

Karen Tobar-Armendariz; Christian Santamaría; Juan Alarcón;
David Mejías

<http://dx.doi.org/10.35381/s.v.v6i3.2265>

Cribado de galactosemia en recién nacidos

Galactosemia screening in newborns

Karen Tobar-Armendariz

ua.karentobar@uniandes.edu.ec

Universidad Regional Autónoma de los Andes, Ambato, Tungurahua
Ecuador

<https://orcid.org/0000-0002-3397-3509>

Christian Santamaría

ma.christianasa45@uniandes.edu.ec

Universidad Regional Autónoma de los Andes, Ambato, Tungurahua
Ecuador

<https://orcid.org/0000-0002-8811-586X>

Juan Alarcón

ma.juanaam18@uniandes.edu.ec

Universidad Regional Autónoma de los Andes, Ambato, Tungurahua
Ecuador

<https://orcid.org/0000-0002-6047-2144>

David Mejías

ma.davidamn33@uniandes.edu.ec

Universidad Regional Autónoma de los Andes, Ambato, Tungurahua
Ecuador

<https://orcid.org/0000-0001-7289-2405>

Recibido: 15 de junio 2022

Revisado: 10 de agosto 2022

Aprobado: 15 de septiembre 2022

Publicado: 01 de octubre 2022

Karen Tobar-Armendariz; Christian Santamaría; Juan Alarcón;
David Mejías

RESUMEN

Objetivo: Describir los métodos de cribado y su utilidad diagnóstica en la galactosemia clásica en recién nacidos. **Método:** Revisión bibliográfica de carácter descriptivo y documental, utilizando un total de 27 artículos de bases de datos de: PubMed; Medline, Elsevier, Scielo, Medigraphic y Google Scholar. **Resultados y conclusiones:** Se logró evidenciar que, la detección mediante la prueba de valoración total de galactosa-1-fosfato en eritrocitos, concentración de galactosa en sangre y actividad de la enzima GALT de eritrocitos para galactosemia en recién nacidos permite detectar, de manera oportuna la galactosemia clásica en neonatos y ayuda a minimizar los índices de morbilidad y mortalidad en la población afectada, por ende, es importante que las autoridades de salud deben considerar el cribado neonatal en la población de riesgo de galactosemia clásica.

Descriptores: Cribado neonatal; Galactosa; Galactosemia. (Fuente: DeCS).

ABSTRACT

Objective: To describe the screening methods and their diagnostic utility in classic galactosemia in newborns. **Method:** Descriptive and documentary bibliographic review, using a total of 27 articles from databases of: PubMed; Medline, Elsevier, Scielo, Medigraphic and Google Scholar. **Results and conclusions:** It was possible to show that detection by the total titration test of galactose-1-phosphate in erythrocytes, concentration of galactose in blood and activity of the GALT enzyme of erythrocytes for galactosemia in newborns allows to detect, in a timely manner classic galactosemia in neonates and helps minimize morbidity and mortality rates in the affected population, therefore, it is important that health authorities should consider neonatal screening in the population at risk of classic galactosemia.

Descriptors: Neonatal screening; Galactose; Galactosemia. (Source: DeCS).

Karen Tobar-Armendariz; Christian Santamaría; Juan Alarcón;
David Mejías

INTRODUCCIÓN

La galactosemia es un trastorno congénito causado por una deficiencia de diferentes enzimas en el metabolismo de la galactosa, que es uno de los monosacáridos. Tres enzimas diferentes están involucradas en el metabolismo de la galactosa: galactosa-1-fosfato uridiltransferasa (GALT), galactoquinasa y epimerasa. La deficiencia enzimática más común es la deficiencia de galactosa-1-fosfato uridiltransferasa, que causa la galactosemia clásica. Su incidencia mundial oscila entre 1/40 000 y 1/80 000 ¹.

La deficiencia de galactosa-1-fosfato uridiltransferasa (galactosemia clásica) se hereda de forma autosómica recesiva. En el setenta por ciento de la raza caucásica, las mutaciones missense Q188R y K285N están presentes y relacionadas con morbilidad severa. La detección de portadores y el diagnóstico prenatal se pueden realizar mediante análisis enzimático directo en los amniocitos y vellosidades coriónicas o se pueden realizar pruebas basadas en ADN².

En ausencia de galactosa-1-fosfato uridiltransferasa (GALT), los pacientes no pueden metabolizar la galactosa-1-fosfato. El aumento de galactosa-1-fosfato se acumula en el hígado, los riñones, el cerebro, la lengua, el cristalino y los fibroblastos cutáneos y provoca lesiones. En muchos pacientes se observa ictericia, hepatoesplenomegalia, insuficiencia hepática, dificultades de alimentación, hipoglucemia, disfunción tubular renal, hipotonía muscular, sepsis y cataratas tras la ingesta de galactosa en el período neonatal. La regresión rápida de los síntomas ocurre con el inicio temprano del tratamiento, pero se pueden observar resultados que afectan negativamente la vida a corto y largo plazo³.

El diagnóstico rápido es esencial para instituir una dieta restringida en galactosa para detener la marcha de la galactosemia. Si bien el cumplimiento de la dieta restringida en galactosa no promete la cura, es el tratamiento el que reduce significativamente la morbilidad y la mortalidad agudas, a corto y largo plazo⁴. En este sentido el cribado es una actividad orientada a la detección precoz de una enfermedad, su diagnóstico y

Karen Tobar-Armendariz; Christian Santamaría; Juan Alarcón;
David Mejías

tratamiento temprano, ofrecida activamente al conjunto de la población susceptible de padecer la enfermedad, aunque no tenga síntomas ni haya demandado asistencia sanitaria ⁵.

A razón de ellos los autores Askarian et al., ⁶ en su estudio denominado “Tamizaje Neonatal: Análisis Costo-Utilidad para Galactosemia, en donde realizaron estudio transversal y analizaron el costo-utilidad en el costo del tamizaje de galactosemia y sus efectos económicos, se utilizó el modelo de árbol de decisión y el punto de vista de la sociedad. La población de estudio fue de 81837 bebés derivados al Laboratorio de Detección Neonatal (Clínica Nader Kazemi); en el cual se pudo concluir que el programa de cribado puede mejorar tanto cualitativa como cuantitativamente el estilo de vida de las personas y aumentar los ahorros en el sistema sanitario. Los formuladores de políticas podrían usar los resultados para diseñar nuevas políticas basadas en la necesidad de detección.

Así mismo, Aguilar et al., ⁷ presentamos los resultados iniciales de un programa de tamizaje neonatal en parte del sistema de salud pública de Honduras, se realizaron pruebas de hipotiroidismo, fibrosis quística, galactosemia, fenilcetonuria e hiperplasia suprarrenal a 19 911 recién nacidos. Se identificaron anomalías en 18 recién nacidos, correspondientes a una prevalencia de 9:10.000. Considerando todos los nacimientos en Honduras, la cobertura estimada de tamizaje osciló entre 4.4 y 5.7%. Estos resultados refuerzan la necesidad de ampliar y consolidar el cribado neonatal.

En base a lo antes descrito, la presente revisión bibliográfica tiene por objetivo principal describir los métodos de cribado y su utilidad diagnóstica en la galactosemia clásica en recién nacidos, cuyos estudios científicos permitan evidenciar los métodos de detección más utilizados por los expertos que indiquen una identificación oportuna de la enfermedad, ayude a reducir índices de morbilidad y mortalidad en la población.

Karen Tobar-Armendariz; Christian Santamaría; Juan Alarcón;
David Mejías

Galactosemia clásica

La galactosemia tipo I (clásica), la deficiencia de galactosa 1-fosfato uridililtransferasa (GALT) es un trastorno hereditario del metabolismo de la galactosa. La galactosa es una aldohexosa natural que se presenta principalmente en su configuración beta (β - D), está disponible como galactosa libre y unida en carbohidratos complejos (como oligosacáridos y polisacáridos, glicoproteínas y glicolípidos). Junto con la glucosa, la galactosa forma el disacárido lactosa, presente en la mayoría de las leches animales y una fuente de energía clave en los bebés. La galactosa es transportada a través de la membrana del borde en cepillo de los enterocitos por el cotransportador activo de sodio/glucosa SGLT1. ⁸.

Fisiopatología de la Galactosemia Clásica

La deficiencia de GALT genera la acumulación de galactosa, galactosa 1- fosfato y derivados como el galactitol, con un efecto potencialmente tóxico, asociado a los signos y síntomas mencionados anteriormente. Debido a que el galactitol no es sustrato para la segunda enzima de la vía de los polioles, se produce un aumento del metabolito en tejidos, que conlleva además de un efecto hiperosmótico, a la acumulación de radicales libres y estrés oxidativo por la disminución de la actividad del glutatiión reductasa, lo cual se asocia a muerte celular y formación de cataratas ⁹.

La toxicidad de la galactosa 1-fosfato se centra en dos hipótesis, la primera consiste en que niveles elevados del metabolito podrían, conducir a reacciones de fosforilación inútiles en las que el ATP queda atrapado en galactosa1-fosfato, el cual se puede desfosforilar a metabolitos que no tienen capacidad de generar energía; en la segunda hipótesis se cree que la acumulación de galactosa 1-fosfato podría 4 inhibir las enzimas esenciales de metabolismo de la glucosa como glucosa 6-fosfatasa (G6Pase), glucosa 6-fosfato deshidrogenasa (G6PD), fosfoglucomutasa (PGM), glucógeno fosforilasa (PGYL) y UGP alterando la producción de energía ¹⁰. Además, se reportó que niveles elevados del sustrato de GALT inhiben la galactosil transferasa, lo que podría explicar

Karen Tobar-Armendariz; Christian Santamaría; Juan Alarcón;
David Mejías

parcialmente los defectos en la glicosilación asociados a la enfermedad. La fisiopatología exacta de la sintomatología aguda y las complicaciones a largo plazo asociadas a alteraciones neurológicas, falla ovárica prematura y baja densidad mineral ósea aún se desconocen; sin embargo, una posible explicación para estos signos clínicos podría ser el defecto en la formación de galactolípidos y glicoproteínas, producidos por la deficiencia de UDP hexosas, que conllevaría a una alteración en la mielina, la hormona foliculo estimulante y el colágeno ¹¹.

Diagnóstico

El diagnóstico de galactosemia clásica se establece mediante la detección de una concentración elevada de galactosa-1-fosfato en eritrocitos, actividad reducida de la enzima galactosa-1-fosfato uridililtransferasa (GALT) en eritrocitos y/o variantes patogénicas bialélicas en GALT. En la galactosemia clásica, la galactosa-1-fosfato eritrocítica suele ser >10 mg/dl y la actividad de la enzima GALT eritrocitaria está ausente o es apenas detectable. En la variante clínica de la galactosemia, la actividad de la enzima GALT eritrocitaria es cercana o superior al 1 % de los valores de control, pero probablemente nunca >10 %-15 %. Sin embargo, en afroamericanos con variante clínica de galactosemia, la actividad de la enzima GALT eritrocítica puede estar ausente o apenas detectable, pero a menudo es mucho mayor en el hígado y en el tejido intestinal (p. ej., 10% de los valores de control) ¹².

Prácticamente el 100 % de los lactantes con galactosemia clásica se pueden detectar en los programas de cribado neonatal que incluyen pruebas de galactosemia en su panel. Sin embargo, los bebés con variante clínica de galactosemia pueden pasarse por alto si el programa solo mide el nivel de galactosa total en sangre y no la actividad de la enzima GALT en los eritrocitos ¹³.

Karen Tobar-Armendariz; Christian Santamaría; Juan Alarcón;
David Mejías

Tratamiento de las manifestaciones

El estándar de atención en cualquier recién nacido con prueba de detección positiva, para galactosemia es una intervención dietética inmediata mientras se realizan las pruebas de diagnóstico. Una vez que se confirma el diagnóstico, se continúa con la restricción de la ingesta de galactosa y todos los productos lácteos se reemplazan con fórmulas sin lactosa (p. ej., Isomil o Prosobee) que contienen carbohidratos sin galactosa; Las restricciones dietéticas de todos los alimentos que contienen lactosa y otros productos lácteos deben continuar durante toda la vida, aunque el control de la dieta se vuelve menos importante después de la lactancia y la primera infancia. En casos raros, la cirugía de cataratas puede ser necesaria durante el primer año de vida ¹⁴.

La apraxia infantil del habla y la disartria requieren terapia del habla experta. Se recomienda una evaluación del desarrollo a la edad de un año por parte de un psicólogo y/o pediatra del desarrollo para formular un plan de tratamiento con el logopeda y el médico tratante. Para niños en edad escolar, un plan de educación individual y/o ayuda profesional con habilidades de aprendizaje y aulas especiales según sea necesario. Terapia de reemplazo hormonal según sea necesario para el desarrollo puberal retrasado y/o amenorrea primaria o secundaria.

Prevención de complicaciones secundarias: ingesta recomendada de calcio, vitamina D y vitamina K para ayudar a prevenir la disminución de la mineralización ósea; tratamiento estándar para la disfunción gastrointestinal ¹⁵.

MÉTODO

El presente trabajo de investigación se desarrolló bajo un diseño de revisión bibliográfica, ya que se basó en la recopilación de información importante y de alto impacto científico para posteriormente realizar una síntesis de esta y así responder a la problemática que se planteó inicialmente. ¹⁶.

Karen Tobar-Armendariz; Christian Santamaría; Juan Alarcón;
David Mejías

Así mismo, la investigación también se desarrolló como un estudio descriptivo de carácter documental ya que permitió analizar el fenómeno, sus componentes y cómo se manifestaron logrando identificar una o varias de sus características.

RESULTADOS

La galactosemia es una enfermedad autosómica recesiva que afecta a recién nacidos aparentemente normales y sanos que nacen asintomáticos y desarrollan morbilidad y mortalidad severas por el consumo de leche que contiene galactosa. La galactosemia debida a una deficiencia completa o casi completa de galactosa-1-fosfato uridiltransferasa (GALT) fue la primera enfermedad que se incluyó en el panel de cribado neonatal de referencia.

Muchos países ahora están incluyendo la detección de galactosemia en recién nacidos en sus programas nacionales de cribado; sin embargo, otros no lo hacen porque la enfermedad es bastante rara, con una incidencia de 1:30 000 a 1:100 000, y la detección puede considerarse costo ineficiente y logísticamente difícil ^{17 18}. Los autores anteriores, sostienen que la prueba de segundo nivel, la galactosa total (galactosa eritrocitaria y galactosa 1-P) previenen la descompensación aguda en la galactosemia clásica. Así mismo expresan los autores Cangemi et al.,¹⁸ quien en su estudio determinaron que valorar la galactosa-1-fosfato que puede ser muy útil para el manejo de la galactosemia clásica. Este proceso permite detectar de manera oportuna la enfermedad, minimizar los índices de morbilidad y la mortalidad en los recién nacidos ^{3 14}.

Del mismo modo, La NBS para la galactosemia clásica (valoración total de galactosa-1-fosfato en eritrocitos y concentración de galactosa en sangre; y/o actividad de la enzima GALT de eritrocitos) detectan oportunamente el estado de enfermedad del neonato. Así mismo quedo demostrado que la medición de la actividad de la galactosa 1-fosfato-uridiltransferasa (GALT) y la galactosa total (TGAL) mejora la especificidad de la detección de galactosemia clásica ^{20 21}.

Karen Tobar-Armendariz; Christian Santamaría; Juan Alarcón;
David Mejías

Fortuna et al., concuerda con lo antes descrito, estas pruebas cuantifican la ausencia de la actividad enzimática (0.0 nmol), lo que confirma el diagnóstico de galactosemia. Tal y como evidenció Welsink-Karssies et al., cuyos resultados demostraron niveles significativamente más bajos de galactosa-1-fosfato ($P < 0,0005$)^{22 23}.

Los análisis moleculares de los genes GALT, GALE y GALK mediante secuenciación Sange también contribuye a la detección de las manifestaciones tempranas y tardías de la galactosemia clásica. En general, los métodos bioquímicos utilizados para identificar casos potenciales de galactosemia son cribados y practicas sólidas en la detección de la enfermedad²⁴.

CONCLUSIONES

La galactosemia es incurable, pero sus complicaciones son potencialmente prevenibles. La decisión de detectar la galactosemia a nivel mundial o en poblaciones específicas enfrenta una serie de otros desafíos importantes para la población, así mismo la para la prevención de complicaciones secundarias se recomienda la ingesta de calcio, vitamina D y vitamina K.

Se logró comprobar mediante múltiples estudios que, la detección mediante el análisis de la prueba primaria y segundo nivel, valoración total de galactosa-1-fosfato en eritrocitos, concentración de galactosa en sangre y actividad de la enzima GALT de eritrocitos para galactosemia en recién nacidos permite detectar, de manera oportuna la enfermedad y ayuda a minimizar la morbi -mortalidad de los neonatos.

En términos generales, el cribado en recién nacidos permite identificar de manera temprana a aquellos en riesgo, garantizar una intervención rápida y minimizar o mitigar la morbilidad potencial y la mortalidad temprana de la enfermedad. Por tanto, estos métodos debe ser prioridad y ser implementada con mayor frecuencia en los sistemas de salud.

Karen Tobar-Armendariz; Christian Santamaría; Juan Alarcón;
David Mejías

Una de las principales limitaciones del estudio estuvo basado en la carencia de artículos relacionados al cribado de la galactosemia en recién nacidos, si bien, existe un consenso de cribados para la valoración en neonatos, esta es escasa para la galactosemia clásica. En base a ello, se sugiere la implementación de más estudios que profundice su utilidad diagnóstica en los neonatos y destaque su importancia en los centros de salud.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran que no tienen conflicto de interés en la publicación de este artículo.

FINANCIAMIENTO

No monetario.

AGRADECIMIENTO.

A todos los actores sociales involucrados en la investigación.

REFERENCIAS

1. Welling L, Bernstein L, Berry G. International clinical guideline for the management of classical galactosemia: diagnosis, treatment, and follow-up. *J Inherit Metab Dis.* 2017;40(2):171–6.
2. Lak R, Yazdizadeh B, Davari M. Newborn screening for galactosaemia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;12(12).
3. Kotb M, Mansour L, Shamma R. Screening for galactosemia: is there a place for it? *Int J Gen Med.* 2019;23(12):193–205.
4. Fridovich-Keil J, Gambello M, Singh RH. Duarte Variant Galactosemia. *GeneReviews.* 2020;4.
5. Fridovich-Keil J, Bean L, He M. Epimerase Deficiency Galactosemia. *Gene Rev.* 2021;25.

Karen Tobar-Armendariz; Christian Santamaría; Juan Alarcón;
David Mejías

6. Hatam N, Askarian M, Shirvani S. Neonatal Screening: Cost-utility Analysis for Galactosemia. *Iran J Public Heal.* 2017;47(1):112–9.
7. Buckley M, Aguilar L, Lainez R. Neonatal screening program for five conditions in Honduras. *J Community Genet.* 2021;12(3):389–95.
8. Delnoy B, Coelho A. Current and Future Treatments for Classic Galactosemia. *J Pers Med.* 2021;11(2).
9. Abidin Z, Treacy E. Insights into the Pathophysiology of Infertility in Females with Classical Galactosaemia. *Int J Mol Sci.* 2019;20(20).
10. Thakur M, Feldman G, Puscheck E. Primary ovarian insufficiency in classic galactosemia: current understanding and future research opportunities. *J Assist Reprod Genet.* 2018;35(1):3-1ç6.
11. Anderson S. GALT Deficiency Galactosemia. *MCN Am J Matern Child Nurs.* 2018;43(1):44–51.
12. Cerone J, Rios A. Galactosemia. [Galactosemia]. *Pediatr Rev.* 2019;40(1):24–7.
13. Kisa P, Kose M, Unal O. Clinical and molecular characteristics and time of diagnosis of patients with classical galactosemia in an unscreened population in Turkey. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2019;32(7):675–81.
14. Welsink-Karssies M, Oostrom K, Hermans M. Classical galactosemia: neuropsychological and psychosocial functioning beyond intellectual abilities. *Orphanet J Rare Dis.* 2020;15(1).
15. Yuzyuk T, Balakrishnan B, Schwarz E. Effect of genotype on galactose-1-phosphate in classic galactosemia patients. *Mol Genet Metab.* 2018;125(3):258–65.
16. Hernández, R., Fernández, C. & Batista, P. (2014). Metodología de la investigación. [Investigation methodolog]. (6ª ed.). México: McGraw- HILL Interamericana., S.A.
17. Porta F, Pagliardini S, Pagliardini V. Newborn screening for galactosemia: a 30-year single center experience. *World J Pediatr.* 2015;11(1):160–164.

Karen Tobar-Armendariz; Christian Santamaría; Juan Alarcón;
David Mejías

18. Kotb M, Mansour L, Shamma R. Screening for galactosemia: is there a place for it? *Int J Gen Med.* 2019;12(1):193–205.
19. Cangemi G, Barco S, Barbagallo L. Erythrocyte Galactose-1-phosphate measurement by GC-MS in the monitoring of classical galactosemia. *Scand J Clin Lab Investig.* 2012;72(1):29–33.
20. Berry G. Classic Galactosemia and Clinical Variant Galactosemia. *GeneReviews.* 2017;4.
21. Kemper E, Boelen A, Bosch A. Establishing New Cut-Off Limits for Galactose 1-Phosphate-Uridyltransferase Deficiency for the Dutch Newborn Screening Programme. *JIMD Rep.* 2017;32:1–6.
22. Fortuna-Pérez M, Díaz-Rancaño F, Pérez-Ferrán C. Galactosemia clásica (a propósito de un caso). *Cienc y Salud.* 2018;2(1):9–13.
23. Welsink-Karssies M, Ferdinandusse S, Geurtsen G. Deep phenotyping classical galactosemia: clinical outcomes and biochemical markers. *Brain Commun.* 2020;2(1).
24. López-Uriarte G, Ortiz-Figueroa A, Calvo-Anguiano G. Mayor frecuencia de variantes génicas en el gen de la galactocinasa en una serie de casos del norte de México con galactosemia. *Rev Mex pediatría.* 2021;88(4).