99,95%, con una tasa de falsos positivos del 0,05%, considerando que la prueba confirmatoria descartó la sospecha del CMNA. Por otro lado, la sensibilidad calculada es cercana al 100% debido a que no se han reportado falsos negativos hasta el momento del presente escrito. El valor predictivo positivo global del CMNA se calculó en 86,96%.

## Discusión y conclusiones

La integración y el cumplimiento de programas de CMNA son la base de múltiples beneficios, que van desde estudios epidemiológicos hasta la atención y abordajes terapéuticos de los RN detectados. De acuerdo con la incidencia descrita por Cantú-Reyna et al.<sup>9</sup> en una investigación de un hospital privado de la misma región (34:10.000 RN para EIM u otros trastornos y 68:10.000 RN para casos en estado heterocigoto), el presente estudio muestra un resultado similar –30,4:10.000 RN y 52,7:10.000 RN, respectivamente—. Es importante mencionar que los RN confirmados con algún trastorno recibieron asesoramiento genético, abordaje terapéutico y seguimiento médico.

Las diferencias del presente escrito comparadas a nivel internacional (EE.UU. estima 20:10.000 RN<sup>3</sup>, España 5,3:10.000 RN<sup>4</sup>, Italia 2,7:10.000 RN<sup>6</sup> y Japón 1,1:10.000 RN<sup>7</sup>) se deben principalmente a los biomarcadores estudiados, a la manera en que los pacientes fueron detectados –es decir, ya sea a través de CMNA o pacientes enfermos referidos a algún centro de referencia–, a aspectos demográficos y geográficos o al tamaño de la muestra, entre otros.

Dentro de las patologías encontradas con mayor frecuencia, la G6PD fue la predominante, con una incidencia de 20,3:10.000 RN. Aunque dicha incidencia es menor a la presentada por otros grupos de investigación mexicanos que han comunicado un rango promedio del 0,26%<sup>9</sup>, 0,71%<sup>12</sup> y 0,95%<sup>13</sup>, la frecuencia de la variante A- también fue predominante en el norte del país<sup>9,13,14</sup>. Este genotipo está catalogado como clase III<sup>15</sup>, por lo que sus manifestaciones se presentan hasta que la persona es sometida a diferentes estresores (p. ej., algunos medicamentos o alimentos).

Por otro lado, el CH fue para este estudio la segunda patología más frecuentemente encontrada (4,6:10.000 RN), consistente con la investigación de Rendón et al. realizada en la República Mexicana, que reportó una incidencia de 4,3:10.000 RN<sup>16</sup>. Asimismo, a nivel internacional se informan incidencias similares en Taiwán (5:10.000 RN)<sup>17</sup>, Italia (4,7:10.000 RN)<sup>18</sup> y Argentina (4,2:10.000 RN)<sup>19</sup>.

Para el caso de RN identificados como heterocigotos, la mayoría se encuentran concentrados en el grupo de hemoglobino-

patías, con mayor predominio para Hb S (28,4:10.000 RN). A pesar de presentarse en un mayor porcentaje que el resto de las hemoglobinopatías estudiadas, es una incidencia más baja a la comunicada en otras regiones del país, como el Golfo de México, donde asciende hasta el 6%<sup>20</sup>-13%<sup>21</sup> principalmente por la proporción de ascendencia africana presente en dicha región.

Como hallazgos adicionales, la TNT fue la condición más frecuentemente encontrada; algunos informes la han asociado con alteraciones en el aprendizaje y en las habilidades neuro-lingüísticas de algunos niños<sup>22,23</sup>. En particular, en la región noreste de nuestro país se han informado incidencias de 14:10.000 RN<sup>9</sup> y 0,3:10.000 RN<sup>8</sup>. Esta condición se presenta por factores como la prematuridad y el peso bajo para la edad gestacional<sup>24</sup>.

Evaluando el tema de tecnología dentro del CMNA, gracias a la incorporación de pruebas moleculares dentro del mismo, el 68,8% de los RN establecidos como heterocigotos o confirmados con algún EIM u otro trastorno (tablas 3 y 4) fueron identificados sin la necesidad de estudios adicionales posteriores, reduciendo considerablemente la inversión económica y de tiempo para lograr un diagnóstico.

Dentro de este análisis molecular propio del CMNA, un hallazgo relevante dentro del programa fue para CF, donde el 100% de los RN, tanto en estado heterocigoto (tabla 3) como los confirmados (tabla 4), fueron identificados con al menos una mutación  $\Delta F508$ , en contraste con lo reportado por otro grupo de investigación en México (<50%)<sup>25</sup>.

Finalmente, es necesario reforzar la importancia de la detección oportuna de los EIM, siendo que esto impacta directamente en el pronóstico de los pacientes. Sumado a ello, la realización de pruebas confirmatorias es crítica para definir el abordaje terapéutico que pudiera requerir el RN. La asesoría médica especializada, así como el seguimiento estrecho de los pacientes detectados, son de suma importancia y el culmen de un programa de cribado metabólico neonatal. Considerando los EIM u otros trastornos detectados con mayor frecuencia en el presente estudio, se recomienda la inclusión de G6PD, CH y CF en los programas de CMNA en México. ■

## Bibliografía

1. Mak CM, Lee H-CH, Chan AY-W, Lam C-W. Inborn errors of metabolism and expanded newborn screening: review and update. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2013; 50: 142-162.
2. Vitoria Miñana I, Rausell Félix D, Lahuerta Cervera S, Sánchez Zahonero S, Dalmau Serra J. Errores innatos del metabolismo intermediario. Propuesta de guía diagnóstica de urgencias en un hospital comarcal. *Acta Pediatr Esp*. 2013; 71: 47-53.
3. Green NS, Dolan SM, Murray TH. Newborn screening: complexities in universal genetic testing. *Am J Public Health*. 2006; 96: 1.955-1.959.
4. Juan-Fita MJ, Egea-Mellado JM, González-Gallego I, Moya-Quiles MR, Fernández-Sánchez A. Cribado neonatal ampliado en

- la región de Murcia. Experiencia de tres años. *Med Clin (Barc)*. 2012; 139: 566-571.
5. Couce ML, Castiñeiras DE, Bóveda MD, Baña A, Cocho JA, Iglesias AJ, et al. Evaluation and long-term follow-up of infants with inborn errors of metabolism identified in an expanded screening programme. *Mol Genet Metab*. 2011; 104: 470-475.
  6. Dionisi-Vici C, Rizzo C, Burlina AB, Caruso U, Sabetta G, Uziel G, et al. Inborn errors of metabolism in the Italian pediatric population: a national retrospective survey. *J Pediatr*. 2002; 140: 321-327.
  7. Yamaguchi S. Newborn screening in Japan: restructuring for the new era. *Ann Acad Med Singapore*. 2008; 37: 13-17.
  8. Torres-Sepúlveda M del R, Martínez-de Villarreal LE, Esmer C, González-Alanís R, Ruiz-Herrera C, Sánchez-Peña A, et al. Tamiz metabólico neonatal por espectrometría de masas en tándem: dos años de experiencia en Nuevo León, México. *Salud Publica Mex*. 2008; 50: 200-206.
  9. Cantú-Reyna C, Zepeda LM, Montemayor R, Benavides S, González HJ, Vázquez-Cantú M, et al. Incidence of inborn errors of metabolism by expanded newborn screening in a Mexican hospital. *J Inborn Errors Metab Screen*. 2016; 4: 1-8.
  10. Vela-Amieva M, Belmont-Martínez L, Fernández-Lainez C, Ramírez-Frías C, Ibarra-González I. Frecuencia de enfermedades metabólicas congénitas susceptibles de ser identificadas por el tamiz neonatal. *Acta Pediatr Mex*. 2009; 30: 156-162.
  11. Sweetman L, Millington DS, Therrell BL, Hannon WH, Popovich B, Watson MS, et al. Naming and counting disorders (conditions) included in newborn screening panels. *Pediatrics*. 2006; 117: S308-S314.
  12. Medina MD, Vaca G, Lopez-Guido B, Westwood B, Beutler E. Molecular genetics of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in Mexico. *Blood Cells Mol Dis*. 1997; 23: 88-94.
  13. García-Magallanes N, Luque-Ortega F, Aguilar-Medina EM, Ramos-Payán R, Galaviz-Hernández C, Romero-Quintana JG, et al. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in northern Mexico and description of a novel mutation. *J Genet*. 2014; 93: 325-330.
  14. Cantú-Reyna C, Santos-Guzmán J, Cruz-Camino H, Vázquez Cantu DL, Góngora-Cortéz JJ, Gutiérrez-Castillo A. Glucose-6-Phosphate dehydrogenase deficiency incidence in a Hispanic population. *J Neonatal Perinatal Med*. 2019; 12: 203-207.
  15. WHO Working Group. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Bull World Health Organ*. 1989; 67: 601-611.
  16. Rendón-Macías ME, Morales-García I, Huerta-Hernández E, Silva-Batalla A, Villasís-Keever MA. Birth prevalence of congenital hypothyroidism in Mexico. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2008; 22: 478-485.
  17. Chen C-Y, Lee K-T, Lee CT, Lai W, Huang Y. Epidemiology and clinical characteristics of congenital hypothyroidism in an Asian population: a nationwide population-based study. *J Epidemiol*. 2013; 23: 85-94.
  18. Olivieri A, Corbetta C, Weber G, Vigone MC, Fazzini C, Medda E. Congenital hypothyroidism due to defects of thyroid development and mild increase of TSH at screening: data from the Italian national registry of infants with congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98: 1.403-1.408.
  19. Chiesa A, Prieto L, Mendez V, Papendieck P, Calcagno M de L, Gruñeiro-Papendieck L. Prevalence and etiology of congenital hypothyroidism detected through an Argentine neonatal screening program (1997-2010). *Horm Res Paediatr*. 2013; 80: 185-192.
  20. Ruiz-Reyes G. Hemoglobinas anormales y talasemias en la República Mexicana. *Rev Invest Clin*. 1998; 50: 163-170.
  21. Peñaloza-Espinosa RI, Buentello-Malo L, Hernández-Maya MA, Nieva-García B. Frecuencia de la hemoglobina S en cinco poblaciones mexicanas y su importancia en la salud pública. *Salud Publica Mex*. 2008; 50: 325-329.
  22. Rice DN, Houston IB, Lyon ICTT, Macarthur BA, Mullins PR, Veale AMOO, et al. Transient neonatal tyrosinaemia. *J Inherit Metab Dis*. 1989; 12: 13-22.
  23. Mamunes P, Prince PE, Thornton NH, Hunt PA, Hitchcock ES, Laupus WE. Intellectual deficits after transient tyrosinemia in term neonates. *Pediatr Res*. 1974; 8: 344.
  24. Zea-Rey A V, Cruz-Camino H, Vazquez-Cantu DL, Gutiérrez-García VM, Santos-Guzmán J, Cantú-Reyna C. The incidence of transient neonatal tyrosinemia within a Mexican population. *J Inborn Errors Metab Screen*. 2017; 5: 1-4.
  25. Orozco L, Velázquez R, Zielenski J, Tsui LC, Chávez M, Lezana JL, et al. Spectrum of CFTR mutations in Mexican cystic fibrosis patients: identification of five novel mutations (W1098C, 846delT, P750L, 4160insGGGG and 297-1G-->A). *Hum Genet*. 2000; 106: 360-365.