



Programa Multicéntrico de Residencias Médicas

Instituto Tecnológico de Estudios Superiores de Monterrey

Secretaría de Salud de Nuevo León

“Incidencia de Tirosinemia Neonatal Transitoria en una población de recién nacidos mexicanos”

Tesis que para obtener el grado de:

Pediatra

Presenta:

Dra. Alexandra Vanessa Zea Rey

Dra. Consuelo Cantú Reyna (*Asesora de Subespecialidad*)

Dr. Jesús Santos-Guzmán (*Asesor Metodológico*)

Colaborador: Genomi-k S.A.P.I. de C.V.

Monterrey, Nuevo León

Octubre del 2016

Dedicatoria

A mis pacientes en el pasado, presente y futuro, por quienes me esfuerzo cada día para brindarles lo mejor de mí en los momentos más difíciles de sus vidas.

A quienes me inspiran a ser cada día una mejor mujer, hija, hermana, novia, amiga y médico. Especialmente a mi familia y a mi novio les dedico este proyecto con el que culmina mi formación como pediatra.



Agradecimientos

A mis padres, a quienes les debo todo, ya que sin sus consejos, su apoyo y el amor incondicional que siempre me han profesado no podría haber logrado este sueño.

A mi hermana, mi cómplice, compañera y amiga, gracias por apoyarme y comprenderme aunque estuviera cansada o no nos viéramos tan seguido.

A mi novio, el hombre que llena mi vida de amor, felicidad y esperanza, gracias por siempre estar para mí, tu comprensión, tu cariño, tus consejos, tu compañía y todo el apoyo que me demuestras cada día, renueva mis fuerzas y me impulsa a seguir esforzándome por ser una mejor persona.

A mis amigas y compañeros de la residencia, de quienes he aprendido a ser mejor persona, otorgándome el honor de conocerlos y trabajar con ellos. Dejaron una huella en mi corazón.

A mis maestros por sus enseñanzas y consejos.

Al personal de enfermería de los diversos hospitales donde trabajé, por su apoyo y amistad.

A mis asesores de tesis la Dra. Consuelo Cantú y el Dr. Jesús Santos Guzmán, al personal de Genomi-k S.A.P.I. de C.V., especialmente al Ing. Héctor Cruz, sin su apoyo esto no hubiera sido posible.

Listado de Abreviaturas

Las siguientes abreviaturas o términos son utilizados dentro del protocolo:

<i>Abreviatura</i>	<i>Explicación</i>
TTN	Tirosinemia Neonatal Transitoria
RN	Recién nacido
SEG	Semanas de Edad Gestacional
ATT	Aminotransferasa de tirosina
AHGD	Ácido homogentísico dioxigenasa
MAAI	Maleilacetoacetato isomerasa
4-HFPD	4-Hidroxifenilpiruvato dioxigenasa
FAH	Fumarilacetoacetato hidrolasa
OMIM	Online Mendelian Inheritance in Man
NTBC	Nitisinona
MS/MS	Espectrometría de masas en tándem
TMA	Tamiz Metabólico Ampliado
RNPT	Recién nacido pretérmino

RNT	Recién nacido de término
SEG	Semanas de Edad Gestacional
PBEG	Peso bajo para la edad gestacional
PAEG	Peso Adecuado para la edad gestacional
PGEG	Peso Grande para la edad gestacional
ROC	Característica Operativa del Receptor
NR	No Registrado



Índice

Resumen.....	1
1. Planteamiento del Problema	2
Antecedentes	2
Planteamiento del Problema.....	2
Objetivos	3
Justificación	3
Alcance del estudio	4
2. Marco teórico.....	5
Bioquímica y Fisiología de la Tirosina.....	5
Fisiopatología de la Hipertirosinemia.....	6
Tirosinemia Neonatal Transitoria	7
Etiología.....	7
Manifestaciones Clínicas	7
Diagnóstico	7
Epidemiología.....	9
Alimentación.....	9
Complicaciones.....	9

Tratamiento	10
Pronóstico	11
3. Metodología del Estudio	12
Población	13
Materiales	13
Lugar donde se realizó el estudio	13
Universo, muestra y tamaño de la muestra	13
Método de selección de los participantes	14
Reclutamiento	14
Criterios de inclusión, exclusión y eliminación de los participantes	14
Inclusión	14
Exclusión	14
Eliminación	15
Técnicas de análisis estadístico	15
Definición de las variables	15
Manejo de Datos	17
4. Resultados	18
5. Análisis y Discusión de Resultados	20
Estadística Descriptiva	20
Segmentación por Sexo	20

Segmentación por TTN.....	21
Segmentación por Madurez	22
Segmentación por PEG.....	23
Regresión Logística	24
Conclusiones	28
Bibliografía	29
Anexos	34

Resumen

Introducción: La tirosinemia neonatal transitoria (TTN) es la presentación de hipertirosinemia y la patología del metabolismo de los aminoácidos más común. Se produce por una combinación de varios factores que incluyen: inmadurez de la 4-HFPD debido a alteraciones en la producción y síntesis en el periodo perinatal, ingesta elevada de fenilalanina y tirosina, una deficiencia relativa de ácido ascórbico. **Objetivo:** Determinar la incidencia de la TTN en recién nacidos (RN) mexicanos, comparar su frecuencia entre grupos por sexo, edad gestacional (madurez), relación peso para la edad y conocer cómo afectan en la incidencia de TTN. **Metodología:** Se realizó un estudio descriptivo transversal con el análisis de 177,004 expedientes del laboratorio de pacientes menores de 2 semanas de edad en quienes se solicitó el tamizaje metabólico neonatal al laboratorio Genomi-k S.A.P.I. de C.V. en el periodo de enero de 2006 a agosto de 2016. **Resultados:** Se analizaron 175,976 expedientes en donde la incidencia general fue de 1 de cada 344 recién nacidos (0.29%), no existe una diferencia en la frecuencia de TTN entre niños y niñas, sin embargo es mucho más frecuente en RN prematuros (307% más probable vs RN término) y con peso bajo para la edad gestacional (51% más probable vs RN término), y se diseñó un modelo de regresión logística para calcular la probabilidad de TTN. **Conclusiones:** La TTN es un defecto metabólico transitorio frecuente y debido a que se han descrito secuelas neurológicas como alteraciones del aprendizaje y habilidades neurolingüísticas³⁰, proponemos sensibilizar a los pediatras para que se realice intencionadamente la búsqueda de esta patología de tal manera que se pueda ofrecer un tratamiento oportuno a los pacientes.

1. Planteamiento del Problema

Antecedentes

La tirosinemia neonatal transitoria es un defecto metabólico asociado a inmadurez enzimática y otros factores del cual no se ha publicado suficiente información en los últimos 20 años, y en nuestro país no se han publicado cifras de la epidemiología. Además, algunas fuentes reportan la presencia de complicaciones neurológicas cognitivas a largo plazo como alteración del aprendizaje y habilidades neurolingüísticas.

Planteamiento del Problema

Se ha descrito que en los recién nacidos la tirosinemia neonatal transitoria se presenta entre un 0,2% a 10%, principalmente en los prematuros asociándose a la lactancia artificial con alto contenido proteico, inmadurez enzimática hepática, deficiencia de ascorbato e infecciones por citomegalovirus.

Por lo tanto concierne al sistema de salud conocer sobre la TTN, su epidemiología, factores de riesgo, cuadro clínico, tratamiento y complicaciones para un correcto discernimiento del diagnóstico de fenilcetonuria y de otros tipos de tirosinemia. Lo cual nos conlleva a la pregunta de investigación: ¿Cuál es la incidencia de tirosinemia neonatal transitoria en nuestra población neonatal mexicana?

Objetivos

Objetivo General:

- Conocer la incidencia de TTN en recién nacidos de una población mexicana.

Objetivos Específicos:

- Comparar la incidencia de TTN entre recién nacidos prematuros, neonatos de término y posttérmino.
- Comparar la incidencia de TTN entre recién nacidos de peso bajo, adecuado y grande para la edad gestacional.
- Analizar los factores de riesgo para el desarrollo de TTN en recién nacidos mexicanos.

Justificación

La TTN es una entidad poco estudiada en nuestro país, motivo por el cual es importante tener una base epidemiológica, ya que nos ayudará a plantear nuevas estrategias para su prevención y tratamiento. Por lo tanto es de importancia conocer esta entidad para formular estrategias de desarrollo y así poder obtener diagnósticos más seguros.

Aportar más datos para entender mejor el impacto que tiene la tirosinemia neonatal transitoria sobre el bienestar del neonato y promover la creación de programas de tamizaje metabólico ampliado en instituciones de salud pública.

Alcance del estudio

Nuestro estudio se limita a la incidencia de TTN en recién nacidos mexicanos, así como la asociación de factores de riesgo relacionados con el sexo, madurez y relación del peso para la edad gestacional.

Sin embargo, no se describen otros factores de riesgo en la literatura como el uso de alimentación con fórmulas artificiales o nutrición parenteral, así como el estado de salud per se del recién nacido.

2. Marco teórico

Bioquímica y fisiología de la Tirosina

La tirosina es un aminoácido no esencial que ingresa al cuerpo a través de la dieta o la hidroxilación de la fenilalanina¹⁻². La tirosina y otros aminoácidos aromáticos como la fenilalanina y el triptófano se sintetizan a través de la condensación del compuesto fosfoenolpiruvato y eritrosa 4-fosfato, después, el producto de la reacción se cicliza y modifica, y posteriormente se convierte en corismato, el último intermediario común en la síntesis de los tres aminoácidos aromáticos. El corismato luego se convierte en antranilato (precursor del triptófano) o pefenato (precursor de fenilalanina y tirosina).

En el humano, la tirosina se genera por hidroxilación de fenilalanina, lo cual es motivo de que la tirosina no se considere un aminoácido esencial. Para la hidroxilación de la fenilalanina se requiere un cofactor llamado biopterina y su forma reducida activa tetrahidrobiopterina.³⁻⁴

La tasa de degradación de tirosina se determina principalmente por la actividad de la aminotransferasa de tirosina (ATT).⁵ Los metabolitos principales de la fenilalanina y la tirosina son el acetoacetato y fumarato por lo que se considera que la degradación de la tirosina y la fenilalanina son cetogénicas y glucogénicas.³⁻⁴

Entre las funciones de la tirosina se encuentran: formar parte de la síntesis de proteínas, especialmente como precursor de los neurotransmisores: dopamina, adrenalina, noradrenalina, y de otras sustancias como melanina y tiroxina.^{1,2}

Fisiopatología de la Hipertirosinemia

La mayoría de las patologías que afectan el catabolismo de la tirosina producen hipertirosinemia. También se ha encontrado hipertirosinemia en los casos de disfunción hepatocelular severa.⁵

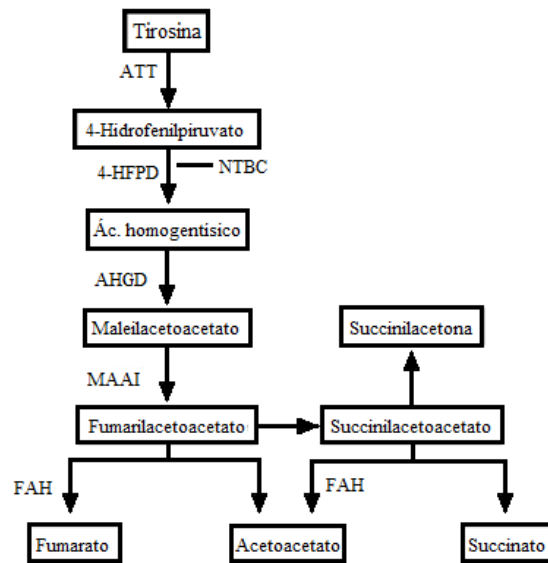


Figura 1 Metabolismo de la Tirosina

Se ha descrito hipertirosinemia causada por deficiencia de ATT, que produce la tirosinemia oculocutánea (OMIM 276600) también llamada Síndrome Richner-Hanhart o tirosinemia tipo II, la cual se presenta con queratosis palmoplantar, erosiones corneales y en ocasiones disfunción cognitiva; las patologías asociadas a la disfunción de la 4-hidroxifenilpiruvato dioxigenasa (4-HFPD): disfunción de la 4-hidroxifenilpiruvato dioxigenasa hereditaria (OMIM 276710) o tirosinemia tipo III, hawkinsinuria (OMIM 140350) y tirosinemia neonatal transitoria (TTN) (OMIM 276500); la deficiencia de maleilacetoacetato isomerasa (MAAI) o tirosinemia tipo 1b, aún no descrita en humanos; y la deficiencia de fumarilacetoacetato hidrolasa (FAH) (OMIM 276700) también

conocida como tirosinemia tipo 1a o tirosinemia hepatorenal, cuya presentación clínica incluye grados variables de insuficiencia hepática aguda, cirrosis, carcinoma hepatocelular, síndrome de Fanconi renal, glomeruloesclerosis, y neuropatía periférica, requiriendo no sólo restricción dietética de proteínas, sino además tratamiento con nitisinona (NTBC) un inhibidor de 4-HFPD, y trasplante hepático.^{5,8}

Tirosinemia Neonatal Transitoria

Etiología

La tirosinemia neonatal transitoria es la presentación de hipertirosinemia y la patología del metabolismo de los aminoácidos más común.⁶ Descrita en 1939 por Levine y asociados.⁷ Se produce por una combinación de varios factores que incluyen: inmadurez de la 4-HFPD debido a alteraciones en la producción y síntesis en el periodo perinatal, ingesta elevada de fenilalanina y tirosina, una deficiencia relativa de ácido ascórbico, e incluso se ha relacionado con infección por citomegalovirus.^{5,8,9}

Manifestaciones Clínicas

Las manifestaciones clínicas son variables, pudiendo ser asintomática o en ocasiones presentar letargia, pobre succión, ictericia prolongada e hipotonía que frecuentemente se atribuyen a la propia inmadurez del neonato prematuro.

Diagnóstico

En la TTN coexisten la hipertirosinemia y la excreción urinaria elevada de tirosina y

metabolitos como el ácido hidroxifenilpirúvico¹⁰. Además representa una causa de falsos positivos en el tamizaje de fenilcetonuria.¹¹

No existe un consenso internacional para definir el método, límite de detección o valores normales de tirosina séricos en neonatos sin embargo se han descrito valores normales de tirosina séricos entre 30 – 120 $\mu\text{mol/L}$ y se le da importancia clínica a niveles por encima de 200 $\mu\text{mol/L}$ ¹² y otras fuentes consideran hipertirosinemia a valores por encima de 5 o 6 mg/dL .^{13,14}

Las técnicas de diagnóstico utilizadas son: cromatografía en capa delgada, cromatografía líquida de alta resolución y cromatografía gaseosa acoplada a espectrometría de masas en tándem (MS/MS).⁸

Un espectrómetro de masas en tándem es un instrumento que detecta moléculas midiendo su peso electrónicamente y presenta 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.

Se agrega alcohol a la mancha de sangre seca y de esta manera se extraen las diferentes moléculas, al estudiarlas, se forma una gráfica compleja difícil de diferenciar bioquímicamente. 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.

Epidemiología

El defecto es mucho más frecuente en prematuros que en neonatos de término, aumentando los niveles de tirosina séricos entre la segunda y tercera semanas de vida y retornando a valores normales aproximadamente 2 a 3 semanas después.¹⁵⁻¹⁷

En estudios realizados en recién nacidos se presenta entre un 0,2% y 10%, con predominio en prematuros.¹⁸ Otras fuentes reportan cifras entre 0.5 a 5% de los recién nacidos a término y hasta 30% de los prematuros.¹⁹

Alimentación

En neonatos prematuros con ingesta de fórmulas lácteas con alto contenido proteico se puede anticipar la presencia de tirosinemia a pesar del aporte de hasta el doble de lo recomendado de ingesta de ácido ascórbico diario para lactantes y niños (30 mg).^{20,21} Según el National Research Council Committee on Dietary Allowances el requerimiento diario de proteínas en la infancia es de 2.2gr/Kg.²²

Complicaciones

Frecuentemente los pacientes con TTN no tienen complicaciones o secuelas a largo plazo, pero algunos autores han reportado disfunciones cognitivas en seguimientos a 8 años sobretodo en aquellos con niveles $>1100 \mu\text{mol/L}$.^{20,22-27} También se reportó un caso de cristales en córneas en un paciente con TTN.²⁸

Menkes et al.²⁶, Partington et al.²⁹ y Light et al.³⁰ no encontraron diferencias en las evaluaciones neurológicas o psicométricas entre niños de 1 a 8 años con antecedente de prematurez.

Martin et al. realizaron pruebas del desarrollo neurológico e intelectuales que se aplicaron a los 25 meses y 6 años a niños que tuvieron niveles séricos de tirosina entre 28.5 a 49 mg/dL a las 6 semanas de vida y las reportaron como normales.¹⁹

Sin embargo algunos autores reportaron letargia,³⁰ tono muscular disminuido y otros signos clínicos de sepsis en neonatos con tirosinemia. Otra evidencia de posible toxicidad en modelo animal demostraron Chase y O'Brien al encontrar hasta un 50% de disminución en la incorporación del marcador ³⁵SO₄ al sulfato de cerebrosido en ratas recién nacidas con tirosinemia.³¹

Tratamiento

Algunas sustancias reductoras como el ácido ascórbico han mostrado, tanto *in vitro* como *in vivo*, mejorar la actividad de la enzima 4-HFPD inmadura.¹⁵ Su administración frecuentemente erradica la alteración siempre que la ingesta proteica no sea mayor a 5 gr/Kg/día.^{11,32,33} Se ha descrito como tratamiento de la TTN la administración de 200 – 400mg/Kg/día de vitamina C junto con la disminución de la ingesta proteica a menos de 2 gr/Kg/día.¹⁰

Partington et al. describieron el uso fallido de ácido fólico a dosis de 10 mg para prevenir la aparición de TTN.³⁴

Pronóstico

La TTN se resuelve sin tratamiento en los primeros meses de vida,³⁵ y no existe evidencia de daño hepatocelular o síndrome de Fanconi como en la tirosinemia tipo 1.

No existe suficiente evidencia acerca del pronóstico y las complicaciones a largo plazo de la TTN.

3. Metodología del Estudio

Se trata de un estudio con las siguientes características:

Clasificación del estudio:	<u>REPLICATIVO</u>
Tipo de Investigación:	<u>OBSERVACIONAL</u>
Características del Estudio:	<u>TRANSVERSAL</u>
Tipo de Análisis:	<u>DESCRIPTIVO</u>
En relación al tiempo:	<u>RETROSPECTIVO</u>

Tabla 1 Características de la Investigación

Este estudio incluyó las muestras de los pacientes que nacieron en hospitales que tenían convenio con Genomi-k S.A.P.I. de C.V. Los hospitales y los pacientes accedieron a que se tomara el tamizaje metabólico. En cada hospital el personal de enfermería o laboratorio capacitados tomaron las muestras antes de que el RN fuera dado de alta. Posteriormente cada muestra colocada sobre papel filtro, se almacenó en un medio de transporte y el personal de Genomi-k S.A.P.I. de C.V. los envió por paquetería a los laboratorios centrales en Monterrey y de ahí a PerkinElmer Genetics en Bridgeville, Pennsylvania. Genomi-k S.A.P.I. de C.V. mandó los resultados directamente a los hospitales. Para este estudio se nos proporcionó la base de datos con los resultados de los estudios de laboratorio en un periodo comprendido entre 2006 al 27 de julio del 2016.

En los pacientes que resultaron con tirosinemia (niveles ≥ 4.98 mg/dL) se recolectó una nueva muestra entre 1 y 2 meses después de tomado el primer tamiz, para corroborar la resolución de la misma, confirmando el diagnóstico de TTN.

Población:

Recién nacidos de diversos estados de la República Mexicana.

Materiales:

Computadora personal del investigador

Lugar donde se realizó el estudio:

Las muestras de sangre se tomaron en los hospitales donde nacieron los pacientes a los que se les solicitó el tamiz metabólico realizado por Genomi-k S.A.P.I. de C.V.

El procesamiento y análisis de las muestra de plasma se llevaron a cabo en el Laboratorio de PerkinElmer Genetics ubicados en Bridgeville, Pennsylvania.

Posteriormente con apoyo del personal de Genomi-k S.A.P.I. de C.V. se recolectaron los datos del expediente electrónico.

Universo, muestra y tamaño de la muestra:

Universo: Todos los pacientes que contrataron los servicios de tamiz metabólico a Genomi-k S.A.P.I. de C.V. en México.

Muestra: 177,004 que incluye a todos los recién nacidos.

Tamaño de la muestra: La muestra consistió en todos los niños muestreados por el laboratorio a nivel nacional.

Se considera que es una muestra no probabilística que incluye la totalidad de los datos.

No se utilizó aleatorización alguna ni enmascaramiento.

No se utilizó comité de monitoreo de datos ni auditoría.

Método de selección de los participantes:

Se seleccionaron a todos los niños que se muestrearon a nivel nacional entre 2006 y el 27 de julio de 2016.

Reclutamiento:

No se requirió una estrategia de reclutamiento ya que los hospitales solicitaron el muestreo de sus pacientes como parte de una rutina de atención al recién nacido.

Criterios de inclusión, exclusión y eliminación de los participantes

Inclusión:

Recién nacidos vivos sin distinción de género a los que se les haya solicitado medición de tirosina sérica como parte de su tamizaje metabólico neonatal.

Exclusión:

No se obtiene segundo resultado de TMA.

Eliminación:

Muestras insuficientes

Extravío de información o información incompleta

Técnicas de análisis estadístico

Para el análisis descriptivo se reportaron las variables con las siguientes medidas: frecuencia, porcentaje, desviación estándar, rango.

Para las variables continuas con distribución normal como la edad cronológica y la edad gestacional se utilizarán estadísticas paramétricas como: prueba de ANOVA.

Si las variables no están normalmente distribuidas o son categóricas como el género y la relación peso-edad gestacional y lugar de origen se utilizará la prueba de χ^2 .

Definición de las variables

<i>Nombre y tipo de Variable</i>	<i>Definición operacional</i>	<i>Escala de medición</i>
Edad cronológica <u>Independiente</u>	Tiempo cronológico de vida cumplido por el recién nacido al momento de la toma de tamiz.	Numérica (Cuantitativa) Continua
Edad gestacional <u>Independiente</u>	Semanas de vida intrauterina cumplidas al momento del parto. Definición operacional:	Numérica (Cuantitativa)

	<p>Recién nacido de pretérmino (RNPT): < 37 SEG.</p> <p>Recién nacido de término (RNT): 37 a 40 semanas de gestación al momento del parto.</p> <p>Recién nacido de postérmino: > 40 SEG.</p>	Continua
<p>Género</p> <p><u>Independiente</u></p>	<p>Condición de un organismo que distingue entre masculino y femenino.</p> <p>Definición operacional:</p> <p>Femenino: género gramatical; propio de la mujer.</p> <p>Masculino: género gramatical, propio del hombre.</p>	<p>Catagórica</p> <p>Nominal</p>
<p>Relación entre peso y edad gestacional</p> <p><u>Independiente</u></p>	<p>Ubicación del niño dentro de la curva de peso para la edad gestacional de Intergrowth XXI.</p> <p>Definición operacional:-</p> <p>Peso bajo para la edad gestacional (PBEG): se ubica -2DE.</p> <p>Peso adecuado para la edad gestacional (PAEG): se ubica por arriba de -2DE y por debajo de +2DE.</p> <p>Peso grande para la edad gestacional (PGEG): se ubica arriba de +2DE.</p>	<p>Catagórica</p> <p>Nominal</p>
<p>Niveles de Tirosina Séricos</p> <p><u>Dependiente</u></p>	<p>Resultado que se obtenga del análisis de sangre por espectrometría de masas en tándem.</p>	<p>Numérica (Cuantitativa)</p> <p>Continua</p>

Tabla 2 Definición Operacional de las Variables

Se consultó la siguiente fuente bibliográfica como apoyo para el análisis de la información Katz, Mitchell H Study design and Statistical Analysis A Practical Guide for Clinicians, Ed.Cambridge University Press, 2006, 202.

Manejo de Datos

Solamente los investigadores tuvimos acceso a los datos recopilados durante el estudio. Únicamente se utilizaron las computadoras personales de los investigadores y el acceso a los datos recolectados fue protegido mediante una contraseña. La identidad de los sujetos se manejó como confidencial en todo momento y ninguna persona ajena a la investigación pudo alterar, utilizar o divulgar la información recolectada.

4. Resultados

Se obtuvieron los datos del expediente electrónico de Genomi-k S.A.P.I. de C.V. de 177,004 pacientes. No fue necesario excluir ningún paciente, puesto que a todos los pacientes con tamiz metabólico alterado se les tomó un nuevo tamiz metabólico. Se eliminaron 1,028 pacientes debido a que no se contaban con los datos completos de edad gestacional, sexo y peso al nacimiento.

Se utilizó el programa Microsoft Excel® 2013 para la recolección inicial de los datos, posteriormente se utilizó el programa de análisis estadístico R-Project® para realizar la estadística descriptiva y analítica.

Características de la Población

		Prematuros	Término	Postérmino	NR	TOTAL
PBEG	Mujer	446	1134	16		1596
	Hombre	368	1078	18		1464
PAEG	Mujer	8390	73097	189		81676
	Hombre	9890	75660	241		85791
PGEG	Mujer	497	2233	2		2732
	Hombre	466	2248	3		2717
	NR	75	540	2	411	1028
	Total RN	20132	155990	471	411	177004
					Menos NR	175976

Tabla 3 Características de la Población en estudio

Los 175,976 pacientes se clasificaron en 3 grupos por edad gestacional, sexo y peso para la edad gestacional.

Según edad gestacional se obtuvieron 20,132 RNPT, 155,990 RNT y 471 RN postérmino.

Cuando clasificamos por sexo obtuvimos 86,004 RN mujeres y 89,972 RN hombres.

Finalmente si clasificamos según la relación del peso para la edad gestacional obtuvimos 3,060 RN de PBEG, 167,467 RN de PAEG y 5,449 RN de PGEG.

Todos los pacientes con niveles de tirosina séricos por arriba de 4.98 mg/dL en su tamiz metabólico neonatal, con niveles de tirosina menores a este valor al mes de tomado el primer tamiz se consideraron con diagnóstico de TTN, esta condición se cumplió en 515 pacientes.

		Prematuros	Término	Postérmino	TOTAL
PBEG	Mujer	1	7	0	8
	Hombre	3	0	0	3
PAEG	Mujer	79	150	0	229
	Hombre	92	178	0	270
PGEG	Mujer	1	2	0	3
	Hombre	1	1	0	2
Total RN		177	338	0	515

Tabla 3 Características de la Población con TTN

Los 515 recién nacidos con TTN se clasificaron por sexo, edad gestacional y relación del peso para la edad gestacional.

Según edad gestacional se obtuvieron 177 RNPT, 338 RNT y ningún RN postérmino.

Por sexo obtuvimos 240 RN mujeres y 275 RN hombres con TTN.

Según la relación del peso para la edad gestacional obtuvimos 11 RN de PBEG, 499 RN de PAEG y 5 RN de PGEG.

5. Análisis y Discusión de Resultados

¿Cuál es la incidencia de tirosinemia neonatal transitoria en nuestra población neonatal mexicana?

Se encontró una incidencia de TTN de 0.29% de los recién nacidos estudiados, lo cual se encuentra dentro de las cifras reportadas por Martin et al. de 0.2 al 10%.

Lo anterior significa que 1 de cada 344 recién nacidos presentaron TTN, con una incidencia mucho mayor a otros defectos del metabolismo detectados actualmente por tamizaje metabólico neonatal como el hipotiroidismo congénito (aproximadamente 1:2,000), la fenilcetonuria (1:15,000) y la fibrosis quística (1:5,900) e incluso es mayor a la incidencia conjunta de los errores innatos del metabolismo descrita de 1:2,000 a 1:5,000.^{36,37}

Al analizar la información recolectada se pudo confirmar lo ya expuesto por Martin, Fisher et al. acerca de la asociación con la prematurez y el PBEG.

Estadística Descriptiva

Segmentación por Sexo

En cuanto a la relación con el sexo no observa una diferencia entre hombres y mujeres, como se observa en la Tabla 4.

	Población	H	M	tc	tα	p	Ho: μE=μS	σT	σG1	σG2	
POB	175,976	89,972	86,004	-	-	-	-	175,976	89,972	86,004	
TTN	0.0029	0.0031	0.0028	1.032	1.960	0.302	Aceptar Ho	μE=μS	0.054	0.055	0.053
SEG	38.160	38.135	38.186	6.068	1.960	<0.001	Rechazar Ho	μE≠μS	1.734	1.762	1.705
Sexo (H)	51%	51%	49%	-	-	-	-	-	-	-	-
Rel. PEG	1.014	1.014	1.013	0.686	1.960	0.493	Aceptar Ho	μE=μS	0.219	0.215	0.224
Madurez	0.886	0.881	0.892	7.051	1.960	<0.001	Rechazar Ho	μE≠μS	0.318	0.324	0.311

Tabla 4 Segmentación por Sexo

Sólo existen diferencias significativas en el término y las semanas de gestación entre géneros donde las mujeres presentan en promedio 0.05 semanas que los hombres.

En particular la incidencia de TTN no se diferencia entre géneros ya que el valor de p se encuentra en 0.302, muy por encima del límite de 0.05.

Segmentación por TTN

	Población	STTN	CTTN	tc	tα	p	Ho: μE=μS	σT	σG1	σG2	
POB	175,976	175,461	515	-	-	-	-	-	-	-	
TTN	0.2927%	0%	100%	-	-	-	-	-	-	-	
SEG	38.160	38.164	36.832	17.419	1.960	<0.001	Rechazar Ho	μE≠μS	1.734	1.731	2.336
Sexo (H)	51%	51%	53%	1.032	1.960	0.302	Aceptar Ho	μE=μS	0.500	0.500	0.499
Rel. PEG	1.014	1.014	0.988	2.612	1.960	0.009	Rechazar Ho	μE≠μS	0.219	0.220	0.176
Madurez	0.886	0.887	0.656	16.439	1.960	<0.001	Rechazar Ho	μE≠μS	0.318	0.317	0.475

Tabla 5 Segmentación por TTN

Como se observa en la Tabla 5, existen diferencias significativas en la edad gestacional y la relación del peso para la edad gestacional entre la población con TTN y la población sin TTN.

En particular, la población con TTN presenta en promedio 1.332 semanas menos que la población sin TTN y tiende más a un término prematuro de gestación. A su vez la población con incidencia de TTN tiende más hacia un peso bajo en gestación ya que tiende en promedio a una relación de PEG menor que la población sin TTN (0.988 vs 1.014).

Segmentación por Madurez

	Población	Término	Prematuro	tc	tα	p	Ho: μE=μS	σT	σG1	σG2	
POB	175,976	155,904	20,057	-	-	-	-	-	-	-	
TTN	0.2927%	0.2168%	0.8825%	16.440	1.960	<0.001	Rechazar Ho	μE≠μS	0.054	0.047	0.094
SEG	38.160	38.619	34.592	-	-	-	-	-	-	-	
Sexo (H)	51%	51%	53%	7.044	1.960	<0.001	Rechazar Ho	μE≠μS	0.500	0.500	0.499
Rel. PEG	1.014	1.014	1.007	4.215	1.960	<0.001	Rechazar Ho	μE≠μS	0.219	0.207	0.298
Madurez	0.886	1	0	-	-	-	-	-	-	-	

Tabla 6 Segmentación por Madurez RNT vs RNPT

De acuerdo a la tabla 6 existe una diferencia significativa entre el grupo de niños que nacen de término y pretérmino, en la tabla 7 se observa que el número de recién nacidos postérmino conforma sólo el 0.0085% de la población.

	Población	Término	Postérmino	tc	tα	p	Ho: μE=μS	σT	σG1	σG2	
POB	175,976	155,904	15	-	-	-	-	-	-	-	
TTN	0.2927%	0.2168%	0%	0.180	1.960	0.857	Aceptar Ho	μE=μS	0.054	0.047	0.094
SEG	38.160	38.619	42.187	-	-	-	-	-	-	-	
Sexo (H)	51%	51%	47%	0.322	1.960	0.747	Aceptar Ho	μE=μS	0.500	0.500	0.499
Rel. PEG	1.014	1.014	1	0.268	1.960	0.788	Aceptar Ho	μE=μS	0.219	0.207	0.298
Madurez	0.886	1	2	-	-	-	-	-	-	-	

	Población	Prematuro	Postérmino	tc	tα	p	Ho: μE=μS	σT	σG1	σG2	
POB	175,976	20,057	15	-	-	-	-	-	-	-	
TTN	0.293%	0.882%	0%	0.365	1.960	0.715	Aceptar Ho	μE=μS	0.054	0.094	0.094
SEG	38.160	34.592	42.187	-	-	-	-	-	-	-	
Sexo (H)	51%	53%	47%	0.528	1.960	0.598	Aceptar Ho	μE=μS	0.500	0.499	0.499
Rel. PEG	1.014	1.007	1	0.097	1.960	0.923	Aceptar Ho	μE=μS	0.219	0.298	0.298
Madurez	0.886	0	2	-	-	-	-	-	-	-	

Tabla 7 Segmentación por Madurez RNT vs RN Postérmino y RNPT vs RN Postérmino

En particular los recién nacidos prematuros presentaron una mayor incidencia de TTN así como un menor PEG. Cabe recalcar que se reportaron más recién nacidos prematuros hombres (53.5% masculinos pretérmino vs 50.8% masculinos de término).

En cuanto a la comparación entre RNT vs RN postérmino y RNPT vs RN postérmino no se encontraron diferencias significativas lo cual implica que tienen características similares en las variables consideradas.

Segmentación por PEG

	Población	PAEG	PGEG	tc	tα	p	Ho: μE=μS	σT	σG1	σG2	
POB	175,976	167,467	5,449	-	-	-	-	-	-	-	
TTN	0.293%	0.298%	0.092%	2.779	1.960	0.005	Rechazar Ho	μE≠μS	0.054	0.055	0.030
SEG	38.160	38.188	37.603	24.746	1.960	<0.001	Rechazar Ho	μE≠μS	1.734	1.690	2.419
Sexo (H)	51%	51%	50%	1.986	1.960	0.047	Rechazar Ho	μE≠μS	0.500	0.500	0.500
Rel. PEG	1.014	1	2	-	-	-	-	-	-	-	
Madurez	0.886	0.891	0.823	15.633	1.960	<0.001	Rechazar Ho	μE≠μS	0.318	0.312	0.381

	Población	PAEG	PBEG	tc	tα	p	Ho: μE=μS	σT	σG1	σG2	
POB	175,976	167,467	3,060	-	-	-	-	-	-	-	
TTN	0.293%	0.298%	0.359%	0.622	1.960	0.534	Aceptar Ho	μE=μS	0.054	0.055	0.030
SEG	38.160	38.188	37.626	18.064	1.960	<0.001	Rechazar Ho	μE≠μS	1.734	1.690	2.419
Sexo (H)	51%	51%	48%	3.713	1.960	<0.001	Rechazar Ho	μE≠μS	0.500	0.500	0.500
Rel. PEG	1.014	1	0	-	-	-	-	-	-	-	
Madurez	0.886	0.891	0.734	27.453	1.960	<0.001	Rechazar Ho	μE≠μS	0.318	0.312	0.381

	Población	PGEG	PBEG	tc	tα	p	Ho: μE=μS	σT	σG1	σG2	
POB	175,976	5,449	3,060	-	-	-	-	-	-	-	
TTN	0.293%	0.092%	0.359%	3.914	1.960	<0.001	Rechazar Ho	μE≠μS	0.054	0.030	0.030
SEG	38.160	37.603	37.626	0.421	1.960	0.673	Aceptar Ho	μE=μS	1.734	2.419	2.419
Sexo (H)	51%	50%	48%	1.788	1.960	0.074	Aceptar Ho	μE=μS	0.500	0.500	0.500
Rel. PEG	1.014	2	0	-	-	-	-	-	-	-	
Madurez	0.886	0.823	0.734	10.361	1.960	<0.001	Rechazar Ho	μE≠μS	0.318	0.381	0.381

Tabla 8 Segmentación por PEG

Como se observa en la tabla 8, existen diferencias significativas entre niveles de PEG. En particular el grado de madurez es diferente en todos los niveles, por ejemplo, los RN con PBEG tienden a ser RNPT vs los RN con PAEG tienden más a ser RNT.

A su vez las relaciones de PEG anormales (PBEG y PGEG) tienden a presentarse con mayor frecuencia en las mujeres con un 52% y 50.1% en PBEG y PGEG respectivamente mientras que el PAEG se presenta en los hombres en el 51.1%.

En cuanto a incidencia de TTN se observa que la mayor incidencia se encuentra en los grupos de PBEG y PAEG ya que estos son iguales estadísticamente y a su vez

comparten su diferencia contra el PGEG. Los PBEG y PAEG presentan una incidencia de TTN de 0.359% y 0.298% vs la incidencia de 0.092% de PEG grande.

Regresión Logística

Madurez	Relación PEG	TTN	Frecuencia	P(TTN)	Odds	P	Logsimilitud
Prematuro	Bajo	Con TTN	4	0.491%	0.00494	1.320%	-28
Prematuro	Adecuado	Con TTN	171	0.935%	0.00944	0.879%	-969
Prematuro	Grande	Con TTN	2	0.208%	0.00208	0.584%	-16
Término	Bajo	Con TTN	7	0.312%	0.00313	0.327%	-47
Término	Adecuado	Con TTN	328	0.220%	0.00220	0.217%	-2,335
Término	Grande	Con TTN	3	0.067%	0.00067	0.144%	-26
Postérmino	Bajo	Con TTN	0	0%	0	0.081%	0
Postérmino	Adecuado	Con TTN	0	0%	0	0.053%	0
Postérmino	Grande	Con TTN	0	0%	0	0.035%	0
Prematuro	Bajo	Sin TTN	810	99.509%	202	98.680%	
Prematuro	Adecuado	Sin TTN	18,109	99.065%	106	99.121%	
Prematuro	Grande	Sin TTN	961	99.792%	480	99.416%	
Término	Bajo	Sin TTN	2,239	99.688%	320	99.673%	
Término	Adecuado	Sin TTN	148,844	99.780%	454	99.783%	
Término	Grande	Sin TTN	4,483	99.933%	1,494	99.856%	
Postérmino	Bajo	Sin TTN	0	100.000%	Inf	99.919%	
Postérmino	Adecuado	Sin TTN	15	100.000%	Inf	99.947%	
Postérmino	Grande	Sin TTN	0	100.000%	Inf	99.965%	
			175,976				

Tabla 9 Regresión logística binaria

Debido a la segmentación de las poblaciones en las variables resulta importante realizar un análisis de la dependencia de la incidencia de TTN. Para esto se emplea el modelo estadístico de la regresión logística binaria la cual modela la dependencia de variables binarias como lo es la incidencia de TTN.

La regresión logística binaria ajusta el funcional:

$$\frac{1}{1 + e^{cte + \sum \beta_i x_i}}$$

cte es un coeficiente constante y β son los coeficientes correspondientes a las variables x con las cuales se va a construir el modelo.

a los datos proporcionados maximizando la log-similitud (LL) de las probabilidades modeladas en contraste con las probabilidades observadas. La significancia del modelo

depende del valor p en la prueba de la Chi Cuadrada con valor de la diferencia del LL ajustado a una constante y el LL ajustado con variables las cuales indican los grados de libertad de la distribución.

		Error Std	Valor Z	p Val		
Constante	4.3146	0.1932	-22	<0.001	LLO	-7,037
Término	1.4039	0.0932	-15	0.025	LLF	-6,844
Peso a EG	0.4110	0.1831	-2	<0.001	2(TEST)	194
					p Val	<0.001
					Precisión	88.51%
					AUC	62.31%

Los coeficientes son significantes ya que el valor p es menor al valor de alfa de 0.05

El modelo es válido ya que el valor p es menor al valor de alfa de 0.05

$$\frac{1}{1 + e^{4.3146+1.4039*MADUREZ+0.4110*PEG}}$$

Tabla 10 Modelo de regresión logística

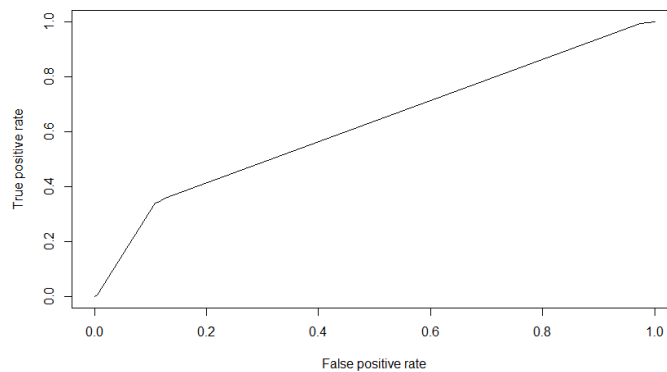


Tabla 11 Curva de Característica Operativa del Receptor (ROC)

Como se observa en la tabla 10 el modelo se ajusta correctamente a las probabilidades observadas con un valor p por debajo del límite de 0.05 y un área bajo de curva (AUC) de la gráfica ROC de 62.31% que confirma un buen modelo de predicción siempre y cuando se encuentre por encima del 50% como se observa en la tabla 11.

Tanto las SEG como el PEG resultan variables significativas en el modelo ya que ambas presentan un valor p menor al límite de 5% por lo que es viable utilizar el modelo

para explicar la dependencia de la incidencia de TTN en función de las variables propuestas.

		Madurez			
		Prematuro	Término	Postérmino	
P	Bajo	1.32%	0.33%	0.08%	51%
E	Adecuado	0.88%	0.22%	0.05%	0%
G	Grande	0.58%	0.14%	0.04%	-34%
		307%	0%	-75%	

Probabilidad de Tirosinemia

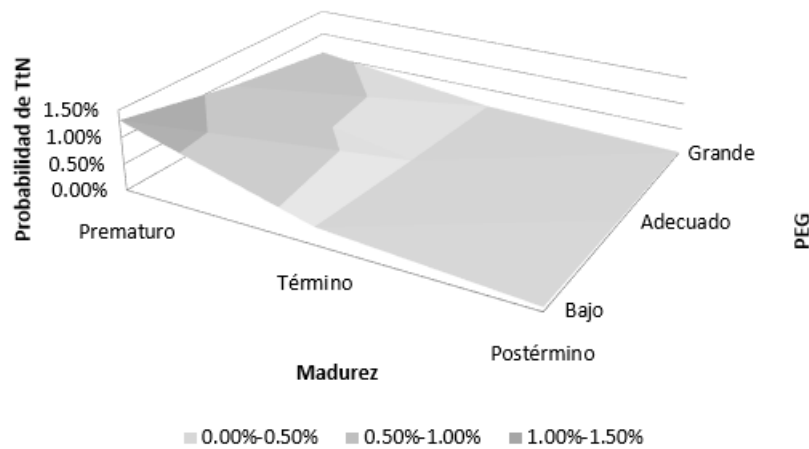


Gráfico 1 Probabilidad de Tirosinemia

Como se observa en el gráfico 1, un RNPT presenta un 307% mayor de probabilidades que un RNT de presentar TTN, a su vez un RN postérmino reduce en un 75% la probabilidad de sufrir TTN.

En el caso de la relación PEG, una PBEG presenta un 51% mayor de probabilidad de TTN que un PAEG, a su vez, un PGEG reduce en 34% la probabilidad de sufrir TTN.

Dichos resultados son coherentes con lo observado en el análisis descriptivo lo cual refuerza el modelo y permite realizar un análisis más a fondo.

La probabilidad de TTN está definida por el modelo logístico como:

$$\text{Probabilidad de TTN} = \frac{1}{1 + e^{4.3146 + 1.4039 * MADUREZ + 0.4110 * PEG}}$$

e = Constante de Euler (aproximadamente 2.71828)

Madurez = RNPT 0, RNT 1, RN Postérmino 2

PEG = PBEG 0, PAEG 1, PGEG 2

Tabla 12 Modelo de regresión logística aplicado TTN

Por ejemplo, un RNPT de 34 SDG con PBEG tendrá una probabilidad de TTN de 1.32%, mientras que un RNT de 38 SDG con PAEG tendrá una probabilidad de TTN de 0.21% y un RN Postérmino de 42 SDG con PAEG 0.05%.

Este modelo logístico es fácil y rápido de aplicar, sin embargo su utilidad en la práctica clínica puede ser limitada ya que no consideramos que sea necesario aplicarlo para indicar la toma de niveles séricos de tirosina puesto que al formar parte del tamizaje metabólico de aminoacidopatías detectadas por espectrometría de masas en tándem no existe una diferencia en el costo-efectividad entre limitarlo entre el grupo de mayor riesgo (RNPT y PBEG) y grupo de menor riesgo (RN postérmino y PGEG).

6. Conclusiones

La TTN se reporta en 1 de cada 344 recién nacidos mexicanos, convirtiéndose en el defecto detectado por TMA más frecuente.

La MS/MS es una prueba de detección con alta sensibilidad y especificidad.

Se observa una mayor proporción de casos, siendo 4 veces más frecuente en RNPT comparado con RNT, así como un mayor riesgo en los recién nacidos con PBEG comparado con los recién nacidos con PAEG.

El modelo de regresión logística podría predecir el desarrollo de TTN en recién nacidos, sin embargo resulta más práctico realizar el TMA en todos los recién nacidos puesto que implica el mismo costo y riesgo ya que la muestra se procesa por MS/MS.

Debido a que se han descrito secuelas neurológicas como alteraciones del aprendizaje y habilidades neurolingüísticas, proponemos que se realice intencionadamente la búsqueda de esta patología de tal manera que se pueda ofrecer un tratamiento oportuno a los pacientes.

Después de realizar esta investigación se pueden formular nuevas preguntas encaminadas a entender mejor las complicaciones neurológicas a largo plazo.

Bibliografía

1. Nardiello N A, Salgado B A, Bravo P. Tirosinemia tipo I, reporte de un caso. Rev Chil Pediatr. 2002;73(6):590-594.
2. Pierre A. Russo, Grant A. Mitchell and Robert M. Tanguay. Tyrosinemia: A Review. Pediatric and Developmental Pathology. 2001;4:212–221
3. Pratt C, Cornely K. tr. por Roberto Palacios. Bioquímica. 2da ed, México: Manual Moderno; 2012. p. 466-499.
4. Voet D, Voet J, Pratt C. Fundamentals of Biochemistry: Life at the Molecular Level. 3rd ed, USA: Wiley; 2008. p. 760-773.
5. Grant A. Mitchell; Markus Grompe; Marie Lambert; Robert M. Tanguay. The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. McGraw-Hill;
6. Berger R. Tyrosinemia. In: Blau N, Duran, Blaskovics, eds. Physician's guide to the laboratory diagnosis of metabolic diseases. 1996; p.107-16.
7. Levine, S. Z., Marples, E., and Gordon, H. H.: Defect in metabolism of aromatic amino acids in premature infants; role of vitamin C, Science 90: 620, 1939.
8. Roura JC, Jiménez IEA, Ivette II, Viera C, Hernández IIIO, Daniurys I V, et al. Tirosinemia neonatal transitoria : diagnóstico bioquímico de un caso. Transitory neonatal tyrosinemia: biochemical diagnosis of one case. Rev Cuba Genet Comunit. 2012;6(1):57–60.

9. Thoene J, Sweetman L, Shafai T, Kennaway N, Fellman J, Nyhan W. Tyrosinemia associated with perinatal infection with cytomegalovirus. *J Pediatr* 1978;92:108-12.
10. Kliegman R, Stanton B, Behrman R, et al. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 19 ed, USA: Elsevier; 2011. p. 418-456.
11. Techakittiroj C, Cunningham A, Hooper PF, Andersson HC, Thoene J. High protein diet mimics hypertyrosinemia in newborn infants. *J Pediatr*. 2005;146(2):281–2.
12. Grompe, M. Disorders of Tyrosine Metabolism. In: UpToDate, TePas E (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Acceso 29 de Junio del 2016.)
13. Kaye CI, Accurso F, La Franchi S, Lane P a, Hope N, Sonya P, et al. Newborn screening fact sheets. *Pediatrics* 2006;118(3):e934–63.
14. Levy HL, Shih VE, Madigan PM, Maccready RA. Transient Tyrosinemia in Full-Term Infants. *JAMA*. 1969;209(2):249–50.
15. Mathews J, Partington MW: The plasma tyrosine levels of premature babies. *Arch Dis Child* 39:371, 1964.
16. Goswami MND, Knox WE: Developmental changes of p-hydroxyphenylpyruvate oxidase activity in mammalian liver. *Biochim Biophys Acta* 50:35, 1961.
17. Hsia DYY, Litwack M, O’Flynn M, et al: Serum phenylalanine and tyrosine levels in the newborn infant. *N Engl J Med* 267:1067, 1962.
18. Informe de un grupo científico de la OMS. Investigación de las aberraciones congénitas del metabolismo. *Org Mund Salud Ser Inf Tecn*. 1968;p. 401.

19. Martin HP, Fischer HL, Martin DS, Chase HP. The development of children with transient neonatal tyrosinemia. *J Pediatr.* 1974;84(2):212–6.
20. Avery, M. D., Clow, C. L., Menkes, J. H., Ramps, A., Scriver, C. R., Stern, L., and Wasserman, B. P.: Transient tyrosinemia of the newborn; dietary and clinical aspects, *Pediatrics* 39: 378, 1967.
21. Report of the Food and Nutrition Board of the National Academy of Science and National Research Council, on Recommended Daily Allowances, ed. 6, revised. Pub. #1146. Washington, D.C.: National Academy of Science and National Research Council, 1964.
22. National Research Council, Committee on Dietary Allowances. Recommended Dietary Allowances. 10th edition. Washington, DC: National Academy Press; 1989.
23. Rice DN, Houston IB, Lyon IC, Macarthur BA, Mullins PR, Veale AM, Guthrie R. Transient neonatal tyrosinemia. *J Inherit Metab Dis* 1989;12:13-22.
24. Mammunes P, Prince PE, Thornton NH, Hunt PA, Hitchcock ES. Intellectual deficits after transient tyrosinemia in the term neonate. *Pediatrics* 1976;57:675-80.
25. Menkes, J. H., and Jervis, G. A.: Developmental retardation associated with an abnormality in tyrosine metabolism, *Pediatrics* 28: 399, 1961.
26. Menkes, J. H., Chernick, V., and Ringel, B.: Effect of elevated blood tyrosine on subsequent intellectual development of premature infants, *J. Pediatr.*, 69:583, 1966.

27. Auerbach, V. H., DiGeorge, A. M., Bringham, M. P., and Dobbs, J. M.: Delayed maturation of tyrosine metabolism in full-term sibling of a child with phenylketonuria, J. PEDIATR. 62: 938, 1963.
28. Driscoll DJ, Jabs EW, Alcorn D, Maumenee IH, Brusilow SW, Valle D. Corneal tyrosine crystals in transient neonatal tyrosinemia. J Pediatr 1988;113:91-3.
29. Partington MW, Delahaye DJ, Masotti RE, et al: Neonatal tyrosinemia: A follow-up study. Arch Dis Child 43:195, 1968.
30. Light IJ, Sutherland JM, Berry HK: Clinical significance of tyrosinemia of prematurity. Am J Dis Child 125:243, 1973
31. Chase, H. P., and O'Brien, D.: Effect of excess phenylalanine and of other amino acids on brain development in the infant rat, Pediatr. Res. 4: 96, 1970.
32. Menkes JH, Avery ME: The metabolism of phenylalanine and tyrosine in the premature infant. Bull John Hopkins Hosp 113:301,1963.
33. Levine SZ: Tyrosine and phenylalanine metabolism in infants and the role of vitamin C. Harvey Lectures 42:303, 1947.
34. Partington MW, Mathews J. The prophylactic use of folic acid in neonatal hypertyrosinemia. Pediatrics. 1967;39(5):776-8.
35. Buist N, Kennaway N, and Fellman J. Disorders of tyrosine metabolism, in Nyhan W, editor: Heritable disorders of amino acid metabolism, New York, 1974, John Wiley & Sons, Inc., p 165.

36. Paz Valiñas L, Atienza Merino G. Efectividad clínica del cribado neonatal de los errores congénitos del metabolismo mediante espectrometría de masas en tándem. Revisión sistemática. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo. Avalia-t. N° 2006/07, p72-75.
37. Campos Hernández D. Tamizaje neonatal por espectrometría de masas en tándem: Rev Panam Salud Pública. 2010;27(4):309-18.

ANEXOS

Currículum Vitae



Dra. Alexandra Vanessa Zea Rey

San Luis 719 Col. Industrias del Vidrio 4to Sector
66490, San Nicolás de los Garza

(0181) 13512121

(044) 811066658

dra.alexandra.zea@gmail.com

Experiencia profesional

2012 – 2013 Centro de Atención Médica Christus Muguerza Chapultepec

Cargo: Médico General

Agosto 2012 – enero 2013

Dirección: Av. Chapultepec Col., Monterrey, N.L. México.

Teléfono:

Funciones: Consulta médica

2012 – 2013 Farmacia Santa María

Cargo: Médico General

Agosto 2012 – enero 2013

Jefe: Dr. Humberto Silva Linares

Dirección: Av. Seguridad Social 4501 Col. Valle Infonavit, Monterrey, N.L.

México.

Teléfono: 8116825885

Funciones: Consulta médica, toma de presión arterial, aplicación de inyecciones.

2006-2010 Centro Médico del Rosario

Cargo: Asistente Médica

Diciembre 2006 – Junio 2010 (3 años 6 meses)

Encargada legal: Dra. Rosario Domínguez

Dirección: Monte Blanco 122 Col. Francisco G. Sada, San Nicolás de los Garza, N.L. México.

Teléfono: 83943706

Funciones: Administrativas (repcionista) y de atención médica (aplicación de inyecciones, toma de signos vitales, somatometría, realización de nebulizaciones).

Datos Académicos

Formación Académica

2013 – actual Residente de 4to año de Pediatría

Programa Multicéntrico de Residencias Médicas Hospital San José Tec de Monterrey – ITESM – Secretaría de Salud Estado de Nuevo León.

- 2005-2011 Médico Cirujano y Partero**
 Universidad Autónoma de Nuevo León
 Promedio Final: 87.17
 Lugar de Generación: 38/408
- 2003-2005 Bachillerato**
 Preparatoria 7 Oriente UANL
- 2001-2003 Educación Secundaria**
 Escuela Secundaria Rómulo Garza
 Colegio de la Sagrada Familia
- 1996-2001 Educación Primaria**
 Colegio de la Sagrada Familia

Asistencia a Cursos de Medicina

- Abr 2016 XX Jornadas Pediátricas de Santander, Colombia
- Jul 2015 XIII Congreso Internacional de Pediatría del Colegio de Pediatría de N.L.
- Abr 2015 Congreso Nacional de Pediatría (CONAPEME)
- Feb 2013 Curso de Soporte Vital Avanzado en Pediatría
- Sep 2012 II Jornadas Pediátricas
- Sep 2012 XXX Curso Internacional de Gastroenterología
- Sep 2012 XXVIII Congreso de la Asociación Mexicana de Médicos Familiares y Médicos Generales Capítulo Nuevo León, A.C.
- Sep 2011 XXVII Congreso de la Asociación Mexicana de Médicos Familiares y Médicos Generales Capítulo Nuevo León, A.C.
- Oct 2010 3er Simposium sobre Enfermedad Vasculat Cerebral
- Oct 2009 XXVII Curso Internacional de Gastroenterología
- Oct 2009 1er Congreso Tratamiento y Perspectivas de las Lesiones Condrales
- Oct 2009 XXV Congreso Nacional de Investigación Biomédica
- Nov 2008 Simposium Diabetes: Un problema que afecta a todas las edades y a todos los países
- Nov 2008 II Simposium de Actualización en el Manejo del Paciente Quemado
- Oct 2008 1er Simposio Trastornos Hematológicos
- May 2008 Taller de Suturas
- May 2008 8vo Congreso Internacional de Estudiantes de Medicina
- May 2008 1er Simposio de Educación Geriátrica

Feb 2008	1er Simposium Internacional de Infectología Actualidades en el Diagnóstico de las Enfermedades Infecciosas
May 2007	Taller Interpretación de Estudios de Laboratorio
Nov 2007	1er Simposio Alteraciones Congénitas del Desarrollo
May 2007	Taller Interpretación de Electrocardiograma
May 2007	7mo Congreso Internacional de Estudiantes de Medicina
Nov 2006	VIII Curso de Sábados Académicos
Oct 2006	Taller Manejo del Estrés
Jun 2006	6to Congreso Internacional de Estudiantes de Medicina
Oct 2005	XXIII Congreso Nacional de Investigación Biomédica
Sep 2005	Taller de Signos Vitales

Actividades Curriculares

Becaria del Centro de Información Toxicológica del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” (Centro Antivenenos) 2008-2011.

Investigación

Panorama de Intoxicaciones por Toxinas de Origen Animal en el Área Metropolitana de Monterrey, Periodo 2009-2010.

Autores: Dr. Med. Lourdes Garza Ocañas, Est. María de Lourdes Aviña Montoya, Est. Nayeli María José Mendoza Tavera, Est. Alexandra Vanessa Zea Rey, Dr. Ángel Rodríguez López, Dr. Jesús Triana Verástegui.

Presentación en Cartel, XXVI Congreso Nacional de Investigación en Medicina.

Informática

Microsoft Office: Word, Power Point y Excel 97-03 a 2010 (Intermedio)

iWork: Pages y Keynote (Intermedio)

Idiomas

Inglés (TOEFL 683 pts)

Francés (Intermedio – Lengua Joven).

Objetivo profesional

Brindar un servicio médico de alta calidad, basado en una buena relación médico-paciente, la resolución de problemas, la medicina preventiva, la educación al paciente, la educación profesional continua y el trabajo en equipo.