

**TECNOLÓGICO DE MONTERREY**



**Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud  
Programas Multicéntricos de Especialidades Médicas**

**“Incidencia de errores innatos del metabolismo y otros trastornos detectados  
por un programa de Tamiz Metabólico Neonatal Ampliado en una población  
de 200,000 recién nacidos mexicanos”**

Tesis para obtener el grado de:  
**Especialista en Pediatría**

Presenta:  
**Dra. Pamela Patricia Flores Scheufler**

Director de tesis:

**Dra. Consuelo Cantú Reyna**

Codirector de tesis:

**Dr. Jesús Santos Guzmán**

**Monterrey, Nuevo León, México**

**Agosto, 2018**



Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud.

Programa Multicéntrico de Especialidades Médicas

Los Integrantes del Comité aprueban la tesis de Pamela Patricia Flores Scheufler,

que presenta para cubrir el requisito parcial de obtención del grado de:

ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA

Comité de Tesis

---

Dra. Consuelo Cantú Reyna  
Directora del Comité

---

Dr. Ricardo Treviño Frutos  
Sinodal

---

Dr. Oscar Valencia  
Sinodal

---

Dr. Gabriel Martín Vargas Duarte  
Director del programa de Pediatría

## **Colaboradores**

### **Dra. Consuelo Cantú Reyna**

Especialista en Genética Médica – Profesor de planta de la Escuela de Medicina del ITESM y Directora del área de Genética de Genomi-k S.A.P.I. de C.V.

### **Dr. Jesús Santos Guzmán**

Especialista en Pediatría e Investigador del Centro de Innovación y Transferencia en Salud del Tec de Monterrey

### **Ing. Héctor Cruz Camino**

Ingeniero en Biotecnología – Profesor de Cátedra de la Escuela de Ingeniería y Ciencias del ITESM y Coordinador de Nuevas Soluciones en Genomi-k

## **Dedicatoria**

A mis papás, que siempre han estado ahí apoyándome en cada paso de esta especialidad, que más que una simple carrera ha sido un estilo de vida. Espero que sepan que nada de esto hubiera sido posible sin ustedes. A mi hermano, a quien siempre he admirado y espero poder ser la clase de persona que él admiraría de regreso. A toda mi familia, por entender que a pesar de que esta profesión no siempre me ha permitido estar ahí, siempre están en mi mente. A Abelardo, quien en este arduo camino me ha ayudado a mantener los pies en la tierra sin dejar de soñar.

## **Agradecimientos**

A Genomi-k, por permitirme trabajar con ustedes en este gran proyecto. A la Dra. Consuelo Cantú por apoyarme en este viaje por el mundo de la genética. Y en particular al Ing. Héctor Cruz por acompañarme paso a paso en la realización de este trabajo. Su apoyo fue invaluable en la realización de esta tesis.

## Glosario

AA	Trastornos de los aminoácidos
AG	Trastornos de la $\beta$ -oxidación de ácidos grasos
AO	Acidurias orgánicas
ACMG	Colegio Americano de Genética Médica
AEPED	Asociación Española de Pediatría
ARG	Argininemia
BIOT	Deficiencia de biotinidasa
CAH	Hiperplasia suprarrenal congénita
CF	Fibrosis quística
CH	Hipotiroidismo congénito primario
CHO	Trastornos de los carbohidratos
CIT	Citrulinemia
Col	Trastornos del colesterol
DLN	Dentro de límites normales
EIM	Errores innatos del metabolismo
EUA	Estados Unidos de América
G6PD	Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa
GAL	Trastornos del metabolismo de la galactosa
GALT	Galactosemia clásica
GA1	Acidemia glutárica tipo 1
Glut	Trastornos del metabolismo del glutatión

Hb	Hemoglobinopatías
Hb SS	Anemia de células falciformes
HCY	Homocistinuria
IMSS	Instituto Mexicano Del Seguro Social
ISSSTE	Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado
IVA	Acidemia isovalérica
LSD	Enfermedades de depósito lisosomal
M&P	Enfermedades mitocondriales y peroxisomales
MCAD	Deficiencia de acil CoA-deshidrogenasa de cadena media
MS/MS	Espectrometría de masas en tándem
MSUD	Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce
NOM	Norma Oficial Mexicana
OMS	Organización Mundial de la Salud
OTC	Deficiencia de ornitina transcarbamilasa
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
PEMEX	Petróleos Mexicanos
PKU	Fenilcetonuria clásica
PP	Presunto positivo
RN	Recién nacido
SCID	Síndrome de inmunodeficiencia combinada severa
TMNA	Tamizaje Metabólico Neonatal Ampliado
TYR	Tirosinemia

## Resumen

El tamiz metabólico neonatal ampliado (TMNA) es una herramienta fundamental para la detección y manejo oportunos de los errores innatos del metabolismo (EIM) y otros trastornos. Estas patologías han sido descritas como enfermedades raras de manera individual, pero de manera colectiva cobran relevancia. Las estadísticas a nivel mundial y nacional son muy variadas, yendo desde 1.1 hasta 34 casos por cada 10,000 recién nacidos tamizados. La amplia variabilidad se debe a múltiples factores que incluyen: programas de tamizaje variables respecto a metodologías de laboratorio, programas de tamizaje con cobertura subóptima, variabilidad de algunas patologías acorde a la raza y falta de uniformidad en los TMNA realizados.

En el presente estudio se realizó un censo de los reportes de TMNA realizados por la compañía Genomi-k en su programa de tamizaje con cobertura nacional. Se tomó una muestra nacional no probabilística que incluyó 200,300 reportes de TMNA, los cuales fueron realizados en el periodo del 1 de enero del 2008 al 31 de enero del 2018. Se excluyeron 938 tamizajes por falta de datos demográficos requeridos o que el estado de residencia materno registrado fuese en el extranjero y se eliminaron 297 TMNA en los que no se contaba con información del seguimiento del caso. Finalmente se analizó un total de 199,065 de reportes de TMNA que abarcaron 69 patologías base; 62,584 de ellos incluyeron además la búsqueda de SCID y, a su vez, 56,979 buscaron 6 enfermedades por depósito lisosomal.

Se encontró una incidencia global de 79.5 RN y 101.6 heterocigotos por cada 10,000 RN tamizados. Se realizó un análisis de las tasas por estado, encontrándose como

los estados con mayor incidencia global a Nuevo León, Veracruz y Tabasco. Las 10 patologías más frecuentes correspondieron al 96.8% de los resultados positivos y fueron: G6PD, TNT, CH, Enfermedad de Pompe, Enfermedad de Fabry, CF, BIOT, Enfermedad de Hurler (MPS-I), CAH (perdedora de sal) y GALT.

Nuestro estudio encontró una incidencia de EIM y otros trastornos mayor a la reportada en la literatura. Debido a que no contamos con una distribución nacional adecuada, no es posible extrapolar los resultados obtenidos a la población mexicana. Sin embargo, estos resultados revelan que la detección de estos trastornos por TMNA es fundamental para mejorar la calidad y pronóstico de vida de estos pacientes. Es necesario contar con más estudios como el presente para mostrar un panorama más cercano a la realidad de la República Mexicana.

## Índice

Portada .....	1
Colaboradores .....	3
Dedicatoria .....	4
Agradecimientos .....	5
Glosario .....	6
Resumen.....	8
Índice.....	10
Índice de tablas .....	12
Índice de figuras.....	13
Capítulo 1. Planteamiento del problema.....	14
Antecedentes .....	14
Planteamiento del problema .....	16
Objetivos .....	16
Objetivo principal .....	16
Objetivos específicos.....	16
Hipótesis.....	16
Hipótesis nula .....	16
Hipótesis alterna .....	16
Justificación.....	16
Alcance del estudio .....	17
	10

Capítulo 2. Marco Teórico .....	19
Capítulo 3. Metodología .....	30
Población, universo, muestra y tamaño de la muestra .....	30
Método de selección de los participantes .....	30
Criterios de inclusión, exclusión y eliminación de los participantes .....	30
Criterios de inclusión.....	30
Criterios de exclusión .....	31
Criterios de eliminación.....	31
Materiales .....	31
Técnica .....	31
Lugar .....	32
Variables.....	32
Técnicas de análisis estadístico .....	37
Capítulo 4. Resultados .....	38
Capítulo 5. Análisis y discusión de resultados.....	48
Capítulo 6. Conclusión.....	58
Declaración de conflict de intereses .....	60
Referencias.....	61
Currículum Vitae del autor .....	70

## Índice de tablas

Tabla 2.1: <i>Incidencias globales de EIM y otros trastornos reportadas en la literatura...</i>	25
Tabla 3.1: <i>Nomenclatura de los trastornos detectados por TMNA .....</i>	33
Tabla 3.2: <i>Definición operacional de las variables.....</i>	36
Tabla 4.1: <i>Totales de casos confirmados y heterocigotos por trastorno detectado.....</i>	39
Tabla 4.2: <i>Totales de casos confirmados y heterocigotos por estado de la república ....</i>	41
Tabla 4.3: <i>Condiciones detectadas por estado de la República Mexicana.....</i>	44
Tabla 4.4: <i>Portadores detectados por estado de la República Mexicana .....</i>	46
Figura 5.1: <i>Comparación de incidencias del presente estudio con las reportadas en la literatura de acuerdo a las patologías estudiadas.....</i>	49
Tabla 5.2: <i>Incidencia de CH detectado por TMNA en estudios a nivel mundial por cada 10,000 RN tamizados.....</i>	52
Tabla 5.3: <i>Diez condiciones de heterocigotos más frecuentes encontradas.....</i>	56

## Índice de figuras

Figura 4.1: <i>Proceso de obtención de resultados</i> .....	39
Figura 4.2: <i>Mapa de la República Mexicana con la distribución de casos confirmados por cada 10,000 RN tamizados</i> .....	43
Figura 4.3: <i>Mapa de la República Mexicana con la distribución de heterocigotos por cada 10,000 RN tamizados</i> .....	43
Figura 5.1: <i>Comparación de incidencias del presente estudio con las reportadas en la literatura de acuerdo a las patologías estudiadas</i> .....	50
Figura 5.2: <i>Tasa de incidencia de G6PD por estado materno de residencia</i> .....	51
Figura 5.3: <i>Incidencia de CH por estado de la República Mexicana</i> .....	54
Figura 5.4: <i>Distribución geográfica de los heterocigotos de Hb S detectados</i> .....	57

# Capítulo 1. Planteamiento del problema

## Antecedentes

Los errores innatos del metabolismo (EIM) son un grupo de patologías que, aunque individualmente son raras, como conjunto cobran importancia epidemiológica. El término EIM se empleó por primera vez a principios del siglo XX cuando Sir Archibald Edward Garrod identificó una alteración en la degradación de la tirosina como causa de la alcaptonuria. Sir Garrod describió esta característica como individualidad química e incluso asoció su incidencia con el antecedente de consanguinidad en los padres. Posteriormente, Sir Garrod extendió sus estudios a otras patologías como el albinismo, la cistinuria y la porfiria, empleando el mismo concepto de la individualidad química. En las siguientes décadas, una gran cantidad de científicos han expandido el conocimiento en esta área, logrando identificar una mayor cantidad de EIM. A la fecha, se han descrito más de 1,000 entidades correspondientes a este grupo.<sup>1</sup>

La mayoría de los EIM son enfermedades que deben ser manejadas oportunamente ya que, de lo contrario, derivan en incapacidad física o cognitiva irreversible, e incluso la muerte. Debido a las graves consecuencias prevenibles que conllevan, es de gran importancia detectar y manejar oportunamente dichos trastornos. El tamizaje metabólico neonatal ampliado (TMNA) es una herramienta de cribado diseñada para detectar pacientes que pudieran padecer de algún EIM u otro trastorno, con el fin confirmar o descartar la enfermedad con estudios posteriores.

La primera prueba de tamizaje metabólico neonatal fue diseñada por Guthrie en 1961 para la detección de pacientes con fenilcetonuria (PKU). La prueba de Guthrie

empleaba una muestra de sangre seca en papel filtro a la que se le realizaba una prueba basada en inhibición bacteriana. En la actualidad, con los avances tecnológicos, existen ya diversas pruebas que han permitido expandir la lista de patologías sujetas a ser detectadas por TMNA; sin embargo, debido a diversos factores, no todos los programas de TMNA estudian a su población para todas las enfermedades posibles.<sup>2,3</sup>

Al igual que en otros países, en México existe una gran variabilidad en los programas de tamizaje, desde las patologías tamizadas, las tecnologías empleadas, y hasta la distribución geográfica en donde se llevan a cabo.<sup>4</sup> Uno de los principales factores que contribuye a esta variabilidad es la segmentación del sistema de salud mexicano. Cada institución implementa de manera independiente su programa de TMNA, tal que las estadísticas de los segmentos no son comparables entre sí y abarcan muestras poblacionales relativamente pequeñas. Los estudios epidemiológicos existentes a la fecha se ven limitados por esta variabilidad, que al momento han impedido concertar estadísticas nacionales.

Es necesario contar con estudios epidemiológicos de mayor alcance para poder mostrar un panorama más claro respecto a la incidencia y distribución de los EIM y otras patologías detectadas por el TMNA en nuestra población. Contar con estadísticas nacionales confiables permitirá, además de brindar un panorama claro de la situación epidemiológica, implementar programas más eficientes para la detección, manejo y seguimiento de los pacientes que presenten estos trastornos.

## Planteamiento del problema

¿Cuál es incidencia de EIM y otros trastornos detectados por TMNA en un programa nacional de tamizaje en México?

## Objetivos

### *Objetivo principal*

- Determinar la incidencia de EIM y otros trastornos detectados por TMNA en un programa nacional de tamizaje en México.

### *Objetivos específicos*

- Determinar la incidencia de EIM y otros trastornos detectados por TMNA por estado de residencia materno en la República Mexicana.

## Hipótesis

### *Hipótesis nula*

La incidencia de EIM y otros trastornos detectados por TMNA en un programa nacional de tamizaje en México es similar a la de otros países.

### *Hipótesis alterna*

La incidencia de EIM y otros trastornos detectados por TMNA en un programa nacional de tamizaje en México no es similar a la de otros países.

## Justificación

Actualmente existe una gran variabilidad en las estadísticas existentes respecto a EIM y otros trastornos detectados por TMNA en nuestro país. El principal factor que contribuye a esta variabilidad es la diversidad en los programas de TMNA implementados por las diferentes instituciones. Las patologías tamizadas por cada institución dependen no solo de la importancia médica de las mismas, sino también de

factores económicos, administrativos y tecnológicos. Por consiguiente, los registros de los TMNA no son comparables entre sí ya que integran diferentes elementos. Otros factores que afectan las estadísticas son las limitantes en las bases de datos existentes. A la fecha, las bases de datos estudiadas han sido pequeñas y/o limitadas a una sola área geográfica, derivando en la incapacidad de determinar estadísticas a nivel nacional.

El presente trabajo aborda las limitantes previamente descritas respecto a cobertura, tamaño, confiabilidad, comparabilidad y alcance. Se analizó una base de datos que incluye una cobertura nacional, aunque cabe mencionar que la muestra obtenida es no probabilística. Asimismo, se cuenta con una gran cantidad de reportes de TMNA para su análisis, la muestra más grande registrada a la fecha en nuestro país. Es una base de datos confiable debido a la rigurosidad con la que se ha llevado a cabo el registro de los datos a través de los años. Finalmente, se trata de un programa de TMNA que abarca un panel con más de 50 patologías y que, al haber sido realizado con la misma metodología, los resultados incluidos son comparables entre sí.

#### Alcance del estudio

Unas de las principales ventajas del presente estudio es el gran número de reportes de TMNA con los que se cuenta y su distribución a nivel nacional. Cabe mencionar que esta es una muestra nacional no probabilística. Esto se debe a que los tamizajes se realizaron en una población particular (i.e. muestra no representativa). Además, aunque se cuenta con reportes de TMNA de todos los estados de la República Mexicana, el total de reportes por estado no es proporcionalmente equivalente a la tasa de natalidad de dichos estados ni cuenta con una cobertura de todos los sectores económicos. En

consecuencia, los resultados obtenidos no pueden generalizarse a la población mexicana en su totalidad.

Otra importante mención es el alcance del presente estudio que radica en el número de enfermedades tamizadas. Todos los reportes de TMNA valoraron al menos 69 patologías, y en algunos de ellos 70 y hasta 76 trastornos, estando comprendidos en más de 10 años de experiencia.

## Capítulo 2. Marco Teórico

Los EIM corresponden a alteraciones genéticas específicas que causan alguna modificación en las vías metabólicas del organismo, ya sea en las proteínas transportadoras, proteínas receptoras, enzimas o cofactores. Dichas alteraciones causan manifestaciones clínicas, ya sea por el cúmulo de sustratos que no pueden ser procesados adecuadamente, por el déficit de los productos que no se están generando de manera o cantidad necesaria, o por ambas. Dependiendo de la alteración específica, las manifestaciones de estas patologías pueden presentarse desde el periodo neonatal hasta la adultez. A este grupo se suman más de 1,000 enfermedades, la mayoría de ellas con una baja incidencia, pero con una incidencia acumulada de hasta 1:800 recién nacidos (RN).<sup>1</sup> Sin embargo, como un grupo de patologías, estas son responsables de un importante porcentaje de discapacidad y mortalidad durante la infancia.<sup>5</sup>

El término EIM fue empleado públicamente por primera vez a principios de los años 1900 por Sir Archibald Edward Garrod. Sir Garrod describió en una publicación en 1902 la alcaptonuria, una enfermedad ya estudiada a la fecha y que es causada por la deficiencia de la enzima homogentisato dioxigenasa, responsable del metabolismo de la tirosina. En su artículo, Sir Garrod dilucidó que, en pacientes con esta patología existía, una alteración en el metabolismo del anillo aromático de las proteínas era la causa de las manifestaciones clínicas. Asimismo, detectó que dicha alteración contaba con una asociación genética de mayor incidencia en pacientes con padres consanguíneos.<sup>6</sup>

Fue hasta 1941 cuando Beadle y Tatum retomaron la noción de la etiología de los EIM e identificaron que existen genes específicos que regulan las reacciones bioquímicas del organismo. En dicho estudio, Beadle y Tatum realizaron un experimento donde

demonstraron que cuando se generaba una mutación en el hongo *Neurospora*, este presentaba incapacidad para producir una sustancia específica. De igual manera identificaron que, de proporcionársele dicha sustancia en el medio, los ejemplares con la mutación presentaban un desarrollo paralelo a los controles negativos.<sup>7</sup> Con base en los hallazgos de Beadle y Tatum, en años posteriores se identificaron múltiples EIM asociando sus alteraciones genéticas causales.

La importancia del diagnóstico y tratamiento oportunos de los EIM radica en la posibilidad de prevenir las consecuencias severas que pueden ocasionar estas patologías, desde discapacidad de severidad variable hasta la muerte. En 1961, el Dr. Guthrie diseñó una prueba de escrutinio para la detección de PKU, la cual consistía en colocar unas gotas de sangre del RN en papel filtro y realizar un ensayo de inhibición bacteriana. El estudio de Guthrie marcó la pauta para el inicio del tamizaje metabólico neonatal. Sin embargo, este tipo de pruebas pioneras permiten la detección de una sola patología a la vez, lo que las hace poco eficientes para la detección de múltiples trastornos.<sup>3</sup>

Basándose en los resultados publicados por Guthrie y Susi, en 1963 se diseñó el primer programa estadounidense de tamizaje metabólico neonatal.<sup>3</sup> Con la detección de una mayor cantidad de EIM, así como la aparición de diversas pruebas de tamizaje y diagnóstico, se ha desarrollado en la actualidad el TMNA.<sup>1</sup> Dicha prueba es un estudio diseñado para detectar aquellos RN que pudieran padecer un EIM antes de que este se manifieste. Al ser una prueba de tamizaje, no cuenta con un valor diagnóstico, sino que, al ser aplicado a todos los RN de una población, permite identificar a aquellos que requieren someterse a una prueba diagnóstica confirmatoria.<sup>8</sup> En otras palabras, segrega a un grupo de RN potencialmente enfermos de otro grupo de RN potencialmente sanos.

Con el paso de los años, se han desarrollado nuevas tecnologías que permiten la búsqueda de varias enfermedades en una sola prueba. Una de las tecnologías más utilizadas es la espectrometría de masas en tándem (MS/MS). Su uso para el TMNA se publicó por primera vez en 1990. La ventaja de esta técnica radica en que, a partir de una muestra de sangre en papel filtro, tal como lo describió Guthrie, pueden analizarse múltiples componentes. La alta sensibilidad de la MS/MS se debe a que puede distinguir concentraciones mínimas de los compuestos, lo que se traduce en la capacidad de identificar individuos enfermos desde la etapa asintomática. Asimismo, el proceso tecnológico requerido para la MS/MS se ha vuelto más eficiente, requiriendo aproximadamente de 1-3 minutos para el estudio.<sup>9,10</sup>

Con los avances tecnológicos antes mencionados, la lista de enfermedades detectables por TMNA ha ido en aumento. No todas las patologías son candidatas a ser incluidas en el TMNA. Para considerar su inclusión a dicha lista, se busca que cumplan con ciertos criterios. En 1968, Wilson y Jungner publicaron los criterios clásicos para una prueba de tamizaje. Dichos criterios fueron revalorados por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el año 2008. La revisión realizada por Andermann *et al.* establece que los programas de tamizaje deben contar con una estructura organizada que implique no únicamente la toma de muestra, sino también la educación a los involucrados, consentimiento informado, toma y manejo de muestra, así como seguimiento a los pacientes. Asimismo, las enfermedades tamizadas deben contar con evidencia científica que avale que su efectividad y que los beneficios de tamizaje son mayores que los riesgos asociados.<sup>11</sup>

A nivel internacional, las patologías comprendidas en el TMNA varían de un programa a otro. En el año 2015, Therrell y colaboradores realizaron una revisión en la que estudiaron el estado actual de los programas de tamizaje a nivel mundial. Para facilitar su estudio, segmentaron los países en 5 regiones: América del Norte, Europa, Medio Oriente y África del Norte, Asia del Pacífico y América Latina. Cabe aclarar que en dicho estudio, se incluyó a México en el grupo de América Latina debido a la similitud cultural, a pesar de que, geográficamente hablando, pertenece a América del Norte.<sup>12</sup>

En lo que respecta a América del Norte, comprendida por Estados Unidos de América (EUA) y Canadá, los programas de tamizaje son estatales, provinciales o territoriales, mas no nacionales. Sin embargo, el gobierno federal de EUA comisionó en el 2002 al Colegio Americano de Genética Médica (ACMG) determinar recomendaciones respecto a las enfermedades que debían ser tamizadas en los RN. Para ello, los investigadores analizaron 84 patologías que se agruparon en 3 categorías: panel principal, objetivos secundarios y no apropiadas para tamizaje.<sup>13</sup> En la primera categoría se enlistaron 29 patologías que son indetectables clínicamente antes de las 24 a 48 horas de vida, cuentan con pruebas diagnósticas específicas y sensibles, así como con evidencia de que su detección y tratamiento oportunos conllevan a un mejor pronóstico. Dentro de las patologías secundarias, se incluyeron 25 enfermedades que pueden considerarse como diagnósticos diferenciales y/o son de relevancia clínica.<sup>14</sup> En marzo del 2015, se agregó a la lista del panel principal 3 patologías más: Síndrome de inmunodeficiencia combinada severa (SCID), Enfermedad de Pompe y cardiopatías congénitas críticas. A pesar de contar con dichas recomendaciones a nivel nacional, cada programa estatal rige las pruebas empleadas para su población.<sup>12</sup>

Al igual que en el caso de EUA, cada una de las provincias canadienses cuenta con su propio plan de tamizaje, para los cuales el gobierno federal de Canadá no interfiere. A la fecha, solamente 3 enfermedades se tamizan uniformemente en la población canadiense: PKU, hipotiroidismo congénito primario (CH) y deficiencia de acil CoA-deshidrogenasa de cadena media (MCAD). El resto de las patologías tamizadas varía de una región a otra. Organizaciones, como la *Garrod Association* en el 2014, han intentado llegar a un consenso nacional de tamizaje; sin embargo, esto no ha sido posible hasta la fecha.<sup>12,15</sup>

En el caso de Europa, existe una gran variabilidad entre las 48 jurisdicciones. Cuatro de ellas – Liechtenstein, Andorra, San Marino y Mónaco – son tan pequeñas que los TMNA se realizan en una jurisdicción adyacente.<sup>12</sup> En el Reino Unido, el programa de TMNA incluye hasta 9 patologías: anemia de células falciformes (Hb SS), fibrosis quística (CF), CH, PKU, MCAD, enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce (MSUD), acidemia isovalérica (IVA), aciduria glutárica tipo 1 (GA1) y homocistinuria (HCY). Sin embargo, esta lista se publica como recomendación, siendo que no en todos los sitios se tamizan todas las patologías. Cabe recalcar que, a diferencia de otros países, el tamizaje de los EIM en el Reino Unido puede ser rechazado voluntariamente por los padres.<sup>16</sup>

La Asociación Española de Pediatría (AEPED) estableció en sus protocolos publicados en el 2008, que todos los RN en España deben de ser tamizados al menos para CH e hiperfenilalaninurias; el resto de los trastornos quedan a discreción de la unidad de cribado. El territorio español se encuentra segmentado en 21 centros de cribado los cuales

tamizan para las enfermedades antes mencionadas, pero solamente 5 tamizan además para hiperplasia suprarrenal congénita (CAH), uno tamiza para deficiencia de biotinidasa (BIOT) y 6 centros buscan CF.<sup>17</sup> Algo similar ocurre con algunos países del sureste de Europa (i.e. Bulgaria, Croacia, Moldova, Rumania y Serbia), quienes tamizan para CH y PKU de manera rutinaria siendo opcionales otros trastornos. Macedonia y Montenegro únicamente tamizan de manera generalizada para CH; mientras que hay países como Albania y Kosovo que no tienen programas nacionales de TMNA.<sup>18</sup>

El área de Medio Oriente y África del Norte se compone de 21 países, de los cuales hasta el año 2007 solamente 4 contaban con programas de TMNA a nivel nacional. Desde entonces, la mayoría de ellos han implementado programas piloto al menos para el tamizaje de CH. Líbano y Qatar han empleado laboratorios externos para el procesamiento de sus TMNA. Libia, Marruecos, Yemen, Siria y Algeria se encuentran apenas en proceso de completar sus programas piloto. Solamente en Somalia y Sudán se desconoce el avance en el desarrollo de programas de TMNA.<sup>12</sup>

América Latina no está exenta de la variabilidad en los programas de TMNA. Cuba, Costa Rica, Uruguay y Chile han logrado la expansión de sus programas nacionales de TMNA hasta una cobertura mayor al 99% de sus RN. Chile se encuentra en vías de implementar un programa piloto para aumentar su TMNA hasta 25 patologías. Uruguay ya cuenta con dicho programa piloto desde el 2008 y se encuentra en vías de extenderlo a nivel nacional. Brasil cuenta con un programa nacional de TMNA que abarca CH, CF, PKU y hemoglobinopatías; con programas piloto para el tamizaje de

BIOT y CAH. Argentina tamiza a través de 20 programas regionales, para PKU, CH, CF, galactosemia clásica (GALT), CAH, BIOT, MSUD y MCAD.<sup>12</sup>

La gran variabilidad de programas de TMNA a nivel internacional conlleva a una diferencia en las estadísticas reportadas de los EIM y otros trastornos detectables por esta prueba. En el 2012, Feuchtbaum y colaboradores, por ejemplo, realizaron un estudio en California, uno de los estados de EUA que realiza TMNA acorde a las recomendaciones del ACMG. En dicho estudio se analizaron los reportes de más de 2 millones de TMNA realizados en el estado en un lapso de 5 años, encontrando una incidencia global de EIM y otros trastornos de 20:10,000 RN tamizados.<sup>19</sup> A diferencia de Zytkovics *et al.* quienes analizaron 164,000 TMNA en Nueva Inglaterra en un lapso de 2 años encontrando una incidencia de 2.5:10,000 al tamizar para únicamente 19 patologías. En la Tabla 2.1 se enlistan estos y otros estudios respecto a la incidencia global de EIM y otros trastornos realizados a nivel internacional. Cabe aclarar que los estudios mencionados fueron en su mayoría revisión de registros de manera retrospectiva. Asimismo, algunos de ellos se realizaron como estudios de casos de pacientes ya diagnosticados y no en base a resultados de TMNA.

Tabla 2.1  
*Incidencias globales de EIM y otros trastornos reportadas en la literatura*

<b>País, ciudad o región</b>	<b>Periodo Estudiado</b>	<b>Número de reportes analizados</b>	<b>Patologías consideradas <sup>a</sup></b>	<b>Incidencia</b>	<b>Referencia</b>
México, Monterrey	2012-2014	10,000	AO, AG, AA, BIOT, CAH, CH, CF, Hb, GAL	34: 10,000	Cantú-Reyna <i>et al.</i> 2016 <sup>14</sup>
México, Monterrey	2002-2004	42,264	AA, AG, AO, GAL	2: 10,000	Torres-Sepúlveda <i>et al.</i> 2007 <sup>20</sup>

Reino Unido, Birmingham	1999-2003	310,510	AA, AG, AO, CHO, LSD, M&P, Col	12.8: 10,000	Sanderson <i>et al.</i> 2006 <sup>21</sup>
Canadá, Columbia Británica	1969-1996	1,142,912 <sup>b</sup>	AA <sup>c</sup> , AO, AG, GAL, CHO, M&P	4: 10,000	Applegarth <i>et al.</i> 2000 <sup>22</sup>
Italia	1985-1997	7,173,959	LSD, CHO, AO, AA <sup>e</sup> , AG	2.7: 10,000 (3.6:10,000 para 1992-1997)	Dionisi-Vici <i>et al.</i> 2002 <sup>23</sup>
Arabia Saudita	1983-2008	165,530	AA <sup>c</sup> , AG, CHO, BIOT, M&P	15:10,000	Moammar <i>et al.</i> 2010 <sup>24</sup>
Australia	1998-2002	362,000	AA <sup>d</sup> , AG, AO	1.7: 10,000	Wilcken <i>et al.</i> 2003 <sup>25</sup>
EUA, California	2005-2010	2,282,138	AO, AG, AA <sup>e</sup> , CAH, CF, BIOT, GAL	20:10,000	Feuchtbaum <i>et al.</i> 2012 <sup>19</sup>
Japón	1997-2007	606,380	AO, AG, AA <sup>e</sup>	1.1: 10,000	Yamaguchi, S. 2008 <sup>26</sup>
España, Galicia	2000-2010	210,165	AA <sup>e,f</sup> , AG, AO, Col, GAL, Glut, BIOT	4.9: 10,000	Couce <i>et al.</i> 2011 <sup>27</sup>
Alemania	1998-2001	250,000	AO, AG, AA	4.2: 10,000	Schulze <i>et al.</i> 2003 <sup>28</sup>
EUA (Massachusetts, Maine, New Hampshire, Vermont, Rhode Island)	1999-2001	257,000	AO, AG, AA <sup>e</sup>	2.5: 10,000	Zytkovics <i>et al.</i> 2001 <sup>29</sup>

<sup>a</sup> AA: trastornos de los aminoácidos, AG: trastornos de la  $\beta$ -oxidación de ácidos grasos, AO: acidurias orgánicas, Col: trastornos del colesterol, CHO: trastornos de los carbohidratos, GAL: trastornos del metabolismo de la galactosa, Glut: trastornos del metabolismo del glutatión, Hb: hemoglobinopatías, LSD: enfermedades de depósito lisosomal, M&P: enfermedades mitocondriales y peroxisomales.

<sup>b</sup> Se refiere al total de nacimientos en los años estudiados; algunas patologías se estudiaron solamente en ciertos años del periodo presentado.

<sup>c</sup> Excluye TNT

<sup>d</sup> Excluye PKU

<sup>e</sup> Excluye TYR I

<sup>f</sup> Excluyendo H-PHE

Nacionalmente, México también presenta una gran variabilidad referente a programas de TMNA. Esta prueba de cribado se realizó por primera vez en nuestro país en 1973 por el Dr. Antonio Velázquez y col. para la detección de 5 patologías: PKU,

GALT, MSUD, HCY y TYR.<sup>4,30,31</sup> A pesar de sus resultados favorables, este programa fue cancelado en 1977. Nueve años más tarde, en 1986, aparece un nuevo programa para la detección de CH y PKU en la Ciudad de México. Finalmente, en 1995, se publicó la Norma Oficial Mexicana (NOM) “NOM-007-SSA2-1993, Para la atención de la mujer durante el embarazo, parto y puerperio y del RN. Criterios y procedimientos para la prestación del servicio”, la cual le otorga un carácter de obligatoriedad a la toma del TMNA para CH.<sup>32</sup> Posteriormente, derivó la “Norma Oficial Mexicana NOM 034-SSA2-2013, Para la prevención y control de los defectos al nacimiento”, que es actualmente la que legisla esta prueba.<sup>33</sup> Esta norma determina que el TMNA debiera incluir la detección de: CH, CAH, trastornos de los aminoácidos aromáticos, trastornos de los aminoácidos de cadena ramificada y del metabolismo de los ácidos grasos, GALT, CF, inmunodeficiencia combinada, hemoglobinopatías, trastornos del metabolismo de los esfingolípidos y otros trastornos de almacenamiento lipídico, trastornos del metabolismo de glucosaminoglucanos, y “otras si representan un problema de salud pública”.<sup>33</sup> En el apartado 7.17 de dicho documento, se establece que el TMNA debe realizarse a todos los RN preferentemente entre el 2° y 7° días de vida; aunque puede realizarse a partir de las 24 horas de vida cuando la tecnología disponible así lo permita.<sup>33</sup>

A pesar de la legislación que existe respecto a la implementación del TMNA, existen en México una gran diversidad de programas para el mismo. En el 2009, Vela-Amieva y colaboradores realizaron un estudio respecto a la variabilidad de los paneles de TMNA en México. Los autores reportaron que la Secretaría de Salud tamizaba solo para CH; mientras que el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) tamizaba para CH, CAH y en ocasiones PKU; por su parte, el Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de

los Trabajadores del Estado (ISSSTE) buscaba CH y en ocasiones PKU; Petróleos Mexicanos (PEMEX) a su vez resultó contar con un panel más amplio, incluyendo tamizaje para CH, CAH, aminoacidopatías, acidemias orgánicas, defectos de oxidación de los ácidos grasos, GALT, hemoglobinopatías, BIOT y CF. En este artículo, los autores llegaron a la conclusión que la variabilidad de los programas de TMNA en México implica tanto una inequidad en el tamizaje de los RN, como que imposibilita la determinación de estadísticas nacionales respecto a los EIM. <sup>4</sup>

En el año 2009, Vela-Amieva *et al.* realizaron una revisión respecto a la frecuencia de enfermedades metabólicas congénitas que pueden ser detectadas por TMNA en México, mediante el análisis de publicaciones en PubMed, Artemisa y MediciLatina.<sup>34</sup> Las patologías más frecuentes encontradas por estos autores fueron CH, CF y Hb SS. Sin embargo, debido a las variaciones poblacionales de estas patologías, los autores concluyeron que se requerían una mayor cantidad de estudios para llegar a un panorama epidemiológico nacional.

Por otro lado, se han publicado otros estudios que presentaron la incidencia de los EIM en poblaciones mexicanas particulares. Tal es el caso de la publicación de Cantú-Reyna *et al.*, que mostraron la incidencia de EIM y otros trastornos detectados por TMNA en un hospital mexicano. <sup>14</sup> En dicho estudio, Cantú-Reyna *et al.* analizaron una muestra de 10,000 reportes de TMNA de RN, en los que encontraron una incidencia global de EIM y otros trastornos detectados por TMNA de 34 en 10,000 RN; mientras que la incidencia de heterocigotos fue de 68 en 10,000 RN. Los hallazgos más frecuentes fueron el diagnóstico de deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) y la

identificación de heterocigotos para hemoglobinopatías. Otros estudios, como el de Torres-Sepúlveda y colaboradores, han mostrado incidencias distintas. En su publicación se incluyeron 42,264 TMNA del estado de Nuevo León, encontrando una incidencia acumulada de 2:10,000 sin un diagnóstico predominante.<sup>20</sup> Un estudio más es el de Velázquez y colaboradores, quienes encontraron una frecuencia de hasta 22:10,000 RN, en una muestra de 7,193 TMNA.<sup>35</sup> Cabe destacar que cada estudio se tamizaron diferentes trastornos, se utilizaron metodologías distintas para detección, así como una población analizada.

Concluyendo, los EIM se conocen desde principios del siglo XX, con los trabajos realizados por Sir Garrod. Años más tarde, en 1941, Beadle y Tatum determinaron que existía una asociación entre alteraciones genéticas y estas patologías. Finalmente, en 1961, Guthrie diseñó una prueba de escrutinio para la detección de las mismas, que se convierte en la base para las pruebas actuales de TMNA. En la actualidad existe una gran variabilidad en los programas de TMNA, tanto de manera internacional, como en nuestro país. Esta variabilidad en los paneles implementados conduce a una variabilidad en las estadísticas descritas por diferentes instituciones respecto a los EIM y otros trastornos detectados por TMNA.

## Capítulo 3. Metodología

### Población, universo, muestra y tamaño de la muestra

El presente estudio está diseñado para ser un censo de todos los reportes de resultados de TMNA de RN tamizados en México a través del programa nacional de Genomi-k, por lo que la población, universo, muestra y tamaño de la muestra son los mismos. El total de reportes incluidos en el estudio fue de 200,300.

### Método de selección de los participantes

Se emplearán todos los reportes de TMNA de RN tamizados en México por el programa nacional de Genomi-k que cumplan con los criterios de inclusión, exclusión y eliminación descritos a continuación.

### Criterios de inclusión, exclusión y eliminación de los participantes

#### *Criterios de inclusión*

- Reportes de resultados del primer TMNA de pacientes RN mayores a 24 horas y menores a 28 días de vida extrauterina.
  - o Para efectos del presente estudio se decidió tomar el límite inferior para la inclusión de los reportes de TMNA con base en lo estipulado por la NOM 034-SSA2-2013<sup>36</sup>, que establece que esta prueba puede tomarse desde las 24 horas de vida cuando la tecnología así lo permita. En el otro extremo se tomó los 28 días de vida extrauterina como límite superior acorde a la definición del paciente neonatal.
- Reportes de TMNA en los que al menos las muestras de TMNA fueron procesadas a través de Genomi-k. Las pruebas confirmatorias pudieron o no haber sido procesadas por Genomi-k.

### *Criterios de exclusión*

- Reportes de resultados de TMNA de los que no se cuente con al menos uno de los siguientes datos demográficos:
  - o Fecha y hora de nacimiento
  - o Fecha y hora de toma de muestra
  - o Estado de residencia materno del paciente
- Reportes de resultados de TMNA en los que se haya registrado un lugar de residencia de la madre en el extranjero.

### *Criterios de eliminación*

- Reportes de resultados de TMNA que hayan arrojado un resultado inconcluso. Esto se refiere a reportes para los cuales no fue posible concluir si el valor obtenido estaba dentro o fuera de los límites normales.
- Reportes de resultados de TMNA a los que no se les haya dado seguimiento por cualquier causa. Esto se refiere a que para dichos RN no fue posible obtener pruebas de repetición y/o confirmatorias.

### Materiales

- Base de datos de Genomi-k
- Microsoft Office Excel

### Técnica

Se tomaron los resultados de los reportes de TMNA contenidos en la base de datos de Genomi-k que cumplieran con los criterios de inclusión y exclusión antes mencionados. La técnica de toma y procesamiento de las muestras se llevó a cabo acorde a los protocolos de la empresa, donde no se incluyeron datos sensibles que permitieran a

los investigadores vincular a los pacientes. Para la obtención de los resultados, la metodología empleada para estudiar los trastornos de  $\beta$ -oxidación de ácidos grasos, trastornos del metabolismo de los aminoácidos, trastornos de los ácidos orgánicos y enfermedades por almacenamiento lisosomal fue por MS/MS. Los trastornos endócrinos, hemoglobinopatías, trastornos de la galactosa y la fibrosis quística fueron tamizados mediante tecnologías mixtas (inmunoensayos, fluorescencia, isoelectroenfoque). SCID fue estudiada con base en una variante de la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para la detección de círculos de escisión del receptor de células T (TRECs). De igual manera, para G6PD se utilizó una variante de PCR para la detección de 5 mutaciones puntuales asociadas a esta patología.

Para el presente estudio se tomaron en cuenta solamente los reportes almacenados en la base de datos de Genomi-k, que comprendieron del 1° de enero de 2008 al 31 de enero de 2018.

#### Lugar

La base de datos estudiada se brindó de la oficina central de la compañía Genomi-k. Dicha sede se encuentra localizada en la ciudad de Monterrey, Nuevo León.

#### Variables

- Resultado del TMNA realizado al RN: se trata del resultado obtenido de la prueba de escrutinio para detectar a individuos con sospecha de alguna patología. Los TMNA empleados evalúan 69, 70 o 76 patologías. Los reportes de TMNA para 69 trastornos incluyen los trastornos enlistados en la tabla 3.1 acorde a la nomenclatura descrita por Sweetman y colaboradores.<sup>37</sup>

Tabla 3.1

*Nomenclatura de los trastornos detectados por TMNA*

<b>Trastornos metabólicos</b>	
<i>Trastornos de B-oxidación de los ácidos grasos</i>	
Deficiencia de carnitina-acilcarnitina traslocasa	CACT
Deficiencia de carnitina palmitoiltransferasa 1 <sup>a</sup>	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-cetiolasa	$\beta_{KT}$
Acidemia propiónica aguda	PROP
Acidemia propiónica crónica	PROP
Acidemia malónica	MAL
Deficiencia de Holocarboxilasa sintetasa	MCD
<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 neonatal transitoria	TNT
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 bioterina	BIOPT (BS)
Defecto en la regeneración del cofactor bioterina	BIOPT (REG)
5-oxoprolinuria	5OXOPRO
Deficiencia de ornitina transcarbamilasa	OTC
Hiperornitemia-hiperamonemia-homocitrulinuria	HHH
<i>Trastornos vitamínicos</i>	
Deficiencia completa de biotinidasa	BIOT
Deficiencia parcial de biotinidasa	BIOT
<b>Trastornos endócrinos</b>	
Hiperplasia suprarrenal congénita perdedora de sal	CAH
Hiperplasia suprarrenal congénita virilizante simple	CAH
Hipotiroidismo congénito primario	CH
<b>Hemoglobinopatías</b>	
Enfermedad de hemoglobina S	Hb S
Enfermedad de hemoglobina SC	Hb S/C
Anemia de células falciformes	Hb SS
Beta-talasemia de hemoglobina S	Hb S/ $\beta_{Th}$

Enfermedad de hemoglobina C	Hb C
Enfermedad de hemoglobina E	Hb E
Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa	G6PD
<b>Otros trastornos</b>	
<i>Trastornos de la galactosa</i>	
Galactosemia clásica	GALT
Deficiencia de galactoepimerasa	GALE
Deficiencia de galactocinasa	GALK
<i>Trastornos pulmonares</i>	
Fibrosis quística	CF

Los TMNA que valoran 70 trastornos incluyen las pruebas anteriores más la prueba para SCID. A su vez, a los TMNA de 76 trastornos, se les añade el análisis para 6 enfermedades por almacenamiento lisosomal:

- Enfermedad de Pompe
  - Enfermedad de Fabry
  - Enfermedad de Hurler (MPS-I)
  - Enfermedad de Niemann-Pick A/B
  - Enfermedad de Gaucher
  - Enfermedad de Krabbe
- Resultado de la prueba confirmatoria: corresponde al resultado obtenido de la prueba diagnóstica que permite descartar o confirmar una patología. Se determinó como “confirmado”, “descartado” o “inconcluso”. Dentro de los casos confirmados se incluyeron aquellos en los que se determinó el diagnóstico de la enfermedad en cuestión con una prueba de ADN, realizada o no por Genomi-k, por otras pruebas de laboratorio o por razones médicas. Los casos denominados

como “descartados” incluyeron aquellos en los que se eliminó el diagnóstico acorde a una prueba de ADN, realizada por Genomi-k o en otra institución, por otras pruebas o por razones médicas. Finalmente, la categoría de “inconcluso” se le asignó a aquellos reportes en los que se sospechó de algún EIM u otro trastorno, pero no se contó con el resultado del segundo TMNA, prueba confirmatoria, o con seguimiento, siendo estos eliminados del análisis de acuerdo a los criterios expuestos previamente.

- Estado de residencia materno de la República Mexicana: corresponde al estado de la República Mexicana donde vive la madre del paciente según se encuentra registrado en la base de datos de Genomi-k.

De las variables antes mencionadas, el resultado del TMNA y de la prueba confirmatoria son variables dependientes; mientras que el estado de procedencia materno es la variable independiente. La definición operacional y tipo de variable se describen a continuación en la Tabla 3.2.

Tabla 3.2  
*Definición operacional de las variables*

Tipo de variable y Nombre	Definición operacional	Valor de la variable
<b>Dependiente</b> Resultado del último TMNA realizado al RN	Se utilizó el resultado del último TMNA realizado al paciente	Presunto positivo Negativo
<b>Dependiente</b> Resultado de la prueba confirmatoria	Se utilizaron los resultados de todas las pruebas utilizadas para el diagnóstico llegando a una conclusión	Confirmado Descartado Inconcluso
<b>Independiente</b> Estado de residencia materno de la República Mexicana	Se empleó el estado provisto en la información demográfica proporcionada en el TMNA	1-32 estados

## Técnicas de análisis estadístico

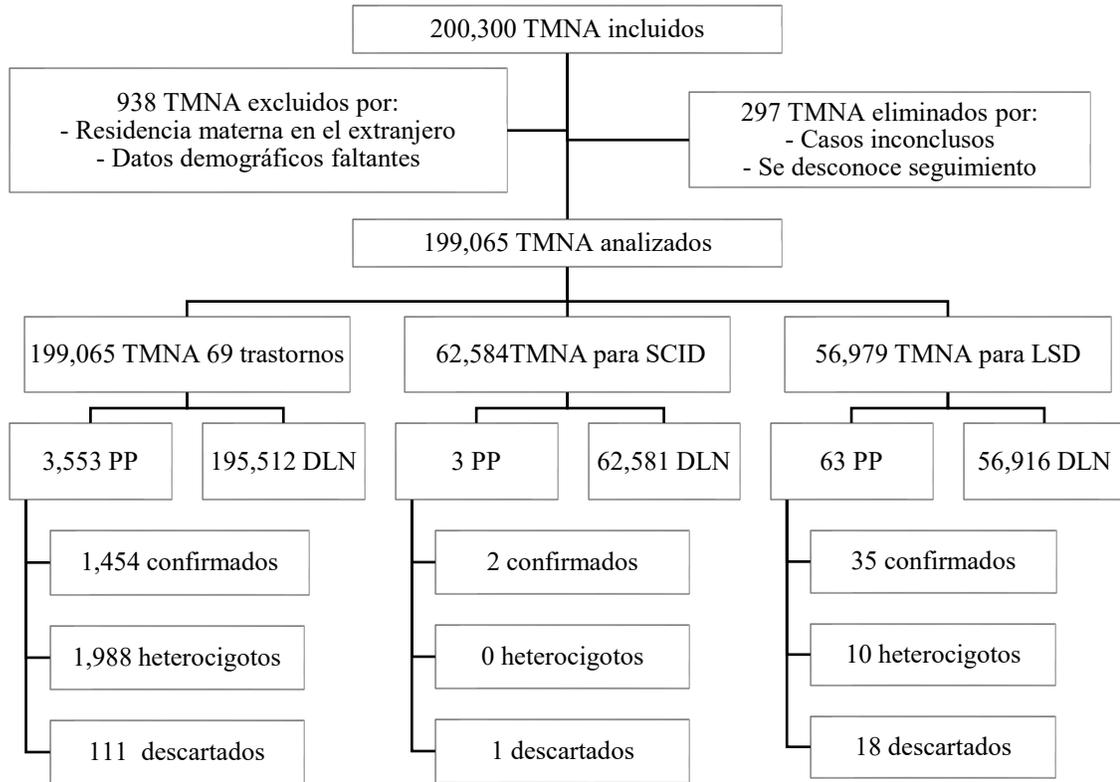
Los resultados obtenidos se estudiaron mediante técnicas de estadística descriptiva en un primer plano. Se describió la incidencia y distribución de las patologías encontradas en la base de datos estudiada. Posteriormente, se realizó una estimación de la tasa de patologías por cada 10,000 RN tamizados para cada estado.

## Capítulo 4. Resultados

Inicialmente se consideraron un total de 200,300 reportes de TMNA realizados por Genomi-k en el periodo del 1 de enero del 2008 al 31 de enero del 2018 en diversos estados de la República Mexicana. De estos, se excluyeron 938 reportes de tamizaje en los que no se contó con los datos demográficos requeridos o que el estado de residencia materno registrado fuese en el extranjero. Posteriormente, se eliminaron 297 reportes de TMNA en los que no se contaba con la información requerida respecto al seguimiento del caso. Tras los procesos de exclusión y eliminación, se obtuvo un total de 199,065 reportes de TMNA que se incluyeron en los resultados finales.

Como parte del objetivo primario, se determinó la incidencia total de las patologías detectables por TMNA en la muestra estudiada. Como se mencionó con anterioridad, todos los TMNA incluyeron al menos las 69 patologías enlistadas en la Tabla 3.1. Sin embargo, solamente 62,584 TMNA incluyeron la búsqueda de SCID y 56,979 TMNA incluyeron además las 6 enfermedades por depósito lisosomal. De los 69 trastornos base, se encontraron 3,553 TMNA presuntos positivos, de los que se confirmaron 1,454 patologías y 1,998 heterocigotos. Por su parte, de los 62,584 TMNA para SCID, se detectaron 3 presuntos positivos con la posterior confirmación de 2 casos, sin detectarse heterocigotos. Finalmente, de los 56,979 TMNA para las 6 enfermedades por depósito lisosomal, se detectaron 63 presuntos positivos de los que se confirmaron 35 casos y 10 casos en estado heterocigoto. El proceso de obtención de resultados y los números globales antes mencionados, se detallan a continuación en la Figura 4.1.

Figura 4.1  
Proceso de obtención de resultados



\*DLN: dentro de límites normales, PP: presunto positivo, LSD: enfermedades por depósito lisosomal

Los resultados antes mencionados se traducen en una tasa acumulada global de 79.5 casos confirmados y 101.6 heterocigotos por cada 10,000 TMNA realizados. En la Tabla 4.1 se muestra la incidencia de cada una de las patologías detectadas, tanto confirmadas como de heterocigotos en orden de frecuencia.

Tabla 4.1  
Totales de casos confirmados y heterocigotos por trastorno detectado

Condición	Confirmados	Tasa de confirmados por 10,000 TMNA	Heterocigotos	Tasa de heterocigotos por 10,000 TMNA
G6PD	661	33.2	41	2.1
TNT	573	28.8	0	0.0
CH	115	5.8	0	0.0
Enfermedad de Pompe	19	3.3	6	1.1

Enfermedad de Fabry	10	1.8	1	0.2
CF	25	1.3	24	1.2
BIOT	14	0.7	5	0.3
Enfermedad de Hurler (MPS-I)	4	0.7	0	0.0
CAH (perdedora de sal)	12	0.6	0	0.0
GALT	9	0.5	1	0.1
SCID	2	0.3	0	0.0
PKU	5	0.3	0	0.0
Hb SS	5	0.3	0	0.0
CAH (virilizante simple)	4	0.2	0	0.0
MSUD (clásica)	4	0.2	0	0.0
Enfermedad de Niemann-Pick A/B	1	0.2	3	0.5
Enfermedad de Krabbe	1	0.2	0	0.0
3MCC	3	0.2	0	0.0
MET	2	0.1	1	0.1
TYR I	2	0.1	0	0.0
MUT (tipo MUT 0)	2	0.1	0	0.0
PROP	2	0.1	0	0.0
VLCAD	2	0.1	0	0.0
GA1	2	0.1	0	0.0
GALE	2	0.1	0	0.0
CAH	1	0.1	0	0.0
Enfermedad Hepática	1	0.1	0	0.0
OTC	1	0.1	0	0.0
H-PHE	1	0.1	0	0.0
ASA (aguda)	1	0.1	0	0.0
MCAD	1	0.1	0	0.0
LCHAD	1	0.1	0	0.0

Hb S	0	0.0	1,259	63.2
Heterocigoto - Otras Variantes	0	0.0	364	18.3
Heterocigoto - Bart	0	0.0	105	5.3
Hb C	0	0.0	85	4.3
Heterocigoto - D	0	0.0	80	4.0
Hb E	0	0.0	21	1.1
Hb S/ $\beta$ Th	0	0.0	2	0.1
<b>Total</b>	<b>1,491</b>	<b>79.5</b>	<b>1,998</b>	<b>101.6</b>

Por otro lado, como parte del objetivo secundario, se segmentó la información de los resultados acorde al estado de residencia materno para determinar la incidencia geográfica. En la Tabla 4.2 se muestran los totales por estado materno de procedencia de los casos confirmados y heterocigotos.

Tabla 4.2  
*Totales de casos confirmados y heterocigotos por estado de la República Mexicana*

Estado materno de procedencia	Número de TMNA	Presuntos positivos	Casos confirmados	Heterocigotos
Aguascalientes	1,204	12	6	2
Baja California Norte	86	1	1	0
Baja California Sur	155	2	2	0
Campeche	1,996	80	35	40
Chiapas	686	31	15	13
Chihuahua	4,200	47	15	27
Ciudad de México	23,856	344	143	183
Coahuila de Zaragoza	2,416	47	17	30
Colima	88	2	0	2
Durango	155	3	0	3
Estado de México	3,452	54	30	24
Guanajuato	4,370	94	53	37
Guerrero	272	3	1	1

Hidalgo	1,778	34	12	21
Jalisco	13,582	171	63	92
Michoacán	1,459	25	17	8
Morelos	616	18	9	9
Nayarit	624	8	3	5
Nuevo León	72,497	811	321	464
Oaxaca	2,567	66	32	34
Puebla	10,470	140	75	62
Querétaro de Arteaga	2,596	35	15	18
Quintana Roo	1,443	27	10	16
San Luis Potosí	157	1	0	1
Sinaloa	2,464	50	28	21
Sonora	3548	51	31	18
Tabasco	11,324	544	249	283
Tamaulipas	7,392	157	44	101
Tlaxcala	958	12	6	4
Veracruz	21,724	731	248	472
Yucatán	678	14	7	6
Zacatecas	252	4	3	1

Con los datos absolutos enlistados previamente, se realizó una estimación para proyectar la tasa de casos confirmados y heterocigotos por cada 10,000 RN tamizados. Debido a que hubo estados de la República donde se realizaron pocos TMNA, se decidió considerar para las estimaciones sólo a aquellos estados con al menos 500 TMNA. Este punto de corte se seleccionó siendo que la mayor incidencia de EIM y otros trastornos detectables por TMNA encontrada en la revisión bibliográfica fue de 1 caso por cada 500 RN. Con este criterio, se eliminaron las tasas para los estados de: Baja California Norte, Baja California Sur, Colima, Durango, Guerrero, San Luis Potosí y Zacatecas. Los datos obtenidos de las estimaciones estadísticas de incidencia se muestran en las figuras 4.2 y

4.3. Posteriormente, se determinó para cada estado de la República Mexicana los diagnósticos de los casos confirmados y los heterocigotos, mostrándose en la tabla 4.3 y la tabla 4.4, respectivamente.

Figura 4.2.

*Mapa de la República Mexicana con la distribución de casos confirmados por cada 10,000 RN tamizados*



Figura 4.3.

*Mapa de la República Mexicana con la distribución de heterocigotos por cada 10,000 RN tamizados*



Tabla 4.3  
Condiciones detectadas por estado de la República Mexicana

Estado de la República Mexicana	Aguascalientes	Baja California Norte	Baja California Sur	Campeche	Chiapas	Chihuahua	Ciudad de México	Cobahua de Zaragoza	Colima	Durango	Estado de México	Guanajuato	Guerrero	Hidalgo	Jalisco	Michoacán	Morelos	Nayarit	Nuevo León	Oaxaca	Puebla	Querétaro de Arteaga	Quintana Roo	San Luis Potosí	Sinaloa	Sonora	Tabasco	Tamaulipas	Tlaxcala	Veracruz	Yucatán	Zacatecas	Total
G6PD	1	-	-	17	4	11	63	3	-	-	11	10	-	5	38	5	2	2	150	9	21	3	4	-	6	11	143	18	1	119	2	2	661
TNT	3	1	1	11	10	2	54	11	-	-	11	35	-	6	15	7	5	-	85	20	42	7	6	-	14	15	88	18	3	100	3	-	573
CH	-	-	1	3	-	1	14	2	-	-	3	4	-	1	3	-	-	1	42	3	7	2	-	-	3	2	8	4	-	11	-	-	115
CF	1	-	-	-	-	-	1	1	-	-	1	-	-	-	-	1	-	-	14	-	2	-	-	-	1	1	1	-	-	1	-	-	25
Enfermedad de Pompe	-	-	-	3	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	2	-	-	1	-	-	2	-	2	1	-	4	1	-	19
BIOT	-	-	-	-	-	1	3	-	-	-	-	-	-	-	1	-	1	-	6	-	1	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	14
C-AH (peródora de sal)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	-	-	1	-	-	-	4	-	-	1	-	-	1	1	-	-	-	2	-	-	12
Enfermedad de Fabry	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	-	-	-	1	1	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	2	-	-	1	-	-	10
GALT	1	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	2	-	-	9
PKU	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	1	-	1	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	5
Hb SS	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	3	-	-	5
C-AH (virilizante simple)	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	4
MSUD (clásica)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	1	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	4
Enfermedad de Hurler (MPS-I)	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	1	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4
Hiperlimentación	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	1	-	-	-	1	-	-	-	3
3MCC	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	3
MET	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	2

Continuación Tabla 4.3  
*Condiciones detectadas por estado de la República Mexicana*

Estado de la República Mexicana	Aguascalientes	Baja California Norte	Baja California Sur	Campeche	Chiapas	Chihuahua	Ciudad de México	Coahuila de Zaragoza	Colima	Durango	Estado de México	Guanajuato	Guerrero	Hidalgo	Jalisco	Michoacán	Morelos	Nayarit	Nuevo León	Oaxaca	Puebla	Querétaro de Arteaga	Quintana Roo	San Luis Potosí	Sinaloa	Sonora	Tabasco	Tamaulipas	Tlaxcala	Veracruz	Yucatán	Zacatecas	Total	
TYR1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2
MUT (tipoMUT-)	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2
PROP	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2
VLCAD	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	2
GAI	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2
GALE	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2
SCID	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	-	-	-	-	-	2
Enfermedad de Niemann-Pick A/B	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
CAH	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
Enfermedad Hepática	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
OTC	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
H-PHE	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
ASA (aguda)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	1
MCAD	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
LCHAD	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
Enfermedad de Krabbe	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1

Tabla 4.4

*Heterocigotos detectados por estado de la República Mexicana*

Estado de la República Mexicana	Aguascalientes	Baja California Norte	Baja California Sur	Campeche	Chiapas	Chihuahua	Ciudad de México	Coahuila de Zaragoza	Colima	Durango	Estado de México	Guanajuato	Guerrero	Hidalgo	Jalisco	Michoacán	Morelos	Nayarit	Nuevo León	Oaxaca	Puebla	Queretaro de Arteaga	Quintana Roo	San Luis Potosí	Sinaloa	Sonora	Tabasco	Tamaulipas	Tlaxcala	Veracruz	Yucatán	Zacatecas	Total
Hb S	-	-	-	30	11	7	89	14	2	-	7	19	-	13	29	2	6	1	244	29	38	6	10	1	7	8	215	78	1	387	5	-	1259
Heterocigoto - Otras Variantes	-	-	-	6	1	12	35	10	-	-	7	6	1	5	35	4	3	2	108	2	14	5	3	-	2	4	41	7	1	49	-	1	364
Heterocigoto - Bart	1	-	-	1	-	-	10	1	-	1	5	-	-	2	12	1	-	2	36	3	1	2	1	-	3	1	9	4	1	8	-	-	105
Hb C	-	-	-	2	1	2	9	1	-	-	1	3	-	-	8	-	-	-	20	-	6	1	1	-	-	1	8	3	-	18	-	-	85
Heterocigoto - D	1	-	-	-	-	3	9	3	-	1	-	8	-	-	6	1	-	-	28	-	-	2	-	-	-	9	2	-	5	-	2	-	80
G6PD	-	-	-	1	-	1	20	1	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	5	-	2	1	-	-	-	-	4	2	-	2	-	-	41
CF	-	-	-	-	-	-	6	-	-	-	-	1	-	-	1	-	-	-	13	-	-	-	-	-	-	-	2	1	-	-	-	-	24
Hb E	-	-	-	-	-	3	-	-	-	1	2	-	-	-	-	-	-	-	9	-	1	-	-	-	-	2	-	-	1	1	1	-	21
Enfermedad de Pompe	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	-	1	-	-	6
BIOT	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	1	-	-	-	2	-	-	1	-	-	5

Continuación Tabla 4.4  
*Heterocigotos detectados por estado de la República Mexicana*

Estado de la República Mexicana	Aguascalientes	Baja California Norte	Baja California Sur	Campeche	Chiapas	Chihuahua	Ciudad de México	Coahuila de Zaragoza	Colima	Durango	Estado de México	Guanajuato	Guerrero	Hidalgo	Jalisco	Michoacán	Morelos	Nayarit	Nuevo León	Oaxaca	Puebla	Queretaro de Arteaga	Quintana Roo	San Luis Potosí	Sinaloa	Sonora	Tabasco	Tamaulipas	Tlaxcala	Veracruz	Yucatán	Zacatecas	Total
Enfermedad de Niemann-Pick A/B	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	3
Hb S/βTh	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	2	
Enfermedad de Fabry	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
GALT	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	1
MET	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1

## Capítulo 5. Análisis y discusión de resultados

Los EIM y otros trastornos detectables por TMNA son patologías catalogadas en la literatura como poco frecuentes. Sin embargo, las estadísticas respecto a la incidencia de las mismas son altamente variables. Se realizó una revisión de la literatura encontrando incidencias reportadas desde 1.7 hasta 34 casos por cada 10,000 TMNA (véase Tabla 2.1). En el presente estudio se obtuvo una incidencia total de 79.5 casos confirmados por cada 10,000 TMNA realizados. Esta cifra sobrepasa los estudios previamente reportados por más del 100%.

Un factor importante a considerar en la comparativa de la incidencia global obtenida en nuestro estudio con la de otros investigadores, es el número y listado de trastornos estudiados en cada uno. Debido a esta variabilidad, se decidió comparar nuestro estudio con los reportados previamente, pero empleando únicamente aquellas patologías estudiadas en ambos. Se buscó en la metodología de cada uno de los estudios las pruebas empleadas y las patologías consideradas. Posteriormente se consideraron los resultados sólo de aquellas pruebas y patologías que se hubieran estudiado en ambos y se calculó la incidencia global bajo estas condiciones. Dicha comparación se muestra detalladamente acorde a las diversas pruebas realizadas en la Tabla 5.1 y el comparativo de los globales en la Figura 5.1. A pesar de equiparar las patologías consideradas, podemos observar que persiste la gran variabilidad de resultados, siendo que hay desde casos en los que nuestro estudio supera en incidencia global a más del doble, hasta estudios que superan al nuestro por la misma diferencia. Cabe recalcar que aquellos estudios que tienen una mayor similitud en tasas son los que consideran únicamente

perfiles para trastornos de aminoácidos, ácidos grasos y acidemias orgánicas excluyendo TNT. El resto de los estudios difieren considerablemente ya sea con una incidencia aumentada de nuestro estudio o del comparativo.

Tabla 5.1

*Comparación de incidencias del presente estudio con las reportadas en la literatura de acuerdo a las patologías estudiadas.*

Prueba <sup>a</sup>	AA <sup>b</sup>	AG	AO	BIOT	CAH	CH	Hb <sup>c</sup>	G6PD	GAL	CF	SCID	LSD	Total
<b>Presente estudio (México)</b>	<b>0.8 (29.6)</b>	<b>0.2</b>	<b>0.5</b>	<b>0.7</b>	<b>1.6</b>	<b>5.8</b>	<b>0.3</b>	<b>33.2</b>	<b>0.6</b>	<b>1.3</b>	<b>0.3</b>	<b>6.1</b>	<b>50.7 (79.5)</b>
Feuchtbaum <i>et al.</i> 2012 (EUA)	0.9	1.3	0.9	0.4	0.6	5.9	4.3	-	0.7	2	-	-	17
Cantú-Reyna <i>et al.</i> 2016 (México)	2 (16)	0	2	1	1	0	-	26	0	2	-	-	34 (50)
Sanderson <i>et al.</i> 2006 (Reino Unido)	3.2	0.8	1.3	-	0.1	-	-	-	0.6	-	-	0.6	6.6
Torres-Sepúlveda <i>et al.</i> 2007 (México)	0.6 (0.9)	0	0.5	0	-	-	-	-	0.2	-	-	-	1.3 (1.6)
Applegarth <i>et al.</i> 2000 (Canadá)	1.7	0	0.3	0.1	-	-	-	-	0.3	-	-	0.3	2.7
Dionisi-Vici <i>et al.</i> 2002 (Italia)	0.6	0.1	0.4	0.1	-	-	-	-	0.1	-	-	0.4	1.7
Yamaguchi, S. 2008 (Japón)	0.3	0.3	0.6	0	-	-	-	-	-	-	-	-	1.2
Moammar <i>et al.</i> 2010 (Arabia Saudita)	3	1.1	2.3	0.2	-	-	-	-	0.9	-	-	1.6	9.1
Wilcken <i>et al.</i> 2003 (Australia)	0.4	0.8	0.3	0	-	-	-	-	-	-	-	-	1.5

Zytkovics <i>et al.</i> 2001 (EUA)	0.9	1	0.2	0	-	-	-	-	-	-	-	-	2.1
Schulze <i>et al.</i> 2003 (Alemania)	2.63	0.8	0.7	0	-	-	-	-	-	-	-	-	4.1
Couce <i>et al.</i> 2011 (España)	3.9	0.9	0.8	0.3	-	-	-	-	0.5	-	-	-	6.4

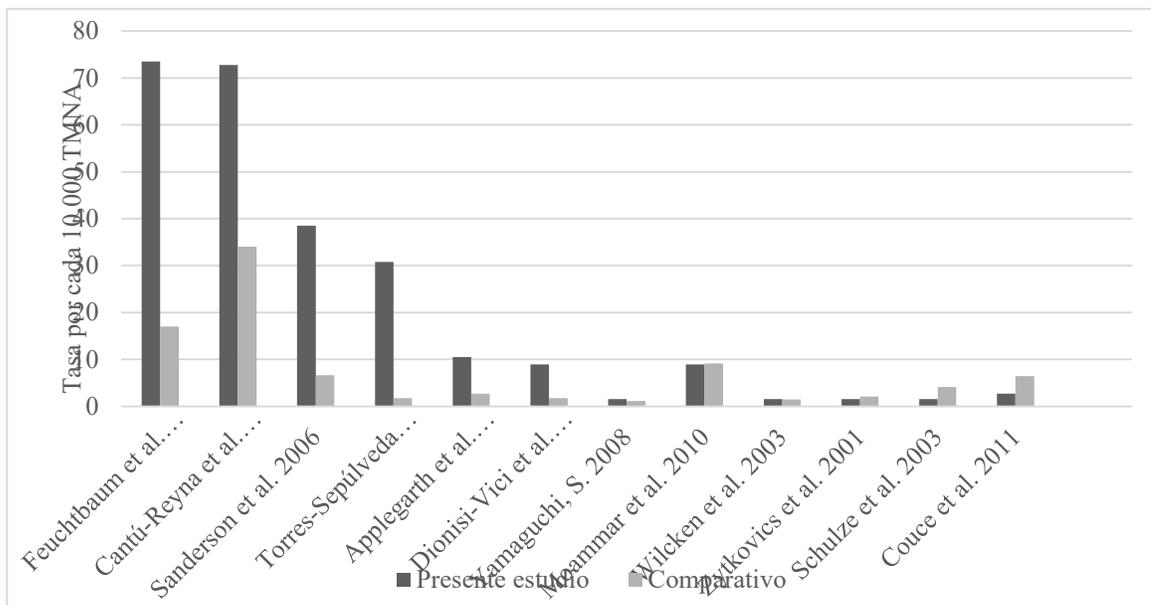
<sup>a</sup> AA: trastornos de los aminoácidos, AG: trastornos de la  $\beta$ -oxidación de ácidos grasos, AO: acidurias orgánicas, GAL: trastornos de la galactosa, Hb: hemoglobinopatías, LSD: enfermedades de depósito lisosomal

<sup>b</sup> Los resultados entre paréntesis reflejan el total considerando TNT

<sup>c</sup> Hemoglobinopatías sin considerar G6PD

Figura 5.1

*Comparación de incidencias del presente estudio con las reportadas en la literatura de acuerdo a las patologías estudiadas.*

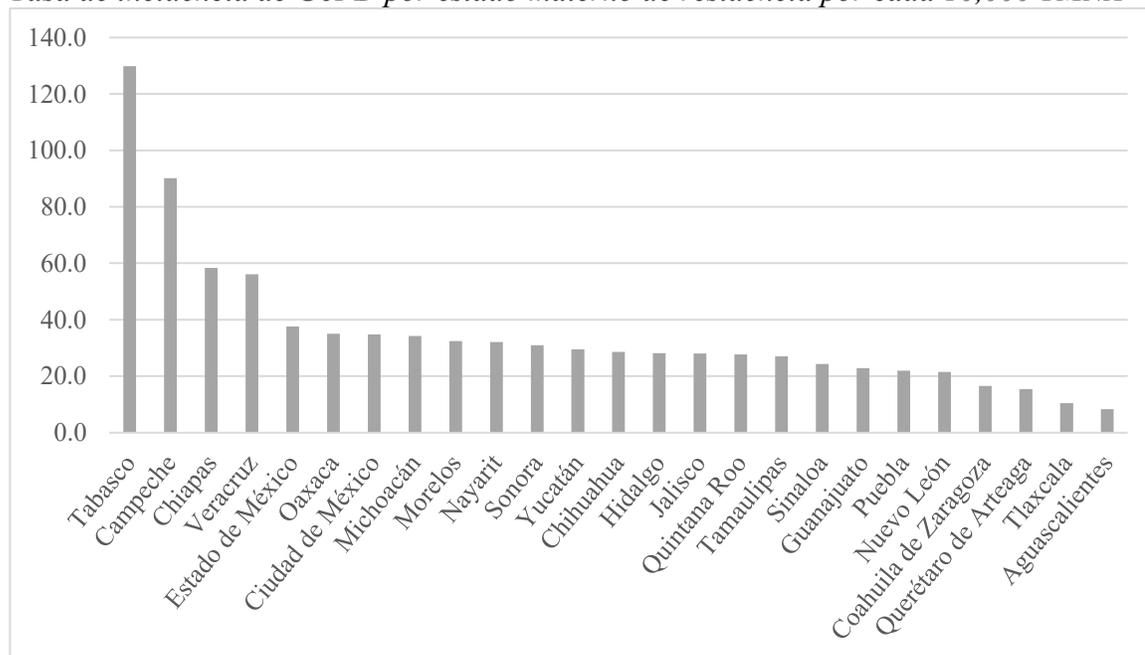


Las 10 patologías más frecuentes en nuestro estudio fueron: G6PD, TNT, CH, Enfermedad de Pompe, Enfermedad de Fabry, CF, BIOT, Enfermedad de Hurler (MPS-I), CAH (perdedora de sal) y GALT. Los resultados positivos para estas corresponden al 96.8% de los resultados positivos totales del estudio, de lo que el 93% corresponde solamente a las primeras 5 patologías.

En el caso de la G6PD se confirmaron 661 casos y 41 casos femeninos en estado heterocigoto, lo que resulta en una tasa de 33.2 casos confirmados por cada 10,000 TMNA. Las guías de práctica clínica del IMSS reportan una incidencia de 18.9: 10,000 RN tamizados<sup>38</sup>, mientras que otros autores como Medina y colaboradores reportan una prevalencia desde 0.39 hasta 4.09%<sup>39</sup>. La alta variabilidad de incidencia y prevalencia se ha asociado a la descendencia mestiza del país, presentándose la mayor concentración en las regiones costeras del Océano Pacífico y el Golfo de México.<sup>40,41</sup> Las tasas de casos de G6PD por cada 10,000 TMNA de acuerdo al estado de procedencia materno, se muestran en la Figura 5.2. Cabe aclarar nuevamente que, al igual que las tasas totales, se eliminaron de las estimaciones aquellos estados en los que se contara con menos de 500 TMNA. Se puede apreciar que los 4 estados con mayor incidencia – Campeche, Chiapas, Tabasco y Veracruz – pertenecen a las zonas costeras antes mencionadas.

Figura 5.2

*Tasa de incidencia de G6PD por estado materno de residencia por cada 10,000 TMNA*



La segunda condición más frecuentemente detectada fue la TNT. Se confirmaron 573 casos de TNT, lo que resulta en una tasa de 28.8:10,000 TMNA realizados. Existe una cantidad limitada de estudios respecto a la incidencia de TNT a nivel mundial, siendo que su diagnóstico debe de buscarse intencionadamente. Uno de los trabajos reportados al respecto es el realizado por Camargo *et al* en Brasil. En dicho estudio se analizaron 457,870 TMNA encontrando una incidencia de TNT de 26.9: 10,000, un resultado similar al nuestro.<sup>42</sup> Estudios similares en nuestro país han reportado incidencias menores como el caso de Cantú-Reyna *et al.*, quienes encontraron 14 casos en 10,000 TMNA y el de Torres-Sepúlveda *et al.* quienes reportan una incidencia de 0.3:10,000.<sup>20,31</sup> Factores importantes que afectan la incidencia de la TNT son la prematurez, y el peso bajo para la edad gestacional. Sin embargo, en el presente estudio no se cuenta con la información requerida para valorar dicha asociación en la población estudiada.

El CH es la patología más frecuentemente tamizada en los diferentes programas a nivel mundial. En la tabla 5.2 se muestran las diferentes incidencias reportadas acorde a la región o país estudiado. En dicha comparación se observa que la incidencia de CH obtenida por nosotros de 5.8 casos por cada 10,000 TMNA, es similar a las reportadas en otros países.

Tabla 5.2  
*Incidencia de CH detectado por TMNA en estudios a nivel mundial por cada 10,000 RN tamizados*

<b>País, ciudad o región</b>	<b>Incidencia</b>
Massachusetts, EUA <sup>43</sup>	6.0: 10, 000
<b>México, presente estudio</b>	<b>5.8: 10, 000</b>
Grecia <sup>44</sup>	5.7: 10, 000
Serbia <sup>45</sup>	5.3: 10, 000

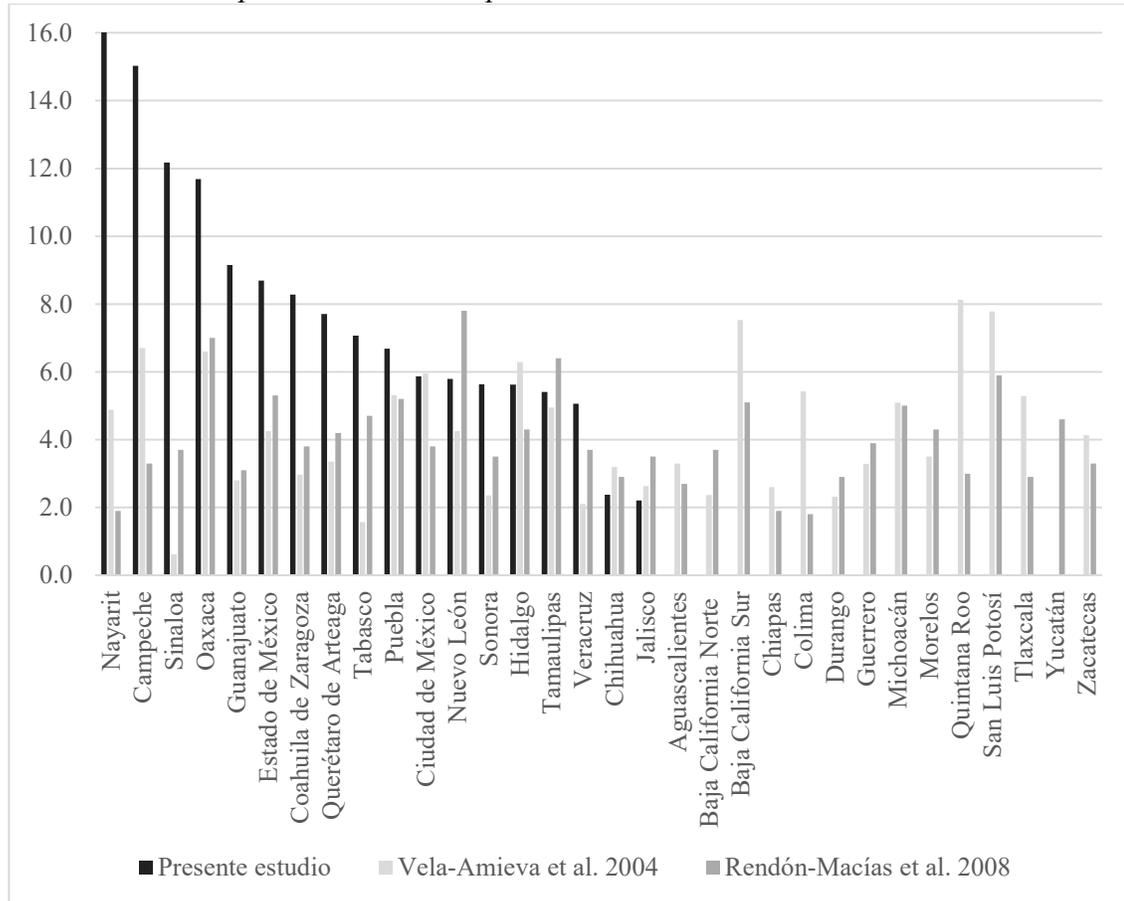
México <sup>34</sup>	5.0: 10, 000
Taiwán <sup>46</sup>	5.0: 10, 000
Italia <sup>47</sup>	4.7: 10, 000
México <sup>48</sup>	4.3: 10, 000
Argentina <sup>49</sup>	4.2: 10, 000
Quebec, Canadá <sup>50</sup>	3.7: 10, 000
Nueva Zelanda <sup>51</sup>	3.6: 10, 000
Francia <sup>52</sup>	2.8: 10, 000
Escocia <sup>53</sup>	2.7: 10, 000

Dentro de nuestro país, se ha reportado previamente una variabilidad interestatal de CH. En el 2008, Rendón-Macías *et al.* analizaron la incidencia de hipotiroidismo congénito primario en los reportes del IMSS. Se consideró el periodo del 2000 al 2004, considerando un total de 2'777,292 reportes. En dicho estudio se reportó una incidencia nacional de 4.3:10,000, con un rango desde 1.8 hasta 7.8:10,000.<sup>48</sup> Asimismo, Vela-Amieva *et al.*<sup>54</sup> publicaron un estudio en el 2004 analizando la misma temática pero en una muestra de 1'379,717 TMNA realizados por parte de Secretaría de Salud en nuestro país. En él, se encontró una incidencia nacional de 4.1:10,000, en un rango de 0.62 a 8.13:10,000 TMNA. La comparación entre los resultados por estado obtenidos por Rendón *et al.*, Vela-Amieva *et al.* y nosotros, se muestran en la Figura 5.3.

Al realizar la comparación por estados, se encuentra una diferencia importante entre los tres estudios, en particular respecto al nuestro. Para esto, hay que recordar dos puntos importantes: en primera instancia, la población de nuestro estudio, a pesar de contar con una distribución nacional, es una distribución no probabilística debido a que no se tomaron TMNA proporcionales a la población de cada estado. El segundo elemento es que el sistema de salud mexicano está segmentado, y cada uno de los estudios

mencionados se enfoca solamente a un segmento de la población (i.e. IMSS, Secretaría de Salud y sector privado).

Figura 5.3  
*Incidencia de CH por estado de la República Mexicana*



\* Baja California Norte, Baja California Sur, Colima, Durango, Guerrero, San Luis Potosí y Zacatecas no se graficaron para nuestro estudio, debido al bajo número de TMNA obtenidos en dichos estados.

En lo que respecta a la Enfermedad de Pompe, la cuarta condición más frecuentemente detectada en nuestro análisis, se encontraron 19 casos confirmados y 6 heterocigotos. La incidencia de la Enfermedad de Pompe no está del todo clara a nivel nacional o mundial, siendo que esta patología tiene una gran variabilidad en su edad de manifestación acorde al nivel de actividad de la enzima involucrada en su fisiopatología así como el genotipo de la misma, la  $\alpha$ -1,4 glucosidasa lisosomal. Existen tasas

reportadas en la literatura desde 0 hasta 8.4 casos por cada 10,000 RN. Navarrete-Martínez *et al.* publicaron en el 2017 un estudio realizado en 20,018 pacientes mexicanos de PEMEX en el que analizaron los resultados del TMNA específicamente para enfermedades por depósito lisosomal. En dicha publicación se reporta una incidencia de la Enfermedad de Pompe de 5.5:10,000 TMNA<sup>55</sup>, en comparación a la obtenida por nosotros de 3.3 casos por cada 10,000 TMNA.

Otra enfermedad por depósito lisosomal frecuentemente detectada en nuestro estudio fue la enfermedad de Fabry, con 10 casos confirmados y 1 heterocigoto. Se estimó consecuentemente una tasa de 1.8 casos confirmados y 0.2 heterocigotos por cada 10,000 TMNA realizados. Al igual que para la Enfermedad de Pompe, Navarrete-Martínez *et al.* reportaron en su estudio una incidencia mayor a la nuestra, de 2.5: 10,000. En ambos estudios, todos los casos encontrados de Enfermedad de Fabry correspondieron a pacientes masculinos.<sup>55</sup>

La CF fue otro de los trastornos más frecuentemente detectados, con un total de 25 casos confirmados y 24 heterocigotos, lo que se traduce a una tasa de 1.3 casos y 1.2 heterocigotos por cada 10,000 TMNA. Bobadilla y colaboradores publicaron en el año 2002 un análisis de las diferentes mutaciones causales de la CF a nivel mundial. En dicho artículo se reportó en México una incidencia similar a la nuestra, de 1.9: 10,000 RN tamizados con un total de 15 mutaciones causales. De los casos reportados por Bobadilla *et al.* el 41.6% se debían específicamente a la mutación de Delta-F508. En nuestro estudio, el 80% de los casos y el 87.5% de los heterocigotos se encontró la mutación Delta-F508 en el gen *CFTR*.<sup>56</sup>

En el caso de los heterocigotos, las principales condiciones reportadas fueron las hemoglobinopatías, que corresponden al 96% de los resultados. Los 10 trastornos de heterocigotos más frecuentes se muestran a continuación en la tabla 5.3. Como puede observarse, los heterocigotos de Hb S son los más frecuentes en gran medida, correspondiendo a un 63% del total de este grupo.

Tabla 5.3  
*Diez condiciones de heterocigotos más frecuentes encontradas*

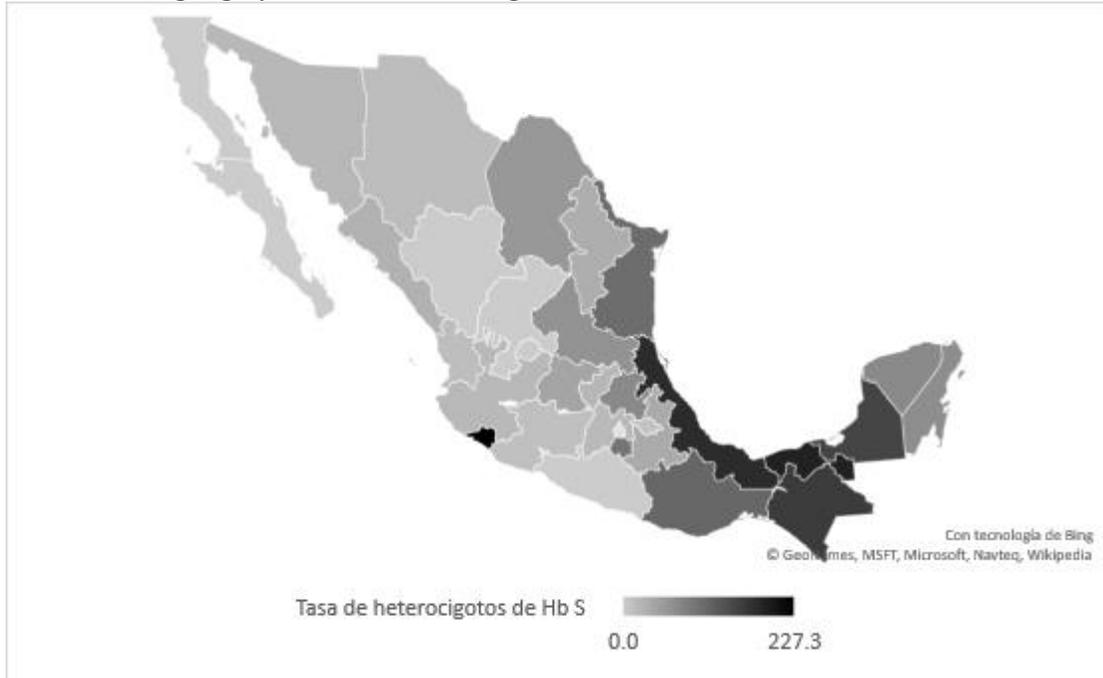
<b>Condición</b>	<b>Heterocigotos</b>	<b>Tasa de heterocigotos por 10,000TMNA</b>
Hb S	1259	63.2
Heterocigoto - Otras Variantes	364	18.3
Heterocigoto - Bart	105	5.3
Hb C	85	4.3
Heterocigoto - D	80	4.0
G6PD	41	2.1
CF	24	1.2
Hb E	21	1.1
Enfermedad de Pompe	6	1.1
Enfermedad de Niemann-Pick A/B	3	0.5

La Hb S es una condición en la que se ha demostrado una fuerte influencia de raza. Las incidencias reportadas van desde 1% en algunas poblaciones europeas, hasta 20% en ciertas poblaciones africanas. En México, se ha reportado igualmente una incidencia variable asociada al mestizaje, con una mayor concentración en la zona costera oriental donde hubo un mayor mestizaje con personas de ascendencia africana. Nosotros encontramos un total de 1,259 heterocigotos de Hb S, lo que resulta en una tasa de 63.2 heterocigotos por cada 10,000 TMNA.<sup>57-59</sup> La distribución de los heterocigotos

encontrados coincide con lo descrito en la literatura, siendo que se encuentra un aumento en la tasa de estados adyacentes al Golfo de México como se muestra en la figura 5.3.

Figura 5.3

*Distribución geográfica de los heterocigotos de Hb S detectados*



Para el caso de la presente investigación, la especificidad del TMNA fue de 99.93% y la sensibilidad muy cerca al 100% -debido a que no se ha reportado a Genomik algún falso negativo-. Asimismo, la tasa de falsos positivos fue de 0.067% y el valor predictivo positivo global para el TMNA fue de 78.5%.

## Capítulo 6. Conclusión

El TMNA es una herramienta fundamental en la detección y subsecuente manejo de los EIM y otras patologías. Si bien de manera individual estas enfermedades pueden ser catalogadas como enfermedades raras, como conjunto cobran importancia epidemiológica. La incidencia reportada de manera general para estos trastornos es altamente variable debido a una gran cantidad de factores, tales como: programas de tamizaje variables respecto a metodologías de laboratorio, programas de tamizaje con cobertura subóptima, variabilidad de algunas patologías acorde a la raza y falta de uniformidad en los TMNA realizados.

El presente estudio analiza una muestra nacional no probabilística de 200,300 reportes de TMNA realizados a RN en la República Mexicana. En dicha muestra encontramos una tasa 75.9 casos por cada 10,000 RN tamizados, lo que es más del doble de la incidencia global reportada en la literatura. Uno de los elementos más importantes asociado a esta alta tasa fue la gama de patologías tamizadas; siendo que al analizar de manera individual las condiciones más frecuentes, se encontraron tasas similares a las descritas en otros estudios.

La alta tasa de EIM y otros trastornos detectada por TMNA presentada en este estudio refuerza la idea de que estas patologías son de significancia estadística. Es necesario crear consciencia respecto a la importancia de la toma de TMNA, tanto en el personal médico como en los padres. El presente estudio refleja que se encontrará un paciente con algún trastorno por cada 126 RN que se tamicen. Por consiguiente, es fundamental que los pediatras estén familiarizados con estas patologías, pero mucho más

importante con el TMNA, para así lograr ofrecer una adecuada consejería a los padres de sus pacientes.

Por otra parte, este estudio a nivel institucional refleja la importancia de tener programas de tamizaje adecuados para la población. Es necesario contar con programas que cubran adecuadamente las patologías más frecuentes, para proveer así una mejor atención médica. Es en este punto que se destaca la importancia de contar con un mayor número de estudios similares al presente, para contar con un mejor panorama epidemiológico.

En conclusión, la presente investigación refleja la importancia del TMNA ya que se encuentra una alta tasa de detección para los trastornos estudiados. Aunado a esto, el pronóstico de los pacientes que los padecen se ve directamente impactado por su detección oportuna, por lo que es fundamental conocer y promover el uso del TMNA como una herramienta primaria en pediatría. Por la dinámica propia de nuestro país, la consciencia comienza desde ginecología, continuando con pediatra, sin olvidar a los padres y a las instituciones, para mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

## **Declaración de conflict de intereses**

La información base empleada en el presente estudio proviene de la base de datos privada de la compañía Genomi-k. Dicha empresa ha acordado compartir su información para fines académicos y científicos. Los autores del presente estudio, tanto del ámbito académico como del privado, hemos trabajado en conjunto para realizar esta publicación con fines académicos.

## Referencias

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(6):142-162. doi:10.3109/10408363.2013.847896.
2. Ozben T. Expanded newborn screening and confirmatory follow-up testing for inborn errors of metabolism detected by tandem mass spectrometry. *Clin Chem Lab Med.* 2013;51(1):157-176. doi:10.1515/cclm-2012-0472.
3. Barba JR. Tamiz neonatal : Una estrategia en la medicina preventiva. *Rev Mex Patol Clínica.* 2004;51(3):16.
4. Vela-Amieva M, Belmont-Martínez L, Ibarra-González I, Fernández-Lainez C. Variabilidad interinstitucional del tamiz neonatal en México. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2009;66(5):431-439.
5. Ezgu F. Inborn Errors of Metabolism. In: *Advances in Clinical Chemistry.* Vol 73. 1st ed. Elsevier Inc.; 2016:195-250. doi:10.1016/bs.acc.2015.12.001.
6. Piro A, Tagarelli G, Lagonia P, Quattrone A, Tagarelli A. Archibald Edward Garrod and alcaptonuria: “Inborn errors of metabolism” revisited. *Genet Med.* 2010;12(8):475-476. doi:10.1097/GIM.0b013e3181e68843.
7. Horowitz NH, Bonner D, Mitchell HK, Tatum EL, Beadle GW. Genic Control of Biochemical Reactions in Neurospora. *Am Nat.* 1945;79(783):304-317. doi:10.1086/281267.

8. Secretaría de Salud. *Tamiz Neonatal. Detección, Diagnóstico, Tratamiento Y Seguimiento de Los Errores Innatos Del Metabolismo.*; 2010.
9. Fernández-Lainez C, Vela-Amieva M, Ibarra-González I. Espectrometría de masas en tándem: una nueva herramienta para el estudio de la metabolómica en pediatría. *Acta Pediatr Mex.* 2009;30(5):258-263.
10. Chace DH. Mass spectrometry in newborn and metabolic screening: Historical perspective and future directions. *J Mass Spectrom.* 2009;44(2):163-170. doi:10.1002/jms.1528.
11. Andermann A, Blancquaert I, Beauchamp S, Déry V. Revisiting Wilson and Jungner in the genomic age: A review of screening criteria over the past 40 years. *Bull World Health Organ.* 2008;86(4):317-319. doi:10.2471/BLT.07.050112.
12. Therrell BL, Padilla CD, Loeber JG, et al. Current status of newborn screening worldwide : 2015. 2015;39:171-187. doi:10.1053/j.semperi.2015.03.002.
13. Watson MS, Lloyd-puryear MA, Mann MY, Rinaldo P. Newborn Screening panel and system: main report. *Genet Med.* 2006;8(5):12S-53S. doi:10.1097/01.gim.0000223467.60151.02.
14. Cantu-Reyna C, Zepeda LM, Montemayor R, et al. Incidence of Inborn Errors of Metabolism by Expanded Newborn Screening in a Mexican Hospital. *J Inborn Errors Metab Screen.* 2016;4(0):1-8. doi:10.1177/2326409816669027.
15. Isl PE. *Newborn Screening in Canada Status Report.* Vol 2012.; 2012.
16. National Health System. Newborn Blood Spot Screening: program overview.

Public Health England. <https://www.gov.uk/guidance/newborn-blood-spot-screening-programme-overview>. Published 2013.

17. Calderón López MG, Parrilla FJ, Martínez AL. *Screening Neonatal.*; 2008:11.
18. Groselj U, Zerjav M, Smon A, et al. Newborn screening in southeastern Europe. *Mol Genet Metab.* 2014;113(1-2):42-45. doi:10.1016/j.ymgme.2014.07.020.
19. Feuchtbaum L, Carter J, Dowray S, Currier RJ, Lorey F. Birth prevalence of disorders detectable through newborn screening by race / ethnicity. *Genet Med.* 2012;14(11):937-945. doi:10.1038/gim.2012.76.
20. Torres-Sepulveda MD, Martinez-de Villarreal LE, Esmer C, et al. Expanded newborn screening using tandem mass spectrometry: Two years' experience in Nuevo Leon, Mexico. *Salud Publica Mex.* 2008;50(3):200-206.  
wos:000255699700003.
21. Sanderson S, Green A, Preece MA, Burton H. The incidence of inherited metabolic disorders in the West Midlands, UK. *Arch Dis Child.* 2006;91:896-900.  
doi:10.1136/adc.2005.091637.
22. Applegarth DA, Toone JR, Lowry RB, Frpc C. Incidence of Inborn Errors of Metabolism in British Columbia, 1969 – 1996. *Pediatrics.* 2000;105(1).
23. Dionisi-vici C, Rizzo C, Burlina AB, Caruso U. Inborn errors of metabolism in the Italian pediatric population: A national retrospective survey. *J Pediatr.* 2002;140:321-327. doi:10.1067/mpd.2002.122394.
24. Moammar H, Cheriyan G, Mathew R, Al-Sannaa N. Incidence and patterns of

- inborn errors of metabolism in the Eastern Province of Saudi Arabia, 1983-2008. *Ann Saudi Med.* 2010;30(4):271-277. doi:10.4103/0256-4947.65254.
25. Wilcken B, Wiley V, Hammond J, Carpenter K. Screening Newborns for Inborn Errors of Metabolism by Tandem Mass Spectrometry. *N Engl J Med.* 2003;348(23):2304-2312. doi:10.1056/NEJMoa025225.
26. Yamaguchi S. Newborn Screening in Japan : Restructuring for the New Era. *Ann Acad Med Singapore.* 2008;37(12):13-17.
27. Couce ML, Castiñeiras DE, Bóveda MD, 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(4):470-475. doi:10.1016/j.ymgme.2011.09.021.
28. Schulze A, Lindner M, Kohlmüller D, Olgemöller K, Mayatepek E, Hoffmann GF. Expanded newborn screening for inborn errors of metabolism by electrospray ionization-tandem mass spectrometry: results, outcome, and implications. *Pediatrics.* 2003;111(6 Pt 1):1399-1406. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12777559>.
29. Zytковicz TH, Fitzgerald EF, Marsden D, et al. Tandem Mass Spectrometric Analysis for Amino , Organic , and Fatty Acid Disorders in Newborn Dried Blood Spots : A Two-Year Summary from the New England Newborn Screening Program. *Clin Chem.* 2001;47(11):1945-1955.
30. Dautt-Leyva J. Tamiz Neonatal, una Herramienta Epidemiológica. *Soc Medica del*

*Hosp Gen Culiacan "Dr Bernardo J Gastelum."* 2012;6(1):20-22.

www.hgculiacan.com.

31. Cantú-Reyna C, Manuel Zepeda L, Montemayor R, et al. Incidence of Inborn Errors of Metabolism by Expanded Newborn Screening in a Mexican Hospital. *J Inborn Errors Metab Screen.* 2016;4:232640981666902.  
doi:10.1177/2326409816669027.
32. Norma Oficial Mexicana NOM-034-SSA2-2002, para la prevención y control de los defectos al nacimiento. Diario Oficial de la Federación.  
<http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/034ssa202.html>. Published October 27, 2003. Accessed August 24, 2015.
33. Norma Oficial Mexicana NOM-034-SSA2-2013, para la prevención y control de los defectos al nacimiento. Diario Oficial de la Federación.  
<http://www.spps.gob.mx/images/stories/SPPS/Docs/nom/NOM-034-SSA2-2013.pdf>. Published June 24, 2014. Accessed August 24, 2015.
34. Vela-Amieva M, Blemont-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 Pediátrica México.* 2009;30(3):156-162.
35. Velázquez A, Loera-Luna A, Aguirre BE, Gamboa S, Vargas H, Robles C. Tamiz neonatal para hipotiroidismo congénito y fenilcetonuria. *Salud Publica Mex.* 1994;36:249-256.

36. Ramírez JM, Gutiérrez CJ, Lucía M, Cepeda G. El tamiz neonatal ampliado en México: ¿corresponde a la realidad del país? *Perinatol y Reprod Humana*. 2013;27(1):5-7. <http://www.scielo.org.mx/pdf/prh/v27n1/v27n1a1.pdf>.
37. Sweetman L, Millington DS, Therrell BL, et al. Naming and Counting Disorders (Conditions) Included in Newborn Screening Panels. *Pediatrics*. 2006;117(2):S308–S314. doi:10.1542/peds.2006-1567.
38. Burciaga Torres et al. Deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa. Tamizaje, diagnóstico y tratamiento. 1 º, 2º y 3er nivel de atención. *Inst Mex del Seguro Soc*. 2016:1-49.
39. Medina MD, Vaca G, Lopez-guido B, Westwood B, Beutler E. Molecular Genetics of Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency in Mexico. 1997;23:88-94.
40. Arámbula E, Carlos ALJ, Vaca G. Glucose-6-phosphate Dehydrogenase Mutations and Haplotypes in Mexican Mestizos. *Bloo*. 2000;26(4):387-394. doi:10.1006/bcmd.2000.0322.
41. 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(5):88-94.
42. Camargo Neto E, Schulte J, Recocido E V., et al. Transient neonatal tyrosinemia: a frequent abnormality. *J Pediatr (Rio J)*. 1998;74(6):447-450. <http://www.jpmed.com.br/conteudo/98-74-06-447/port.asp>.
43. Mitchell ML, Hsu H, Sahai I, Endocrine P, Group W. The increased incidence of

congenital hypothyroidism : fact or fancy ? 2011:806-810. doi:10.1111/j.1365-2265.2011.04128.x.

44. Mengreli C, Kanaka-Gantenbein C, Girginoudis P, et al. Screening for Congenital Hypothyroidism : The Significance of Threshold Limit in False-Negative Results. *Endocr Care*. 2015;95(June):4283-4290. doi:10.1210/jc.2010-0057.
45. Mitrovic K, Vukovic R, Milenkovic T, Todorovic S. Changes in the incidence and etiology of congenital hypothyroidism detected during 30 years of a screening program in central Serbia. *Eur J Pediatr*. 2015. doi:10.1007/s00431-015-2630-5.
46. Chen C, Lee K, 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(100):85-94. doi:10.2188/jea.JE20120113.
47. Olivieri A, Corbetta C, Weber G, Vigone MC. Congenital Hypothyroidism due to Defects of Thyroid Development and Mild Increase of TSH at Screening : With Congenital Hypothyroidism. *Endocr Care*. 2013;98(April):1403-1408. doi:10.1210/jc.2012-3273.
48. Rendón-macías ME, Morales-garcía I, Huerta-hernández E, Silva-batalla A, Miguel A. Birth prevalence of congenital hypothyroidism in Mexico. 2008:478-485. doi:10.1111/j.1365-3016.2008.00955.x.
49. 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. doi:10.1159/000354409.
50. Deladoe J, Ruel J, Gigue Y, Vliet G Van. Is the Incidence of Congenital Hypothyroidism Really Increasing? A 20-Year Retrospective Population-Based Study in Québec. *Endocr Care.* 2011;96(August):2422-2429. doi:10.1210/jc.2011-1073.
  51. Albert BB, Cutfield WS, Webster D, et al. Hypothyroidism in New Zealand from 1993 – 2010. *Endocr Care.* 2015;97(September 2012):3155-3160. doi:10.1210/jc.2012-1562.
  52. Barry Y, Bonaldi C, Goulet V, et al. Annals of Epidemiology Increased incidence of congenital hypothyroidism in France from 1982 to 2012 : a nationwide multicenter analysis. *Ann Epidemiol.* 2015. doi:10.1016/j.annepidem.2015.11.005.
  53. Jones JH, Mackenzie J, Croft GA, Beaton S, Young D, Donaldson MDC. Improvement in screening performance and diagnosis of congenital hypothyroidism in Scotland 1979–2003. *Arch.* 2006;91:680-685.
  54. Vela-amieva M, Gamboa-cardiel S, Pérez-andrade ME, et al. Epidemiología del hipotiroidismo congénito en México. *Salud Publica Mex.* 2004;46(2):141-148.
  55. Navarrete-Martínez JI, Limón-Rojas AE, Gaytán-García M de J, et al. Newborn screening for six lysosomal storage disorders in a cohort of Mexican patients: Three-year findings from a screening program in a closed Mexican health system. *Mol Genet Metab.* 2017:1-6. doi:10.1016/j.ymgme.2017.03.001.

56. Bobadilla JL, Macek Jr M, Fine JP, Farrell PM. Cystic Fibrosis : A Worldwide Analysis of CFTR Mutations-Correlation With Incidence Data and Application to Screening. *Hum Mutat.* 2002;19:575-606. doi:10.1002/humu.10041.
57. Hoppe CC. Prenatal and newborn screening for hemoglobinopathies. *Int J Lab Hematol.* 2013;35:297-305. doi:10.1111/ijlh.12076.
58. Peñaloza-Espinosa RI, Buentello-Malo L, Hernández-Maya MA, Nieva-García B, Lisker-Yutkowitzik R, Salamanca-Gómez F. Frecuencia de la hemoglobina S en cinco poblaciones mexicanas y su importancia en la salud pública. *Salud Publica Mex.* 2008;50(4):325-329.
59. Ruiz-Reyes G. Hemoglobinas anormales y talasemias en la república mexicana. *Rev Invest Clin.* 1998;50(2):163-170. [http://imbiomed.com.mx/1/1/articulos.php?method=showDetail&id\\_articulo=7934&id\\_seccion=247&id\\_ejemplar=821&id\\_revista=2](http://imbiomed.com.mx/1/1/articulos.php?method=showDetail&id_articulo=7934&id_seccion=247&id_ejemplar=821&id_revista=2).

## **Currículum Vitae del autor**

### Información personal

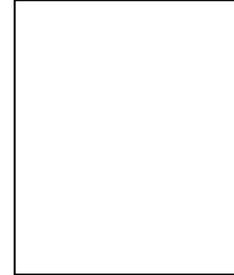
Nombre: Pamela Patricia Flores Scheufler

Fecha de nacimiento: 06/abril/1989

Lugar de nacimiento: México, Distrito Federal

Nacionalidad: mexicana

Estado civil: soltera



### Educación y formación

#### Carrera profesional:

- Agosto del 2008 a diciembre del 2013 – Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud del Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey, con promedio de 93.576, en el lugar 14 de una generación de 155 alumnos.
- Servicio social de la carrera de Médico Cirujano en curso desde febrero del 2014 – Centro de Salud Urbano San Ángel de la SSNL, donde proporciono consulta general a la población y manejo talleres de promoción de la salud.

#### Reconocimientos y exámenes

- Examen Ceneval de Egreso de la Licenciatura de Médico General (EGEL-MEDI) 23 de enero del 2014 – desempeño sobresaliente en las tres áreas evaluadas y Premio Ceneval al Desempeño de Excelencia-EGEL
- Mención honorífica de la Carrera de Médico Cirujano otorgada por el ITESM campus Monterrey.

## Experiencia en investigación

- Coautora del artículo “Niveles de adiponectina en leche materna de madres obesas y no obesas del área metropolitana de Monterrey: Estudio comparativo”. *Boletín Médico del Hospital Infantil de México*. 2015;72(4). 242-248.  
<https://doi.org/10.1016/j.bmhimx.2015.07.001>

## Idiomas

Lengua materna: Español

Otros idiomas: Inglés 100% en lectura, escritura y expresión oral

- TOEFL institucional en julio del 2014: 677 puntos (máximo puntaje)
- First Certificate in English (ESOL) en junio del 2005: Grade A
- Preliminary English Test en marzo del 2002: Pass with merit