PESQUISA NEONATAL: lo que puede prevenir una gota de sangre







Premio 2010 Reina Sofia 2010

Prólogo

El Directorio del Instituto de Seguridad Social - BPS considera a la salud como un derecho humano fundamental al igual que la seguridad social. Así está establecido en el Plan Estratégico institucional 2006 – 2010 y lo estará en el 2011 – 2015. Es el objetivo y principio fundamental del nuevo Sistema Nacional Integrado de Salud.

En este marco el BPS ha cumplido un rol sustancial colaborando con ideas desde su formulación y en particular desarrollando la gestión del mismo, en cooperación con la Junta Nacional de Salud. Y en ello, se destaca la importancia del Sistema Nacional de Pesquisa Neonatal en la que nuestra Institución ha sido pionera desde los años 90.

Nuestro Instituto aporta su laboratorio, sus profesionales, técnicos y funcionarios así como los equipos multidisciplinarios para la prevención de la discapacidad intelectual y otras discapacidades, determinadas por las enfermedades estudiadas en dicho Sistema.

Justamente hoy, al momento de escribir esta nota de presentación de este libro, podemos celebrar 17 años de la Resolución del Directorio del BPS del 8 de diciembre de 1993 (RD 44-37/93). Unos meses antes, se había realizado en el Directorio una propuesta para extender la pesquisa de Hipotiroidismo Congénito a todos sus beneficiarios en todo el país en base a un informe de la líder, visionaria y militante, de todo este proceso y este equipo, la Dra. Graciela Queiruga (decía ese informe: "considero imperativo desde nuestro lugares de trabajo hacer todo lo posible para extender este programa al BPS y al país, ya que los niños sanos son la mayor riqueza de una nación", 10/02/1993). En 1994, el Decreto 183/994 del MSP establece la obligatoriedad para todas las maternidades públicas y privadas.

Ello también fue posible porque en esos mismos tiempos, se luchó para que el Área de la Salud se mantuviera en el organismo.

A partir del 2006, se trabaja para extender el sistema de prevención a otras enfermedades raras. Y en 2007 se gana el primer lugar en el concurso del Ministerio de Educación y Cultura financiado por el Banco Interamericano de Desarrollo y se compra el espectrómetro de masas en tándem, permitiendo extender la prevención a 20 enfermedades genéticas para todos los nacidos en todo el país.

En el mismo año el MSP decreta concentrar los análisis de todas las muestras de todo el país, en el Laboratorio del BPS. Posteriormente se extiende la pesquisa en carencia auditiva y este año en la fibrosis quística.

A nivel de América Latina la Pesquisa Neonatal presenta gran heterogeneidad. Uruguay se encuentra entre los países con mayor cobertura junto a Chile, Costa Rica y Cuba, alcanzándose desde 2008, el 99,5% de los recién nacidos. En otros, lamentablemente, es inexistente.

La pasada semana festejamos el reconocimiento del Premio Reina Sofía de España. Es un orgullo interinstitucional y multidisciplinario, de equipo, y un reconocimiento a estos servidores públicos del BPS y de otras instituciones como el Ministerio de Salud Pública, el Correo uruguayo, la Universidad de la República y la Liga de Lucha Antituberculosa y también privadas, de trabajadores por la mejor calidad de la salud.

También es una oportunidad para avanzar: la totalidad del premio se dedicará a la adquisición de nuevo equipamiento con el fin de profundizar los exámenes y avanzar en los estudios y tratamientos. Y avanzar, asimismo, en la articulación de las competencias y participación del BPS en el Sistema Nacional Integrado de Salud que los uruguayos y uruguayas nos merecemos.

Porque la salud y la seguridad social son y deben ser, derechos humanos fundamentales para todos y todas.

Por los que ya hemos salvado. Por lo que falta por hacer....

Montevideo, 8 de diciembre de 2010

Ernesto Murro, Presidente del BPS

PESQUISA NEONATAL: lo que puede prevenir una gota de sangre

Dra. B.C. Graciela Queiruga - Dra. Aida Lemes
Dra. Cristina Ferolla - B.C. María Machado - B.C. Cecilia Queijo
B.C. Paola Garlo - Dra. Gabriela Parallada M.Sc.





Primera edición 2010

Se autoriza la reproducción, transmisión ó archivo en sistemas recuperables sea por uso privado ó público, por medios mecánicos, electrónicos, fotocopiadoras, grabaciones y cualquier otro, total ó parcial del presente ejemplar, sin finalidad de lucro, si es mencionado expresamente al editor (BPS) y los distintos coautores. Cada uno de los autores conservan los derechos de sus artículos de acuerdo a la normativa vigente.

Jornada Actualidad y Nuevas Metas en la Implementación del Sistema Nacional de Pesquisa Neonatal (SNPN) (2010 abr.16 : Montevideo, Uruguay)

Pesquisa neonatal: lo que puede prevenir una gota de sangre : [memoria] / [Jornada Actualidad y Nuevas Metas en la Implementación del Sistema Nacional de Pesquisa Neonatal (SNPN)]. -- Montevideo : BPS, Centro de Estudios en Seguridad Social, Salud y Administración, 2010. 90 p. : il., cuadros, fot. (algunas col.), gráficos

Coautores: Graciela Queiruga, Aída Lemes, Cristina Ferolla, María Machado, Cecilia Queijo, Paola Garlo, Gabriela Parallada. Incluve bibliografías.

ISBN: 978-9974-8277-0-7

I. Queiruga, Graciela coaut.

1. NEONATOLOGÍA-CONGRESOS, CONFERENCIAS, ETC.

Laboratorio de Pesquisa Neonatal (LPN), Gerencia de Laboratorio, Instituto de Seguridad Social.

Dra. B.C. Graciela Queiruga, Dra. Aida Lemes, B.C. Paola Garlo, B.C. María Machado, B.C. Cecilia Queijo, Lic. Fernanda González, Lic. Lylian Corbo, Lic. Karina Franca, Lic. Alvaro Pacheco, Aux. Claudia Noya, Aux. Ana Soria, Bach. Pablo Da Silva, Bach. Lucía Cáceres.

Equipo multidisciplinario de tratamiento y seguimiento, DEMEQUI, Instituto de Seguridad Social. Dra. Cristina Ferolla, Dra. Gabriela Parallada M.Sc., Dra. Cristina Zabala, Dra. Inés Iraola, Lic.Leticia Ferro, Asis. Social Malva Martínez, Lic. Dinora Consentino, Lic. Nut. Mariana Castro, Lic. Nut. Laura Fernández, Lic. Nut. Cecilia Muxí, Aux. Enfermería Mónica Silva.

Centro de Estudios en Seguridad Social, Salud y Administración

Edición bibliográfica Lic. Bibga. Mónica Sánchez

Correctora de ortografía Lic. Perla Mitrópulos

Ilustración de tapa: Andrés Cassinelli Diagramación: Ser Gráficos 2402 8397

Prefacio

Esta publicación es la memoria de la Jornada "Actualidad y nuevas metas en la implementación del Sistema Nacional de Pesquisa Neonatal (SNPN)" realizada el 16 de abril de 2010 en el Centro de Estudios en Seguridad Social, Salud y Administración del Banco de Previsión Social. La misma fue organizada por un equipo multidisciplinario de técnicos y médicos del BPS.

Los autores procuran concientizar al personal de la salud y a la comunidad en su conjunto, de los beneficios del Sistema Nacional de Pesquisa Neonatal en nuestro país y así lograr una mejor calidad de vida para nuestros niños.

El avance científico y tecnológico permite hoy detectar y tratar a tiempo enfermedades genéticas o endócrinas, aun antes de su expresión clínica, con el Sistema Nacional de Pesquisa Neonatal. La detección de estas enfermedades en los recién nacidos marca un cambio fundamental en la evolución natural de las patologías.

Agradecimientos

Agradecemos el apoyo incondicional de las Autoridades y Funcionarios del Instituto de Seguridad Social, Banco de Previsión Social, el compromiso de la Comisión Honoraria de Lucha Antituberculosa y Enfermedades Prevalentes y de la Administración Nacional de Correos y el constante aporte y participación del personal de salud de las maternidades del país.

Prólogo

La presente publicación es el producto del trabajo intelectual acumulado por un grupo de profesionales del área de la salud, integrantes del Instituto de Seguridad Social - BPS, comprometidos con las necesidades de la población infantil.

Entiendo que este trabajo es un aporte importante a la salud pública del País en particular en relación a la salud infantil.

Cada día más, es necesario recordar la validez de aquella afirmación del Dr. Bernardino Ramazzini expresada a fines de siglo XVII, más vale prevenir que curar. Hoy en el siglo XXI, pensar en prevención es también pensar en tecnologías aplicadas al diagnóstico precoz, cumpliendo con el axioma de conocer para prevenir. Estas acciones no pueden ni deben ser aisladas sino que las mismas tienen que encontrarse articuladas adecuadamente en el marco de programas sanitarios. Supone además, el destino de recursos para estas actividades programadas.

En el trabajo se reconoce la importancia en el diagnóstico precoz de diferentes afecciones que pueden presentar los recién nacidos y comprometer seriamente su desarrollo. Se presentan diferentes técnicas de screenig o tamizaje o pesquisa dirigida a la identificación de dichas afecciones en los recién nacidos.

El trabajo transita por los antecedentes de pesquisas en el mundo y en el Uruguay hay un recuerdo histórico sobre hallazgos de errores congénitos del metabolismo a lo largo del siglo XX.

En uno de los capítulos se presenta el desarrollo en Latinoamérica que han tenido los programas de pesquisa, se comparan porcentaje de cobertura y tipo de pesquisa, lo que permitite al lector tener una rápida visión de la situación latinoamericana en este tema.

En relación al país, se presenta el desarrollo que el mismo tuvo y el fuerte impulso en los últimos años a partir del proceso de reforma sanitaria.

El trabajo presenta, además, información de gran utilidad en aspectos operativo del programa nacional de pesquisa neonatal, por ejemplo las características de la muestra (toma, calidad y trasporte).

Desarrolla capítulos dedicados a las congenituras más prevalentes incluidas en el programa como: Hipotiroidismo congénito, Fenilcetonuria, Hiperplasia suprarrenal congénita.

En cada uno de los capítulos existen algoritmos que facilitan la lectura.

Por último cabe destacar, que la publicación plantea perspectivas de desarrollo de políticas en el área del despistaje neonatal a explorar.

A manera de resumen, diría que la publicación presenta en forma práctica la importancia de optimización y articulación de los diferentes recursos existentes en instituciones públicas para alcanzar objetivos que contribuyen a la mejora en la salud pública de un país.

Fernando Tomasina

Tabla de contenido

INTRODUCCIÓN Dra. B.C. Graciela Queiruga, Dra. Aída Lemes y Dra. Cristina Ferolla Referencias bibliográficas	9
HISTORIA DE LA PESQUISA NEONATAL Dra. B.C. Graciela Queiruga y Dra. Aída Lemes	11
LA PESQUISA EN LATINOAMERICA Dra. B.C. Graciela Queiruga Referencias bibliográficas	15
LA PESQUISA EN URUGUAY Dra. B.C. Graciela Queiruga, B.C. María Machado y Dra. Cristina Ferolla Situación Actual Objetivos del sistema nacional de pesquisa neonatal Derechos de los detectados por el SNPN Bibliografía	21
IMPORTANCIA DE LA MUESTRA B.C. Cecilia Queijo, B.C. Paola Garlo y B.C. María Machado Procedimiento de toma de muestra Calidad de la muestra. Tarjeta de muestra. Consideraciones Importantes. Transporte de la muestra Muestras Insuficientes. Referencias bibliográficas	29
HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO Dra. B.C. Graciela Queiruga Captación y Seguimiento del recién nacido Tratamiento. Referencias bibliográficas	39

FENILCETONURIA	
Dra. Gabriela Parallada M.Sc	47
Clasificación y Aspectos Clínicos	
Fenilcetonuria y mecanismo de retardo mental	
Diagnóstico	
Bases Teóricas del Tratamiento	
Hiperfenilalaninemia y embarazo:	
Referencias bibliográficas	
· ·	
HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA	
B. C. Paola Garlo	55
Epidemiología	
Pesquisa de la HSC	
Tratamiento	
Referencias bibliográficas	
ŭ	
PROGRAMA PILOTO: PESQUISA POR MASA	
Dra. Aída Lemes y B. C. Cecilia Queijo	59
Introducción	
Espectrometría de masas en tándem: principios básicos	
Pesquisa Neonatal por tándem masas	
Programa Piloto: URUGUAY	
Control de calidad	
Enfermedades pesquisables por espectrometría de masa en tandem	1
Trastornos en el metabolismo de los aminoácidos	
Trastornos en la β-oxidación mitocondrial de ácidos grasos	
Defectos en el metabolismo de los ácidos orgánicos	
Métodos confirmatorios	
Referencias bibliográficas	
1 to	
FUTURO DEL SNPN	
Dra. B.C. Graciela Queiruga, Dra. Aída Lemes y B.C. Cecilia Queijo	73
21al 2101 diadicia quenaga, 21al 1 llua 201100 y 2101 ccoma queno llin	
LISTA DE ABREVIATURAS	75
	. •
ANEXO NORMATIVO	77

Introducción

Dra. B.C. Graciela Queiruga, Dra. Aída Lemes y Dra. Cristina Ferolla

Una vez que los programas de salud infantil han logrado superar la mortalidad por desnutrición, diarreas, enfermedades infecciosas y trasmisibles, los Defectos Congénitos constituyen la mayor causa de mortalidad infantil, incluyendo los Errores Congénitos del Metabolismo (ECM) y Endocrinopatias. Este grupo de enfermedades puede llevar a retardo mental severo, irreversible y devastador, que se puede evitar si se diagnostica precozmente.

La mayoría de estas enfermedades no presenta síntomas clínicos al momento del nacimiento pero sí marcadores bioquímicos que hacen posible su detección precoz. Hace más de 40 años, el Dr. Robert Guthrie a través de sus trabajos introduce la idea de detectar la enfermedad y tratarla antes de que produzca un deterioro irreparable^(1,2). Se han ido ajustando y logrando pautas sobre qué enfermedades son pasibles de pesquisar.

Es así que el American College of Medical Genetics ha publicado un score al que somete las enfermedades para evaluar si deberían o no ser incluidas en los programas de pesquisa neonatal. Esta guía es invalorable para quienes trabajan en esta área, sin embargo las enfermedades deberán ser estudiadas de acuerdo a las etnias y condiciones ambientales de cada país. (3)

Se define el término Pesquisa como sinónimo de screening, tamizaje, despistaje, cribado, quedando claro que es una "búsqueda masiva, en todos los recién nacidos, de individuos en situación de riesgo de ser afectados por enfermedades. Una vez detectadas, se requieren pruebas confirmatorias y diagnóstico clínico y bioquímico".

Un Programa Nacional de Pesquisa, implica una serie de eslabones que deben funcionar en forma adecuada: educación, información, toma de muestra en tiempo y calidad, transporte ágil, laboratorio con capacidad, tecnología y calidad adecuada al número de nacimientos, equipo interdisciplinario de tratamiento y de seguimiento de los individuos confirmados como positivos verdaderos. Por tanto, el Programa de Pesquisa no es sólo el Laboratorio que realiza las pruebas sino un conjunto multidisciplinario de técnicos e Instituciones que apuestan a trabajar e invertir esfuerzo y dinero

en prevenir las enfermedades que la comunidad científica y las autoridades de la salud decidan en cada país o estado. El Programa deberá contar con la voluntad política del país o estado a través de reglamentos o leyes que apoyen su continuidad en el tiempo, un órgano rector de salud que normalice las enfermedades a estudiar, una red de maternidades y personal de salud encargado de tomar y enviar las muestras, un sistema seguro y rápido de transporte y un laboratorio capaz de realizar las pruebas de pesquisa y confirmatorias con controles de calidad internos y externos que avalen lo que realiza y un equipo multidisciplinario de técnicos: médicos, bioquímicos, licenciados en laboratorio, psicólogos, nutricionistas, asistentes sociales y personal de enfermería para el seguimiento y tratamiento de los casos detectados.

Todo programa debe ser evaluado en el tiempo para demostrar su eficacia y estimar la incidencia de las enfermedades estudiadas. Ello además permite la identificación de potenciales falsos positivos o falsos negativos.

La tecnología ha colaborado con los programas de pesquisa neonatal haciéndolos más económicos y permitiendo la detección de múltiples enfermedades en una sola gota de sangre. Los beneficios económicos que justifican estos programas cuentan con reconocimiento a nivel mundial.⁽⁶⁾

Referencias bibliográficas

- 1. Guthrie, R. Blood screening for phenylketonuria. En: *JAMA*, (178):863, 1961.
- 2. Guthrie, R., Susi, A. A simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large populations of newborn infants. En: *Pediatrics*, 32(3):338–343, 1963.
- 3. Watson, M., Lloyd-Puryear, M., Mann, M., Rinaldo, P., Howell, R. Newborn Screening: Toward a Uniform Screening Panel and System. En: *Genet Med*, 8(5), Suplemento, 12S–252S. 2006.
- 4. Therrell, B. Planning for follow-up. En: *Acta Bioquímica Clínica Latinoa-mericana*, Suplemento 1, 17, 2007.
- 5. Borrajo, G. Validación de Métodos para Pesquisa Neonatal. En: *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana*, Suplemento 1, 40, 2007.
- Geelhoed, E.A., Lewis, B., Hounsome, D., O'leary, P. Economic evaluation of neonatal screening for phenylketonuria and congenital hypothyroidism. En: *J Paediatr Child Health*, 41(11):575-579, 2005.

Historia de la Pesquisa Neonatal

Dra. B.C Graciela Queiguga y Dra. Aída Lemes

En 1902 el Dr. Archival Garrod introduce el concepto de Error Congénito del Metabolismo (ECM), como conclusión de sus trabajos con varias enfermedades genéticas, especialmente Alcaptonuria.

En 1934, una madre de 2 niños con retardo mental severo y un peculiar olor, solicita al Dr. Asborjn Folling, profesor de Investigaciones Nutricionales de la Escuela de Medicina de la Universidad de Oslo, Noruega, que estudie la patología de sus hijos. Aplicándole métodos bioquímicos básicos a la orina de estos pacientes, Folling Ilega a la identificación del ácido fenil pirúvico. Se define entonces esta patología como Imbecilidad Pirúvica, denominándose luego como Fenilcetonuria (PKU).⁽¹⁾

En 1953, el Dr. Bickel inicia la restricción de fenilalanina en la dieta de los pacientes con PKU, como medida terapéutica.

En 1957 en Buffalo, EEUU el Dr. Robert Guthrie tuvo su segundo hijo John, el cual padecía un severo retardo mental, debido a PKU. El Dr. Guthrie hacía más de 12 años que trabajaba en la investigación del cáncer. Por la circunstancia familiar solicitó y fue transferido del Roswell Park Cancer Institute al Children Hospital, donde de 1958 a 1961 comenzó a elaborar un método sencillo para investigar fenilalanina en sangre y en orina de los PKU: test de inhibición bacteriana de Guthrie. Este método permitió además, hacer el seguimiento de los pacientes en tratamiento con dieta restringida en fenilalanina.^(2,3)

Posteriormente, el Dr. Guthrie comienza a idear una manera sencilla de tomar y transportar una muestra de sangre a todos los recién nacidos para hacer la dosificación de fenilalanina por su método ya validado. Esto facilita el estudio de esta enfermedad en todos los recién nacidos antes que la enfermedad ejerza su acción devastadora. Se inicia así, la toma de gotas de sangre de talón sobre papel de filtro.

Con el apoyo del director del programa de Salud Materno Infantil del estado de New York, comienza un programa, tanto de screening de recién nacidos como de investigación de pacientes internados en centros de Retardo Mental. En 1961 comienza a recibir muestras de 2 hospitales de Jamestown, New York.

Comienza el screening en el estado de New York en 1962 y aparece el 1er niño afectado.

La publicación de la técnica de fenilalanina, fue rechazada por algunas revistas científicas y recién se realizó en 1963.

El Dr. Guthrie señala que tuvo suerte en su programa pues encontró al 1er niño en los primeros 1.000 estudiados y luego 3 casos más en los primeros 8.000 y el noveno a los 53.000 recién nacidos estudiados. Esto llevó a que el estado de Massachussets fuera el primero en legislar la obligatoriedad del screening. Luego de esos 9 casos detectados pasaron 50.000 recién nacidos más antes de encontrar al décimo.

Otras técnicas de pesquisa para otros ECM estuvieron presentes en el trabajo del Dr. Guthrie y sus colaboradores.

Luego del genial invento del Dr. Guthrie, de tomar la muestra de sangre impregnando el papel de filtro, se introduce el concepto de pesquisa neonatal como la: "búsqueda masiva en todos los recién nacidos, de individuos en situación de riesgo de ser afectados de enfermedades y que una vez hallados requieren pruebas confirmatorias y diagnóstico clínico y bioquímico".

De esta manera, en los países desarrollados comenzó a expandirse la pesquisa.

Posteriormente se comenzaron a probar métodos para el estudio de otras aminoácidopatías por métodos similares al de inhibición bacteriana desarrollado por Guthrie.

En 1972 el médico investigador Canadiense Jean Louis Dussault presenta al club de Investigadores de Quebec (CRCQ) la idea de realizar la pesquisa de Hipotiroidismo Congénito en los recién nacidos. El Dr. Dussault aprovecha la mancha de sangre en papel de filtro para investigar una enfermedad de gran incidencia en todas las poblaciones del mundo, el "cretinismo", conocido como Hipotiroidismo Congénito (HC). Estudió y aclaró los mecanismos de acción de las Hormonas tiroideas en el cerebro y fue propuesto para el Nobel en 1982.

En la década del 70 se inician los programas de pesquisa neonatal a nivel nacional en los países desarrollados para HC y PKU y se legisla al respecto.

En 1977 Songya Pang comienza la detección precoz de Hiperplasia Suprarrenal Congénita (HSC) determinando 17-OHProgesterona por Radio-inmunoanalisis (RIA).

Es en la década del 80 que se inicia la pesquisa en Latinoamérica. (4)

En la década del 90, comienza la expansión en la aplicación de espectrometría de masas en tándem (MS/MS) para la pesquisa de más de 20 enfermedades. (5,6)

Nuevas pesquisas, como los defectos de la audición, se anexan a los programas ya existentes. Se plantea en 2007 la pesquisa de inmunodeficiencia combinada severa y asociada en papel de filtro. En este año 2010 se piensa en la detección de enfermedades lisosomales y el síndrome de X frágil.

Como resumen de esta historia vemos que la Pesquisa avanzó por 2 factores fundamentales: la tecnología y el liderazgo. El resultado es: una riqueza imponderable, "el valor de un niño sano".

El término Pesquisa Neonatal es el sinónimo Latinoamericano de lo que los países Anglosajones denominan Screening o Newborn Screening, los Españoles Cribado o Tamizaje y los Franceses La Dépéche o Déspistage Neonatal.

Referencias bibliográficas

- 1. Blasco Alonso, J. Historia de la PKU. En: *Boletín de la federación Española de PKU y OTM*, (21):6-7, 2009.
- 2. Guthrie, R. Blood screening for phenylketonuria. En: *JAMA*, (178):863, 1961.
- 3. Guthrie, R., Susi, A. A simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large populations of newborn infants. En: *Pediatrics*, 32(3):338–343, 1963.
- 4. Borrajo, G. Validación de Métodos para Pesquisa Neonatal. En: *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana*, Suplemento 1, 40. 2007.
- 5. Watson, M., Lloyd-Puryear, M., Mann, M., Rinaldo, P., Howell, R. Newborn Screening: Toward a Uniform Screening Panel and System. En: *Genet Med*, 8(5), Suplemento, 12S–252S. 2006.
- Geelhoed, E.A., Lewis, B., Hounsome, D., O'leary, P. Economic evaluation of neonatal screening for phenylketonuria and congenital hypothyroidism. En: *J Paediatr Child Health*, 41(11):575-579, 2005.

La Pesquisa en Latinoamérica

Dra. B.C. Graciela Queiruga

La pesquisa neonatal en Latinoamérica tuvo sus primeros pasos a mediados de los años 70. Sin embargo, pasaron varios años antes de que se llevara a cabo su integración con el sistema de salud pública así como su implementación continua y sistemática bajo la estructura de un programa. (Tabla1)

Tabla 1

Comparación entre los Programas de Pesquisa Latinoamericanos

LATINOAMERICA	% COBERTURA	QUE PESQUISAN
CHILE	98	HC, PKU, MASA (selectivo)
COSTA RICA	99.3	HSC, HC, MASA (24 enf.), FQ (ad)
CUBA	99.5	HSC, HC, PKU, GAL
URUGUAY	99.5	HC, PKU, HSC, FQ, MASA (PP)
BRASIL	80.2	HC, PKU, Hb, HSC(ad), GAL(ad) MSUD(ad)
MEXICO	70	HC, PKU(ad), HSC(ad), MSUD(ad)
ARGENTINA	85	HC, PKU, HSC, GAL, MSUD, FQ, BIOTINIDASA
COLOMBIA	80	HC, PKU(ad), HSC(ad), GAL(ad)
PANAMÁ	48	HC, G6PDH, HSC, GAL, PKU, Hb
PARAGUAY	30	HC, PKU, FQ, HSC(ad), FQ(ad)
VENEZUELA	25-30	HC, PKU, HSC(ad), GAL(ad)
NICARAGUA	6	HC
PERÚ	10	HC, HSC
BOLIVIA	A demanda	
GUATEMALA	A demanda	
ECUADOR	A demanda	
REPUBLICA DOMINICANA	A demanda	
EL SALVADOR	0	
HONDURAS	0	
HAITÍ	0	

ad: a demanda. PP: Programa Piloto. HC: Hipotiroidismo Congénito. HSC: Hiperplasia Suprarrenal Congénita. PKU: Fenilcetonuria. FQ: Fibrosis Quistica. Gal: Galactosemia. Hb: Hemoglobinopatias. MSUD: Leucinosis. G6PDH: Glucosa 6-fosfato deshidrogenasa.

Datos solicitados a los efectos de esta publicación y proporcionados por: Brasil: Helena Pimentel, Argentina: Gustavo Borrajo, Chile: Verónica Cornejo, Colombia: Luis Alejandro Barrera, México: Marcela Vela, Costa Rica: Manuel Saborio, Cuba: René Robaina, Perú: Cecilia Bonilla, Panamá: Gladyz Cossio, Paraguay: Marta Ascurra, Rca. Dominicana: Ceila Perez, Honduras: Lesbi Espinosa, Venezuela: Antonieta Mahfaud, Nicaragua y Guatemala: Eladio Montoya y Ecuador: Tania Morales.

Los países latinoamericanos se pueden caracterizar, no sólo por su diversidad geográfica, demográfica, étnica, económica y de sistemas de salud, sino también por la heterogeneidad de las actividades respecto a la pesquisa neonatal. Por este motivo existen diferencias en cuanto a la organización: países con un cumplimiento óptimo; otros con rápida expansión de su cobertura; algunos en fase de implementación reciente; otros con actividades mínimas, aisladas y no organizadas; y finalmente otros sin ninguna actividad relacionada con la pesquisa neonatal.⁽¹⁾

A continuación se detalla brevemente la situación de los países Latinoamericanos que tienen Programas de pesquisa neonatal instaurados.

Brasil

Dentro de las peculiaridades de los programas en Latinoamérica es interesante recordar que en la década del 80 comienza, Benjamin Smith en su laboratorio de Sao Paulo con PKU e HC. Los comienzos del Dr. Smith datan de 1976 en el sector privado. Fundaciones de padres de niños con capacidades diferentes y retardo mental y Organizaciones No Gubernamentales (ONG), entidades filantrópicas, organizaciones rotarias y universidades, apoyan y tratan de expandir los programas en Brasil, hasta que en 2001 se promulga una ley federal. A partir de allí se alcanza una cobertura del 80% para PKU, HC, y Hemoglobinopatías⁽²⁾.

Argentina

La Pesquisa Neonatal en Argentina comenzó en 1985, cuando la Fundación de Endocrinología Infantil implementó un programa a demanda para detección de HC.

Durante estos años se sucedió la implementación de diversos programas a demanda en el Hospital Garrahan (1989) y en la Fundación Bioquímica Argentina (FBA) (1991).

En 1995 se implementó el primer programa regional centralizado y organizado para PKU e HC en la Provincia de Buenos Aires (PRODyTEC), ejecutado entre el Ministerio de Salud y la FBA. Posteriormente se implementaron otros 2 Programas públicos: en 1999 en la Provincia de Mendoza (PKU e HC), y en 2000 en la Ciudad de Buenos Aires, inicialmente para PKU, HC y FQ, y expandido más tarde a otras 7 patologías.

En 2006 el Ministerio de Salud de Nación lanzó el Programa Nacional de Fortalecimiento de la Detección Precoz de Enfermedades Congénitas, dirigido principalmente a aquellas provincias que carecían de programas, dando cobertura para PKU, HC, Galactosemia, Hiperplasia Suprarrenal Congénita y Deficiencia de Biotinidasa.

México

En México el Dr. Antonio Velázquez realiza su adiestramiento en PKU con el Dr. Guthrie en 1974, a su vez, intenta implementar un programa de Pesquisa de PKU, pero han de pasar muchos años para que el mismo se lleve a cabo. En 1988 se emitió por primera vez la norma técnica Mexicana que contempla como obligatoria la pesquisa de HC. La misma fue modificada en 1995 y en 2001, pero sólo recomendándose la detección neonatal de ECM. La complejidad de sus Sistemas de Salud y la cantidad de nacimientos hace que aún hoy no todos estén cubiertos.⁽³⁾

Chile

La Pesquisa Neonatal, comienza en 1992 para HC y PKU y completa la cobertura del país en 1998. Los niños detectados son derivados al Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA) para su confirmación y tratamiento.

Costa Rica

La Pesquisa Neonatal, comienza en 1990 para HC y PKU, ampliándose posteriormente al estudio de HSC, MS/MS y Fibrosis Quistica (FQ), extendiéndose rápidamente a todos los nacimientos del país. (4)

Cuba

La Pesquisa Neonatal comienza en 1982, pero deben suspenderla por el costo de los reactivos, hasta que en el año 86 retoman la pesquisa con reactivos de elaboración propia. En el Centro del Inmuno Ensayo (CIE) se elaboran los reactivos y el equipamiento necesario para dosificar los metabolitos estudiados en la pesquisa y también los utilizados en el Programa de Sangre segura (el estudio de la sangre a ser transfundida). En el mismo centro tienen desde los animales para inyectar y producir los anti-sueros hasta la fabricación del software y la óptica de los equipos. Actualmente se pesquisa HC, PKU, HSAC, Deficiencia de Biotinidasa y Galactosemia.

Colombia

La Pesquisa Neonatal se inicia en el año 2000, haciendo obligatoria la búsqueda de HC en muestra de cordón o talón. Son programas descentralizados, pero se estima que la cobertura es del 80% y del 99% en Bogotá.

Venezuela

La Pesquisa Neonatal comienza en 1985, por iniciativa del Dr. Jorge Villegas.

Actualmente se estudian HC y PKU.

Republica Dominicana, Honduras, Ecuador y Bolivia realizan a nivel privado y a demanda determinaciones de TSH, pero con muy baja cobertura.

En cuanto al resto de Latinoamérica, hay países que están comenzando con mucho entusiasmo sus programas de pesquisa, por ejemplo Paraguay, Panamá y Perú.

A pesar de los esfuerzos realizados, los países de Latinoamérica que no mencionamos, no realizan ninguna prueba de detección de enfermedades prevenibles, por lo que podemos estimar que quedan sin detectar alrededor de 2000 HC y alrededor de 300 Fenilcetonúricos por año que se podrían evitar.

Referencias bibliográficas

- 1. Borrajo, G. J. Newborn screening in Latin America at the beginning of the 21st century. En: *J Inherit Metab Dis*, 30(4): 466-481, 2007.
- Pimentel, H... et al. Avaliacao de un ano do Programa de Triagem Neonatal, na Bahia no ano de 2003. En: Rev. Bras. Saude Mater. Infant. 6(1), 2006.
- 3. Vela, M., Gamboa, S., Loera-Luna, A., Aguirre, B., Pérez-Palacios, G., Velázquez, A. Neonatal Screening for congenital hypothyroidism in Mexico: experience, obstacles, and strategies. En: *Journal of Medical Screening*, 6(2):77-79, 1999.
- 4. De Céspedes, C., Saborio, M., Trejos, R. ... *et al.* Evolution and innovations of the National Neonatal and High Risk Screening Program in Costa Rica. En: *Revista de Biología Tropical*, 52(3):451-466, 2004.

La Pesquisa en Uruguay

Dra. B.C. Graciela Queiruga, B.C. María Machado y Dra. Cristina Ferolla

El primero de agosto de 1990, el laboratorio del Banco de Previsión Social (BPS), comenzó la detección del HC en todo los recién nacidos procedentes de la maternidad de la Unidad de Perinatología del BPS como programa piloto. Por ese entonces era la segunda maternidad del país en número de nacimientos (algo mayor a 3000 recién nacidos por año). El método usado fue ELISA en placa para la determinación de TSH en suero obtenido de sangre de cordón umbilical. Se eligió esta muestra dado que en ella se realizaba en forma sistemática estudio de VDRL para la detección de sífilis congénita en todos los laboratorios del país. En el año 1991 se detecta la primera niña con HC iniciándose inmediatamente el tratamiento. (1,2)

En los años 1992 y 1993, se detectaron 3 niños con HC y se trataron con éxito, lo que llevó en 1993 a que el Directorio de BPS extendiera esta pesquisa a todos sus beneficiarios del país: Resolución del Directorio Nº 44-37/93. (www.bps.gub.uy). Esto correspondía a un total de 10.000 recién nacidos por año.

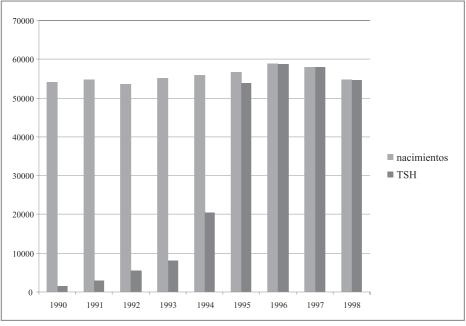
Posteriormente se toma contacto con otros grupos pertenecientes al Ministerio de Salud Pública (MSP) y a la Universidad de la República (UDELAR) que realizaban la pesquisa para HC en muestra de sangre de talón tomada sobre papel de filtro mediante determinación de TSH por radio-inmunoensayo que se realizaba en el Centro de Medicina Nuclear (CMN) del Hospital de Clínicas. Las muestras procedían de los recién nacidos del Hospital de Clínicas y del Hospital de Niños Pereira Rossell y aunando fuerzas, se diagnosticaron 8 HC en un año.

Dado el impacto de los resultados obtenidos, se presentó a la división epidemiología del MSP un proyecto para que en el marco de la ley 16.095 de noviembre de 1989, hoy Ley 18.651 del discapacitado, se hiciera obligatoria la determinación de TSH en sangre del cordón de todos los recién nacidos del país. Se hace referencia al artículo 3 de dicha ley que expresa: "prevención es la aplicación de medidas destinadas a impedir la ocurrencia de discapacidades o si estas han ocurrido, evitar que tengan consecuencias físicas, psicológicas o sociales negativas" (www.presidencia.gub.uy).

En 1994 se aprueba el Decreto 183/994 por parte del MSP el cual obliga a todas las Instituciones públicas y privadas donde ocurren los nacimientos a realizar la prueba de TSH en sangre de cordón. Este Decreto partió de la Iniciativa de los Dres. Alicia Aznares y Eduardo Touyá (UDELAR) y de los Dres. Aquiles Delfino y Graciela Queiruga del BPS y fue apoyado por el Dr. José Luis Diaz Rosello desde el programa Materno-Infantil del MSP.

Para que pudiera efectivizarse con éxito, se recurre a la Comisión Honoraria de la Lucha Antituberculosa y Enfermedades Prevalentes (CHLAEP), www.chlaep.org.uy quien fue y es la encargada en el país del programa de inmunización, para que controle la cobertura del programa, o sea el estudio de todos los recién nacidos del país. A su vez, se centralizan los resultados positivos y se realiza el nexo entre las maternidades y el laboratorio. Se logra así en el año1995 el 95% de cobertura y en los siguientes el 99,5. (Figura 1)

Figura 1
Evolución de la cobertura de la pesquisa neonatal de HC



El programa de HC se extendió en 3 etapas, de acuerdo a la geografía del país y a los laboratorios capacitados para la determinación de TSH.

- 1. A partir de noviembre de 1994 se reciben muestras de las maternidades más alejadas de Montevideo (al norte del río Negro). Se utiliza sangre de cordón impregnando en papel de filtro que es analizada por RIA en el CMN, Hospital de Clínicas UDELAR. A partir de 2006 las muestras se procesan en el Laboratorio de Pesquisa Neonatal (LPN) del BPS.
- A partir de mayo de 1995 las maternidades del sur del país deben enviar el suero obtenido de sangre del cordón al LPN. Es de destacar que un número importante de estas maternidades ya estaban enviando las muestras.
- Las maternidades privadas de Montevideo comienzan a procesar las muestras en sus laboratorios, pero deben enviar los resultados. CHLAEP.

Paralelamente a la Pesquisa de HC, se realizaron en el año 1995, en coordinación con la Comisión Honoraria de Estudio y Prevención del Bocio Endémico y Defectos por déficit de Yodo, estudios de Yodurias en la Población del Uruguay demostrando que, en ese momento, había deficiencia leve de Yodo de acuerdo a los criterios Assesment of Iodine Deficiency Disorders and Monitoring their Elimination WHO/NHD. Debido a estos resultados se logró la yodación obligatoria de la sal en todo el país. (3,4,5) En 2004 se repite la determinación de yoduria y se comparan además los valores de mediana de TSH de este año con los obtenidos en el año 1995, verificándose el impacto positivo de la yodación de la sal. (6)

Si bien en muchas oportunidades se intentó la extensión de la pesquisa neonatal a otras enfermedades, recién a partir del 2006 se logró sensibilizar a las autoridades de salud.

Por tanto, es en 2006 que se comienza a trabajar en procura de la extensión del SNPN a otras enfermedades. En octubre de ese año se presenta en el MSP la propuesta y se constituyen grupos de trabajo en las diferentes áreas. El 25 de junio de 2007 el director del programa de Salud Infantil Dr. Jorge Quian presenta a los Directores Departamentales de Salud (DDS) la propuesta de realizar la Pesquisa de Fenilcetonuria (PKU) e Hiperplasia Suprarrenal Congénita (HSC) a todos los recién nacidos del país.

En el espíritu del Sistema Nacional Integrado de Salud (SNIS), de coordinación con los efectores de salud, tratando de complementar fortalezas y no duplicar esfuerzos, es que se integran 4 instituciones del estado que coordinan acciones para lograr los objetivos (Figura 2):

 MSP: organismo rector de las políticas de salud, decreta la obligatoriedad de las enfermedades a pesquisar.

- BPS: aporta su laboratorio, personal e insumos y equipo multidisciplinario de tratamiento de las patologías detectadas.
- CHLAEP: cita los casos detectados, las repeticiones y realiza control de seguimiento.
- Administración Nacional de Correos: asume el compromiso del transporte de muestras desde las maternidades hasta el LPN del BPS.



Figura 2
Pilares fundamentales para el desarrollo del SNPN

En agosto de 2006 se presenta al Programa de Desarrollo Tecnológico del Ministerio de Educación y Cultura un proyecto para acceder a un préstamo no reintegrable del Banco Interamericano de Desarrollo para la adquisición de un Espectrómetro de Masa en Tándem y todo el instrumental necesario para la preparación de la muestra para detectar por esta metodología más de 20 enfermedades congénitas del metabolismo de los aminoácidos y de la beta oxidación de los ácidos grasos.

En enero del 2007 se recibe la notificación que el proyecto fue seleccionado en 1er lugar. Préstamo 1293/OC-UR BID. Se logra así un enorme avance de nuestro SNPN, dada la gran ventaja metodológica que significa

un único proceso analítico para la identificación discriminativa múltiple de más de 20 enfermedades genéticas.

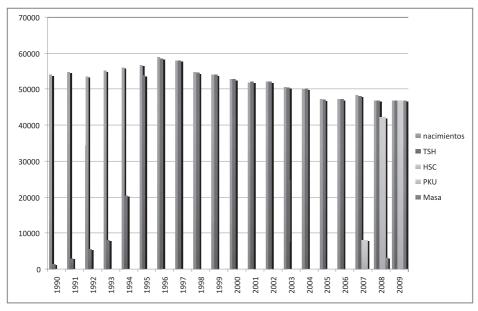
Situación Actual

En noviembre de 2007 el MSP decreta la obligatoriedad de detección de PKU e HSC, centralizando todas las muestras de los recién nacidos del país para estos estudios en el Laboratorio de Pesquisa Neonatal (LPN) del BPS (Decreto 416/007). Esto significa al igual que para el HC, universal, gratuito y obligatorio.

En junio 2008 se obtiene una cobertura del 99,5%, como se observa en la Figura 3.

Figura 3

Evolución de los nacimientos en Uruguay
y la incorporación de los distintos estudios del SNPN.



Se observa que a lo largo de los años que lleva el Programa el número de nacimientos ha disminuido. Desde 1996 se obtiene, prácticamente, casi un 100% de cobertura para el HC y en el 2009 se completó la cobertura para HSC y PKU, realizando con estas mismas muestras el Programa Piloto de Masa que comenzó en diciembre de 2008.

En diciembre 2008 se decreta la obligatoriedad de detección de defectos de la audición decreto 389/08.

Objetivos del sistema nacional de pesquisa neonatal

- Objetivo general:
 - Prevención de la discapacidad intelectual y otras invalideces, que determinan las enfermedades estudiadas por el SNPN si no son detectadas y tratadas desde el período neonatal.
- Objetivos específicos:
 - Diagnóstico precoz del recién nacido portador de las patologías pesquisadas.
 - Tratamiento específico y seguimiento de los niños diagnosticados
 - Abordaje integral de la enfermedad con énfasis en la familia brindando educación respecto a la enfermedad y la importancia de la adherencia al tratamiento y seguimiento.
 - Apoyo psicológico y social al niño y su familia.
 - Asesoramiento genético.

Derechos de los detectados por el SNPN

El Departamento Médico Quirúrgico (DEMEQUI) del BPS brinda asistencia a beneficiarios portadores de patología congénita, con o sin malformaciones o patologías emergentes de riesgos peri natales.

Beneficiario es el hijo o menor a cargo de todo atributario al Sistema o hijo de los funcionarios del BPS, en ambos casos cuando no tengan cobertura de salud en las Instituciones de Asistencia Médica Colectivizada (IAMCs) o cuando éstas no cubran la asistencia especial.

El Ingreso a este departamento puede realizarse hasta los 13 años y 364 días y se mantendrá hasta la culminación del tratamiento y alta médica, aunque el beneficiario haya perdido la calidad de tal.

En el caso del Programa Nacional de Pesquisa Neonatal todos los niños detectados, sean beneficiarios o no y cualquiera sea su prestador de salud, ingresan con una orden de asistencia (OASIS) especial a la Policlínica de seguimiento y tratamiento. Este equipo interdisciplinario de atención funciona en el DEMEQUI y brinda asistencia integral (estudios paraclínicos, tratamiento dietético y/o medicamentoso) en todo lo relacionado con la patología detectada en la Pesquisa Neonatal, manteniendo una relación de referencia y contrarreferencia con el pediatra del primer nivel de atención.

Referencias bibliográficas

- Queiruga, G., Machado, M., Demczylo, V. Estimación de valores de TSH en sangre de cordón en nacidos en el Sanatorio Canzani, BPS. En: II Congreso de Patología Clínica, Montevideo, 1990.
- Queiruga, G. Detección Sistemática de Hipotiroidismo Congénito a todos los recién nacidos de Uruguay. En: Revista de la Asociación de Química y Farmacia del Uruguay, (11):7 -11, 1994.
- Queiruga, G., Revello, M., Maggiolo, J., Salveraglio, C., Morales, A. Yodurias en la población del Uruguay: Premio Metec – Supac, En: V Congreso Uruguayo de Patología Clínica, IMM, Montevideo, 1994.
- 4. Queiruga, G., Revello, M., Maggiolo, J., Salveraglio, C., Morales, A., Yodurias en la población del Uruguay. Patología Clínica. En: *Revista de la Asociación de Química y Farmacia del Uruguay*, (11):26-30, 1994.
- 5. Revello, M., Queiruga, G., Morales, A., Salveraglio, C., Maggiolo, J. Metabolismo del yodo en embarazadas que no ingerían sal yodada. En: *Prensa Médica Uruguaya*, 20:9-15, 1999.
- 6. Queiruga, G., Rocca, A., Salveraglio, C., Maggiolo, J. Yodurias en la población del Uruguay y su relación con la TSH Neonatal. En: *Memorias del V Congreso Latinoamericano de Errores Innatos del Metabolismo y Pesquisa Neonatal*, 8-10 Nov., San José de Costa Rica. 2005.

Importancia de la muestra

B.C. Cecilia Queijo, B.C. Paola Garlo y B.C. María Machado

Es fundamental asegurar la calidad de las muestras de sangre sobre papel de filtro para los estudios realizados en la Pesquisa Neonatal. Una muestra inaceptable o insuficiente implica una segunda muestra, lo que causa una agresión innecesaria en el recién nacido así como ansiedad en los padres. Además un potencial retraso en la detección y el tratamiento de un niño afectado, puede contribuir en la pérdida o el diagnostico tardío.⁽¹⁾

Se define como la población a estudiar a todos los niños nacidos en el territorio nacional. Dado que la mayoría de los partos son Institucionales, la pesquisa de HC se continúa realizando con muestra de sangre de cordón, ya que es una muestra segura de obtener.

Para el resto de la pesquisa se toma la muestra de sangre de talón en papel de filtro, a las 40 horas de nacido, luego de haber ingerido alimentación proteica. De esta forma se asegura que se le realiza a todo niño la toma de la muestra previa al alta. El cumplimiento es responsabilidad de la maternidad que recibe al recién nacido⁽²⁾.

Procedimiento de toma de muestra

Para la toma de muestra es importante que el bebé haya ingerido alimento que contenga proteína (leche materna, complemento con contenido proteico).

Dicha muestra debe de ser extraída luego de las 40 horas de nacido y antes de la próxima toma de alimento.

El procedimiento se describe en la Figura 4.

Figura 4
Procedimiento para la correcta toma de muestra de sangre de talón

1. El área rayada indica la zona adecuada para la punción.	
2. Solicitar a la madre que coloque al bebé en posición vertical con uno de los pies descubierto. (Mantener el pie abrigado hasta último momento)	
3. Masajear suavemente el talón para facilitar la punción. Desinfectar con alcohol el talón del bebé.	
4. Puncionar el talón con la lanceta y descartar la primera gota.	

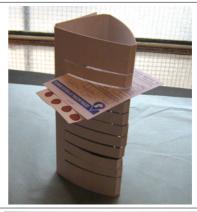
5. Presionar suavemente el talón para dejar formar la gota de sangre completamente.



6. Apoyar el papel en la punta de la gota de sangre y permitirle difundir. Asegurarse de que la gota atravesó el papel de ambos lados. Repetir el procedimiento para obtener al menos cuatro gotas.



7. Dejar secar la muestra al menos cuatro horas en los soportes adecuados, en posición horizontal, lejos de fuentes de calor.



8. Completar los sobres de envío de la muestra con los datos de la madre y de la maternidad. Enviarlos por correo al Programa.



Calidad de la muestra

Una vez recibidas las muestras en el LPN, se verifica su validez para los estudios a ser realizados. Todas las tarjetas que entren dentro del criterio "MUESTRAS NO VALIDAS", serán rechazadas y se solicitará nueva muestra al centro. Los criterios utilizados para esta clasificación se muestran en la Tabla 3.

Figura 5
Clasificación de muestras de sangre de talón

MUESTRA VALIDA		000
MUESTRAS NO VALIDAS	Sobresaturada	
	Muestra sin secar antes del envío	0000
	La muestra exhibe anillos de suero	
	Aparenta tener coágulos o capas sucesivas	800
	Muestra Insuficiente	
	Muestra diluida, desteñida o contaminada	0 0 000

Las razones por la cual una muestra puede pasar a ser no válida son varias, alguna de ellas son:

- Restos de alcohol pueden diluir la muestra y afectar indirectamente los resultados.
- Apretar o exprimir la punción puede causar hemólisis y pasaje de fluido tisular a la muestra.
- Si la muestra entra en contacto con agua, fórmulas alimenticias, soluciones antisépticas, etc. debe ser descartada y repetirse.
- No guardar la tarjeta en el sobre antes de que el papel de filtro esté completamente seco.
- Un secado insuficiente o en condiciones inadecuadas afecta el resultado de la determinación.

Tarjeta de muestra

En la tarjeta de la muestra se incluyen los datos mínimos necesarios, determinados por el SNPN, para el ingreso, control y seguimiento de cada recién nacido (Figura 6).

Es importante que se completen en forma clara todos los campos antes de realizar la extracción.

Figura 6 Tarjeta de muestra para la Pesquisa Neonatal

SISTEMA NACIONAL DE PESQUISA NEONATAL Córdon Talón Llenar abajo Cobertura Código de Maternidad Lienar abajo Código de Maternidad DATOS DEL RECIÉN NACIDO Edad gestacional Semanas Fecha de Nac. Peso al nacer Gemelar Sexo Nombre y Apellido: C.L.:	DATOS COMPLEMENTARIOS DEL RECIEN NACIDO Medicación: Otros:
Nombre y Apellido:	DATOS COMPLEMENTARIOS DE LA MADRE
IDENTIFICACIÓN DE LA MADRE	
Nombre y Apellido: C.I.:	
Domicilio: Teléfono:	Medicación recibida en los últimos 15 días:
Localidad: Departamento:	
Muestras de talón sobre papel	
Fecha de la muestra Peso actual grs. Por lavor completar al dorso	Otros:
Frente de la tarjeta	Reverso de la tarjeta

Consideraciones Importantes

- Si al bebé, estando en las condiciones indicadas al principio, se le realiza una punción venosa para otro test, se pueden descargar desde la jeringa 4 gotas en la tarjeta sin necesidad de puncionar luego el talón.
- Una vez que se descargó la sangre en el tubo para muestra no se puede usar la sangre para la pesquisa porque los anticoagulantes alteran el resultado del test.
- Hasta los 18 meses de vida la toma de muestra se hace por punción de talón, luego se realiza por punción digital con la lanceta del hemoglucotest.
- El tratamiento con ciertos fármacos pueden interferir en el análisis de las distintas enfermedades pesquisadas, por este motivo es muy importante indicar la medicación que recibieron o reciben la mamá y el bebé.

Siempre que el bebé esté en las condiciones indicadas al principio se debe hacer la toma de muestra, pero es importante tener presente las siguientes circunstancias:

- En bebes que han recibido transfusión esperar 8 días para una segunda toma de muestra.
- En bebes que han recibido corticoides, esperar 15 días luego del tratamiento para una segunda toma de muestra.
- En bebes prematuros o gemelares repetir la pesquisa a los 20 días de vida.
- En caso de enviar una segunda muestra para repetición del test se debe marcar con una raya diagonal la tarjeta, de esta forma se le dará prioridad en el laboratorio.
- Siempre que se realice una segunda toma de muestra por repetición a pedido del Laboratorio de Pesquisa es esencial que se respete el ayuno del recién nacido.

Transporte de la muestra

Las muestras son transportadas por el Correo Nacional, quien deja en el LPN diariamente las muestras remitidas por la totalidad de las maternidades del país. Las tarjetas son almacenadas en sobres especialmente identificados, de forma de asegurar la rápida entrega para su análisis (Figura 7).

Figura 7
Sobre utilizado para el transporte de muestras del SNPN

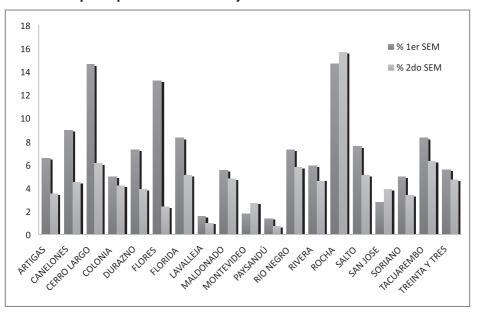


Muestras Insuficientes

Dada la ampliación del SNPN, es muy importante la calidad de la muestra recibida, tratando de llevar al mínimo las repeticiones por muestra insatisfactoria. Por este motivo se insiste en las maternidades del país la correcta toma de muestra. Se han realizado una serie de capacitaciones para la adecuada punción de talón, observándose importantes mejoras en los porcentajes de repeticiones por muestra insatisfactoria (Figura 8)

Figura 8

Comparación del porcentaje de muestras insatisfactorias por departamento en el 1º y 2º semestre del año 2009



Se evaluó el tiempo que demora en llegar al laboratorio una segunda muestra en caso que la primera fuese de mala calidad. El tiempo promedio de la misma es 11 días, demorándose el diagnóstico, y por tanto comprometiendo la instauración rápida del tratamiento.

Al evolucionar el Programa, luego de las capacitaciones realizadas, los porcentajes de repeticiones de muestras insatisfactorias han disminuido sensiblemente. Se sigue trabajando para continuar con estas disminuciones hasta obtener un valor menor a 0.5%.

Referencias bibliográficas

- 1. Hannon, H., Whitley, R., Davin, B., Fernhoff, P., Therrel, B. ... *et al.* Blood Collection on Filter paper for Newborn Screening Programs Approved Standard Fifth edition. En: *CLSI* LA4-A5, 27(20), 2007.
- 2. Therrell, B., Hannon, H., Pass, K. Guidlines for the retention. Storage, d use of residual dried blood spot samples after newborn screening analysis: statte of the council of Regional Networks for Genetic Services. En: *Biochem. Mol. Med*, 57:116-124, 1996.

HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO

Dra. B.C. Graciela Queiruga

El Hipotiroidismo es la enfermedad producida por la disminución de las Hormonas Tiroideas, ya sea por producción insuficiente o por resistencia a su acción en los tejidos diana.

De acuerdo a la localización anatómica de la falla en la producción hormonal se clasifica en

- 1. hipotiroidismo primario : por afectación de la Glándula Tiroides
- 2. secundario por afectación de la Hipófisis
- 3. terciario por afectación del Hipotálamo
- periférico por resistencia a las hormonas tiorideas en los tejidos diana.

Con relación a esto, sabemos que:

- Hipotiroidismo Congénito Primario
 - El 87,2% de los casos detectados corresponden a defectos en la glándula tiroides, llamados Disgenesia. De estos corresponden a Ectopía un 45%, agenesia 38,9% e hipoplasia 3,3%.
 - El 12,8 restante corresponde a dishormonogénesis, o sea producción defectuosa de las hormonas.
- Hipotiroidismo Transitorio, se debe a:
 - anticuerpos bloqueadores del receptor de TSH y/o tratamiento con drogas antitiroideas durante el embarazo.
 - exceso de yodo por tópicos en el parto o la cesárea o la curación del cordón umbilical con compuestos yodados.
 - déficit de yodo materno.
 - · Hipertioridismo gestacional.

- Hipotiroidismo congénito secundario y terciario (central)
 - Se caracteriza por niveles bajos de T4l con TSH baja o normal.
 - Tienen una incidencia de 1:60.000 a 1:100.000.
 - No se detectan en la pesquisa de HCP por TSH.

El Hipotiroidismo puede ser congénito o adquirido, en este caso solo hablaremos del Hipotiroidismo Congénito (HCP) Primario.

La mayoría de los recién nacidos con HC no tienen o tienen muy pocas manifestaciones clínicas por lo que se debe realizar una prueba bioquímica para detectarlo.

Inicialmente los signos son leves e inespecíficos: la T4 materna atraviesa la placenta por lo cual aún en los recién nacidos que no tienen tiroides y no forman hormonas tienen hormona T4 suficiente para que no tengan manifestaciones clínicas. Otras veces el recién nacido tiene un remanente de tejido tiroideo funcionando.

Si el niño no se trata precozmente, empiezan a aparecer signos como: succión inadecuada, ictericia prolongada, hipotermia, edema, fontanela amplia, llanto ronco, constipación, hipotonía, piel seca y áspera, mixedema y fallo del crecimiento. El diagnóstico en etapa tardía puede dejar secuelas neurológicas graves, especialmente retardo mental. (1,2,3)

Existen niños con mayor riesgo de padecer la enfermedad:

- a) aquellos recién nacidos cuyas madres padecen de patología tiroidea autoinmune, o aquellas en tratamiento con drogas antiroideas o que se realizaron estudios radiológicos con sustancias yodadas durante el embarazo.
- b) aquellos recién nacidos de pretérmino, en particular los de muy bajo peso por balance negativo de yodo.
- c) recién nacidos de zonas con déficit de yodo.

Por todo lo expuesto es que mundialmente se recomienda la pesquisa neonatal de HC y en nuestro país es obligatoria por el decreto 183/994 del 21 de setiembre de 1994. (4,5)

La muestra elegida es la sangre de cordón, dado que es una muestra obtenida sin causar ninguna molestia al niño ni a su madre.

Los departamentos del norte del Río Negro envían la muestra de sangre de cordón dejándola gotear y secar sobre un papel de filtro especial. Las maternidades del sur, más próximas a Montevideo y al Laboratorio de Pesquisa Neonatal envían suero obtenido de centrifugar la sangre de cordón. Este suero es enviado refrigerado y conservadoras apropiadas.

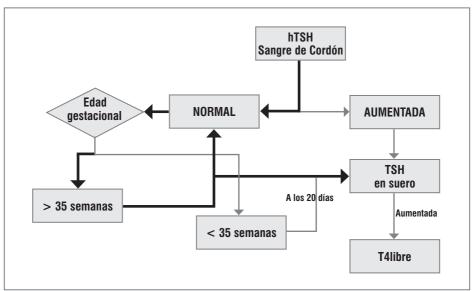
Si por algún motivo no se obtuvo la sangre de cordón, se deben esperar 40hs para obtener la muestra de sangre de talón, ya que el niño normalmente presenta una elevación de su TSH debido al frío y esta se normaliza alrededor de las 40hs. de nacido.

El punto de corte es el valor a partir del cual el resultado de la TSH puede ser indicativo de que el niño presenta un HC. Estos son diferentes si se procesó suero de cordón, sangre entera de cordón en papel de filtro o la muestra de talón en papel de filtro a las 40hs de vida.

Todo niño que presente un valor de TSH por encima del punto de corte deberá ser citado para repetir el estudio de acuerdo al algoritmo que presentamos. (4,5) Ver los 2 algoritmos de citación (Figura 9 y 10).

Figura 9

Algoritmo de citación por los resultados de TSH y edad gestacional



A partir de la ampliación de la pesquisa a otras enfermedades, decreto del 5/11/2007, se tiene muestra de cordón y de talón del mismo niño, por lo que con el nuevo algoritmo estamos evitando citar innecesariamente a los niños cuyos valores se encuentras entre 25 y 50 UI/ml para suero obtenido de sangre de cordón y entre 15 y 25 UI/ml para aquellos resultados en sangre entera de cordón sobre papel.

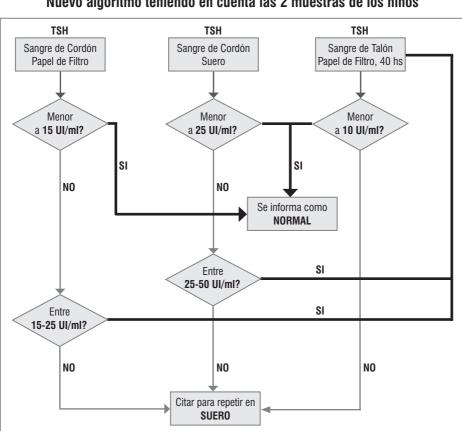


Figura 10

Nuevo algoritmo teniendo en cuenta las 2 muestras de los niños

Un resultado de la pesquisa por encima del valor de corte, requiere una segunda muestra en suero. Los resultados esperados en un caso positivo serán niveles elevados de TSH y niveles normales o bajos de T4 libre (T4I).

Resultados de la Pesquisa de HC

En 20 años de pesquisa y 16 años del decreto de obligatoriedad se han estudiado 805.460 niños, se han detectado 403 con HCP. La incidencia de la enfermedad en nuestro país es de 1:1998.

Los primeros niños detectados han culminado la enseñanza secundaria con excelentes calificaciones.

Captación y Seguimiento del recién nacido

Recién nacido pretérmino

Es necesario evaluar la función tiroidea de los pre términos en las primeras semanas de vida. Se pone como pauta la repetición a los 20 días, pero si es posible conviene evaluarlo semanalmente.

La inmadurez hipofisiaria no permite un nivel adecuado de TSH, por este motivo el HC en un prematuro puede pasar desapercibido, dando un nivel bajo de TSH interpretado como normal. Se debe repetir a los 20 días y si es necesario también realizar T4I.

Captación y seguimiento del recién nacido positivo

Frente a un posible positivo se debe citar al niño, haciendo la conexión con el pediatra tratante. El resultado de la 2da muestra debe estar en un plazo no mayor a los 15 días ya que el inicio del tratamiento en este plazo permite asegurar un niño con desarrollo ponderal e intelectual normal. (6.7)

Diagnóstico etiológico.

Confirmado el HC ningún estudio etiológico cambia la conducta terapéutica, por lo cual no es imprescindible realizarlos al nacimiento. De efectuarse el centellograma tiroideo inmediatamente, hacerlo antes de comenzar el tratamiento. Si no es posible, es aconsejable comenzar lo antes posible el tratamiento y realizar a los 3 años la suspensión de la medicación para realizar el estudio.

Tratamiento

Se utiliza levotiroxina sódica por vía oral.

La dosis debe ser individualizada, de acuerdo a la edad y peso del niño y de acuerdo a los resultados de los controles hormonales.

Al nacimiento, la dosis inicial es de 10-15 mcg/kg/día y va disminuyendo al aumentar la edad hasta 2-3 mcg/Kg/día a los 12 años. Se ajustará de acuerdo a los controles de TSH y T4I.

La dosis debe ser disuelta en agua o leche y administrarse con cuchara y no en biberón. No mezclarse con fórmulas de soja o que contengan hierro.

No se debe suspender por enfermedades intercurrentes ni por administración de otros medicamentos.

Se debe lograr lo antes posible la normalización de la T4I en el límite superior de lo normal del rango de referencia. Luego del 1er año, mantenerla en la mitad superior del rango normal.

No exceder la dosis necesaria, ya que los valores persistentemente elevados de T4I pueden tener efectos adversos, acelerar la edad ósea, con craneosinostosis precoz, lo cual lleva a trastornos de carácter y de la atención.

La TSH se debe mantener entre 0,5 y 2,0 mUI/mL en los 3 primeros años de vida como indicador de tratamiento adecuado. (8)

Es importante recordar a los padres que:

- El HC es una enfermedad crónica.
- El tratamiento no se debe suspender bajo ninguna circunstancia
- Se debe administrar la dosis indicada.
- Pueden presentarse secuelas en caso de tratamiento inadecuado

Se sugiere que la siguiente frecuencia de controles de TSH y T4l:

- A las 2-4 semanas de iniciado el tratamiento
- Cada 1-2 meses durante el 1er año de vida
- Cada 2-3 meses entre el 1ro y el 3er año de vida
- Cada 6-12 meses después de los 3 años
- Siempre que hay cambio de dosis controlar a las 2-4 semanas

Un punto importante es la evaluación del desarrollo neuropsíquico. El psicólogo interviene desde las primeras etapas:

- El test de Bayley es el utilizado en estas primeras etapas repitiéndose cada 6 meses o antes si se apreciaran detenciones en el desarrollo.
- Entre los 4 y los 6 años test de Bender y WPPSI una vez al año.
- Entre los 6 y los 17 años, WISC III una vez al año.

El rol del psicólogo en el equipo multidisciplinario se orienta, a su vez, a reforzar la adherencia al tratamiento, a veces resistido por el niño o por sus padres.⁽⁶⁾

Referencia bibliográficas

- 1. Gurian, E.A., Kinnamon, D.D., Henry, J.J., Waisbren, S.E. Expanded newborn screening for biochemical disorders: the effect of a false-positive result. En: *Pediatrics*, 117(6):1915-1921, 2006.
- American Academics of Pediatrics. Newborn Screening for Congenital Hypotiroidism: Recommended Guidelines. En: *Pediatrics*, 80(5):745-749, 1987.
- 3. Delange, F. ... *et al.* Transit hypotiroidism in the newborn infant. En: *J. Pediatrics*, 92(6):914-916, 1978.
- Queiruga, G., Machado, M., Demczylo, V. Estimación de valores de TSH en sangre de cordón en nacidos en el Sanatorio Canzani, BPS. En: II Congreso de Patología Clínica, Montevideo. 1990.
- Queiruga, G. Detección Sistemática de Hipotiroidismo Congénito a todos los recién nacidos de Uruguay. En: Revista de la Asociación de Química y Farmacia del Uruguay. (11):7-11, 1994.
- 6. Aznarez, A., Belzarena, C.,Beriao, G., Delfino, A., Hornblas, N., Lang, R., Queiruga, G. Propuesta de pautas sobre diagnóstico, tratamiento y seguimiento del HC en Uruguay. Publicación sobre 1er Congreso, Clínica de Endocrinología y Metabolismo Hospital de Clínicas, Centro de Medicina Nuclear, Hospital de Clínicas, Gerencia de Salud del BPS, Montevideo, 2004.
- LaFranchi, S., Austin, J. How should we be treating children with congenital hypothyroidism? En: *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 20(5):559–578, 2007.
- 8. Rose Susan, R., Brown, R. Uptodate of Newborn Screening and Therapy for Congenital Hypotiroidism. En: *Pediatrics*, 117(6):2290-2303, 2006.

Fenilcetonuria

Dra. Gabriela Parallada M.Sc.

Las enfermedades neuropsicológicas afectan a 52 millones de individuos. De acuerdo a datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS)" 23% de las mismas corresponde a Retardo Mental.(1,2)

Entre las causas de Retardo Mental algunas son prevenibles o factibles de ser tratadas efectivamente, como el Hipotiroidismo Congénito y la Fenilcetonuria (PKU), a través de la sustitución hormonal en el primer caso, o del tratamiento nutricional en el segundo. Un diagnóstico oportuno y un tratamiento adecuado, permitirán un normal crecimiento y desarrollo de los niños portadores de PKU. Se evitará por lo tanto, la carga social y el desgaste del entorno familiar que indudablemente resultan de la convivencia con un individuo con retardo mental. (3,4,5,6,7,8)

La Fenilcetonuria afecta aproximadamente a 1/10.000 recién nacidos vivos. Existe variabilidad étnica y racial, presentando una incidencia mayor en poblaciones blancas como Irlanda, Escocia y norte de Alemania (1:6.000) y siendo rara en la población negra (1:60.000 recién nacidos vivos). (1:9,1,6,7,10)

Alguno de los países que realizan la pesquisa y tiene registro de incidencia, reporta distinta incidencia tal como se presenta en el Tabla 2.

Tabla 2 Incidencia Mundial de PKU

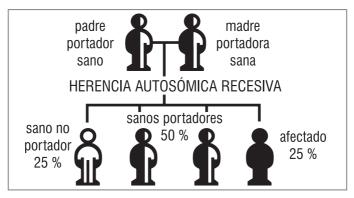
EE.UU	1:13.000
TURQUÍA	1:6.000
IRLANDA	1:9.500
CHILE	1:14.000
ARGENTINA	1:12.500

¹ Dato aportado en entrevista personal con la Doctora Erna Raimann.

^{*} Dra. Erna Raiman: Sistema de Pesquisa Neonatal- INTA; Chile

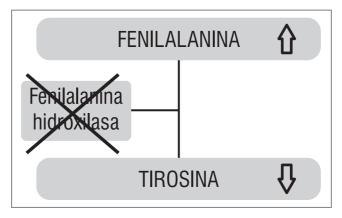
La Fenilcetonuria está determinada por deficiencia en la actividad de la enzima hepática Fenilalanina Hidroxilasa (PAH). La deficiencia de esta enzima está condicionada genéticamente, siendo su mecanismo de herencia autosómico y recesivo. (Figura 11) (11,1,10)

Figura 11
Herencia Autosómica Recesiva



La fenilalanina (Phe) es uno de los 20 aminoácidos esenciales o indispensables, es decir, aquellos cuyas cadenas carbonadas no pueden ser sintetizadas en el organismo humano. La Phe por acción de la enzima hepática, se metaboliza transformándose en tirosina (Tyr). De esta forma, al no ser posible esa reacción metabólica se acumula el sustrato, la fenilalanina y hay carencia del producto, la tirosina. (1,10,12) (Figura 12)

Figura 12 Metabolismo de la Fenilalanina



Clasificación y Aspectos Clínicos

Las hiperfenilalaninemias (HFA) se deben en el 98% de los casos a mutaciones, en el gen codificador de la enzima (L-fenilalanina hidroxilasa) y 1 a 2% a mutaciones para la codificación de otras enzimas de la vía metabólica de la fenilalanina.(3,1,5,6,13)

Todas las PKU cursan con hiperfenilalaninemias, pero no todas las hiperfenilalaninemias son PKU y este punto es muy importante conocerlo y reconocerlo al momento de realizar el tratamiento y las indicaciones nutricionales. Las HFA se clasifican en los siguientes tipos:(13,10,8,12)

1. **Fenilcetonuria clásica** conocida como PKU cuando la actividad enzimática residual es menor al 1% de lo normal y el tratamiento es la restricción dietética de Phe.

A su vez, dentro de la forma clásica hay distintos grados de severidad del cuadro, lo que tendrá consecuencias en cuanto al tratamiento que deberá indicarse.

Desde el punto de vista clínico, ya sea en los controles durante el embarazo como en los primeros meses del recién nacido hasta alrededor de los 6 meses de edad, no se presentan síntomas que permitan sospechar enfermedad en el niño. Posteriormente, se instalan en forma progresiva un retraso psicomotor y un retraso del desarrollo intelectual. Si los niveles de Phe son muy elevados pueden aparecer eczema y olor en sudor y orina, definido como "olor a ratón".

A los 2 o 3 años se hace evidente el retraso en el desarrollo madurativo, con o sin convulsiones, hiperactividad, auto y heteroagresividad y conductas autistas. (11,3,1,4,5,10,12)

2. Hiperfenilalaninemia benigna: el niño presenta suficiente actividad enzimática residual, de manera que no requiere de una dieta restrictiva en Phe, salvo en pacientes que se encuentran en el límite aconsejado como normal para la fenilalanina en plasma.

Desde el punto de vista clínico son niños totalmente asintomáticos, con desarrollo intelectual normal.

 Hiperfenilalaninemia transitoria: existe una forma transitoria neonatal como consecuencia de un retraso en la maduración hepática. Puede ser secundaria a prematuridad, utilización de drogas como algún antibiótico o por patología renal. Estos casos no presentan retardo mental ni requieren tratamiento nutricional.

Fenilcetonuria y mecanismo de retardo mental

El niño con PKU nace totalmente normal, siendo el deterioro neurológico e intelectual, como se mencionó anteriormente, progresivo durante los primeros meses y hasta los primeros años de vida. (3,1,5,14,15,2)

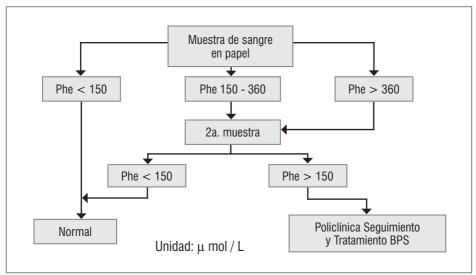
Por un lado la Phe acumulada produce efectos tóxicos sobre el Sistema Nervioso Central y por otro lado, la tirosina, aminoácido derivado del metabolismo de la Phe, es precursor de neurotransmisores (sustancias químicas que trasmiten información entre las neuronas). (3,1,14,15)

Diagnóstico

En los pacientes sintomáticos, la concentración de Phe en sangre es mayor a 360 umol/l, con una relación Fenilalanina/Tirosina mayor a 3.

Los diagnósticos de HFA realizados a partir de la PNN se realizan según el algoritmo que se muestra en la Figura 13.^(6,7,8)

Figura 13
Algoritmo diagnóstico de hiperfenilalaninemia



En caso de confirmarse la enfermedad, serán avisados los padres y el centro de salud y/o pediatra de referencia y se citará a la familia a consulta con el Equipo Multidisciplinario de Tratamiento y Seguimiento de Errores Congénitos del Metabolismo del Sistema Nacional de Pesquisa Neonatal. Este equipo, que se encuentra en el DEMEQUI, está conformado por técnicos especializados.

El equipo será el encargado de informar a la familia, explicar las características de la enfermedad y, en coordinación con el pediatra tratante realizará controles periódicos del niño. Dichos controles consistirán en evaluación clínica del niño, toma de muestras de sangre y en base a las mismas, planificación del tratamiento. (11,3,6)

Bases Teóricas del Tratamiento

La terapia nutricional es la única terapia segura a la luz de los conocimientos actuales.

La dieta debe planificarse de manera de mantener los niveles plasmáticos de Phe dentro de niveles seguros, que, según el protocolo para Uruguay se consideran valores deseables aquellos menores a 360 µmol/l hasta el año de vida. (11,16,10,12)

Dado que la Phe es un AA y que está presente en las proteínas, rápidamente con una alimentación normal, se supera el nivel deseable. La base del tratamiento es, por tanto, la disminución de las proteínas naturales de la alimentación del niño desde los primeros días de vida. (11,16,10)

El tratamiento nutricional es efectivo, para la prevención del daño neurológico, si se inicia antes del mes de vida. En todos los casos el tratamiento debe mantenerse durante toda la vida. (9,1,6,10,17,18) Debe iniciarse una vez confirmado el diagnóstico y consistirá en alimentación con leche materna o maternizada (si existiera algún impedimento para la lactancia materna) y sustituto lácteo libre de Phe. (11,16,10) El Sistema Nacional de Pesquisa Neonatal asegura el suministro de estas formulas especiales libres de Phe.

Debe asegurarse el suministro de tirosina, ya que en estos pacientes se convierte en un aminoácido esencial al estar afectada su vía metabólica.

Deberán evitarse por lo tanto: carnes rojas y blancas, leche y sus derivados, huevos, edulcorantes en base a aspartamo; y limitarse: leguminosas, frutos secos y farináceos. (11,16,10)

Por otro lado, la propia Phe –aminoácido esencial- es indispensable para el adecuado crecimiento del niño, debiéndose asegurar un aporte suficiente

para cada niño individualmente, de acuerdo a la actividad enzimática residual estimada en base a los niveles de fenilalaninemia. (6,12)

La intercurrencia de enfermedades (fiebre, infecciones, alergias) aumenta los niveles de Phe, de manera que, en estos períodos, se debe ser aún más rígido en la restricción de la alimentación. (6,10,12)

Una mención especial merece la lactancia materna. Recientemente se ha demostrado que el amamantamiento es adecuado para los pacientes PKU, ya que el contenido de Phe de la leche materna es significativamente menor al de la leche de vaca. Se ha demostrado que los niños que recibieron desde el nacimiento leche materna desarrollan un mejor coeficiente intelectual que los niños alimentados con fórmulas para lactantes. A su vez cabe destacar todas las ventajas sobre la madre y el niño de la lactancia materna, especialmente la mejora del vínculo madre-hijo en este tipo de pacientes. (11,16,14,15,2)

En cuanto a la alimentación complementaria, a los 6 meses de vida se debe seguir el mismo esquema en cuanto a edad y ritmo de introducción de los alimentos que en cualquier niño, de acuerdo a pautas del Ministerio de Salud Pública (MSP). Se deberá, sin embargo, como se mencionó anteriormente seleccionar los alimentos de acuerdo a su mayor o menor contenido en proteínas y para ello se emplea, esquemáticamente, la imagen del semáforo. (11,16,6) (Figura 14)

Figura 14
Alimentos Prohibidos (rojo); alimentos limitados (amarillo); alimentos libres (verde)



Carne, Huevo, Lácteos, Leguminosas, Aspartamo, Frutos Secos, Cebada, Avena, Productos Panificados

Arroz, Fideos, Papa, Arvejas, Choclo, Espinaca, Brócoli, Banana, Maracuyá, Coco, Gelatina, Cerealitos

Frutas Frescas, Verduras Frescas, Almidón de Trigo / Maiz, Margarina, Café, Té, Yerba Mate, Azúcar, Miel, Aceite, Vinagre, Gaseosas, Mermeladas

Hiperfenilalaninemia y embarazo:

En las mujeres con hiperfenilalaninemia que se embarazan, deben mantenerse niveles de Phe <120 μmol/l con el fin de evitar el daño del feto. La Phe atraviesa la placenta concentrándose hasta 8 - 10 veces en el feto con respecto al valor de la madre. Por lo que 3 meses antes de la concepción debe corregirse la alimentación y lograrse un estricto control metabólico, asegurando niveles adecuados de Phe fundamentalmente en las primeras 8 - 12 semanas de gestación, dado que es el período de desarrollo neurológico. Para ello, es fundamental la planificación del embarazo en toda mujer hiperfenilalaninemica y su estricto control.^(6,10,17,18)

Referencias bibliográficas

- 1. Cornejo, V. Tesis: Diagnóstico Precoz de Fenilcetonuria y Prevención de Retardo Mental. En: *INTA-Universidad de Chile*, 1986.
- 2. Albrecht, J., Garbade, S., Burgard, P. Neuropsychological speed tests and blood phenylalanine levels in patients with phenylketonuria: A meta-analysis. En: *Neurosci Biobehav Rev.*, 33(3):414-421, mar. 2009.
- Cornejo, V., Flores, A., Raimann, E., Cabello, J., Valiente, A., Colombo, M. Evolución Clínica de Niños con Niveles Plasmáticos de Fenilalanina entre 2.1 Y 6.0 mg/dl en el Período Neonatal. En: *Rev. chil. Nutr*, 34(3), 2007.
- 4. Montenegro, H., Desarrollo psicológico y social. En: *Pediatría*, 2:1334-1344.
- González, I. Importancia del conocimiento de la enfermedad Fenilcetonuria y su tratamiento, en los pacientes y su familia. En: Las tesinas de Belgrano. Licenciatura en Nutrición. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Belgrano, Argentina, 151, 2005.
- Martínez-Pardo, M., Bélanger-Quintana, A., García Muñoz, M.J., Desviat, L., Pérez, B., Ugarte, M. Protocolo de Diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las hiperfenilalaninemias. Unidad de Enfermedades Metabólicas. Servicio de Pediatría. Madrid, Hospital Ramón y Cajal, 2008.
- National Institutes of Health Consensus Development Panel, Phenylketonuria: Screening and Management, October 16-18, 2000, En: *Pediat*rics, 108(4):972-982, 2001.
- Colombo, M., Troncoso, L., Raimann, E., Perales, C., Barros, T., Cornejo
 Diagnóstico de fenilquetonuria en Chile. En: Rev. Chil. Pediatr. 59(4): 235-239, 1988.

- Queiruga, G., MPS, BPS, Correo Uruguayo, CHOLA. Avances en la implementación del Sistema Nacional de Pesquisa Neonatal, En: 1º Taller Nacional, 2008.
- 10. Colombo, M., Cornejo, V., Raimann, E. Errores Innatos del Metabolismo. 2ª. ed., Santiago, Editorial Universitaria, 2003.
- 11. Ruiz Pons, M., Sánchez-Valverde Visus, F., Dalmau Serra, J. Tratamiento Nutricional de los Errores Innatos del Metabolismo. Madrid, Ergon, 2004.
- Waisbren, S., Noel, K., Fahbach, K., Cella, C., Frame, D., Dorenbaum, A., Levy, H. Phenylalanine blood levels and clinical outcomes in phenylketonuria: A systematic literature review and meta-analysis. En: *Molecular Genetics and Metabolism*, 92(1-2):63-70, Sep-Oct 2007.
- Ramírez-Farías, C., Pérez-Andrade, M., Ibarra-González, I., Vela-Ameiva, M. Controversias en la clasificación de las hiperfenilalaninemias: Propuesta de Unificación. En: Acta Pediátr Mex, 28(6):261-269, 2007.
- Pérez-Dueñas, B., Pujol, J., Soriano-Mas, C., Ortiz, H., Artuch, R., Vilaseca, M.A., Campistol, J. Global and regional volume changes in the brains of patients with phenylketonuria. En: *Neurology* 66:1074-1078, April 2006.
- 15. Kono, K., Okano, Y., Nakayama, K., Hase, Y., Minamikawa, S., Wzawa N., Yokote, H., Inoue, Y. Diffusion-wighted MR Imaging in Patientes with Phenylketonuria: Relationship between Serum Phenylalanine Levels and ADC Values in Cerebral White Matter. En: *Radiology*, 236:630-636, 2005.
- Chiesa, A., Fraga, C., Leselman, A., Pardo, M. L. Guía Práctica para la Alimentación de Niños Fenilcetonúricos. En: Arch. Argent. Pediatr, 99(2):184, 2001.
- 17. Hanley, W. B. Adult Phenylketonuria. En: *The American Journal of Medicine*, 117:590-595, October 2004.
- 18. Van Spronsen, F. J., Burgard, P. The truth of treating with phenylketonuria after childhood: The need for a new guideline. En: *J Inherit Metab Dis*, 31(6): 673-679, 2008.

Hiperplasia suprarrenal congénita

B.C. Paola Garlo

La Hiperplasia Suprarrenal Congénita (HSC) es una alteración endocrinológica heredada en forma autonómica recesiva, ocasionada por un defecto en alguna de las enzimas que intervienen en la conversión de colesterol en cortisol.

El cortisol es sintetizado a partir del colesterol en la corteza adrenal en 5 conversiones enzimáticas sucesivas.⁽¹⁾

La síntesis deficiente de cortisol en la HSC puede deberse a mutaciones en las enzimas de la síntesis de esteroides. Más del 90% de los casos se deben a deficiencia de la actividad de la enzima 21- hidroxilasa, que se requiere para convertir la 17- hidroxi- progesterona en 11- desoxicortisol. A causa de este bloqueo enzimático el principal metabolito que se acumula es la 17-hidroxi-progesterona, razón por la cual se utiliza su dosificación en los programas de pesquisa neonatal.⁽²⁾

En pacientes con deficiencia de 21- hidroxilasa la escasa síntesis de cortisol lleva a la estimulación crónica de la corteza adrenal por la corticotropina con la consecuente sobreproducción de los precursores del cortisol.

Algunos de estos precursores entran en la ruta biosintética de los andrógenos, causando signos y síntomas de androgenización excesiva (genitalia ambigua en niñas y crecimiento somático precoz con aceleración de la madurez ósea en ambos sexos).

La enfermedad se manifiesta con un amplio espectro de fenotipos clínicos, que tradicionalmente se clasifican:

- 1) Forma clásica, severa.
 - a) Perdedor de sal, con déficit en la síntesis de cortisol y de aldoste-
 - b) No perdedor de sal, con biosíntesis de aldosterona (tipo virilizante simple)
- 2) Forma no clásica, moderada o de manifestación tardía.

El 75 % de los pacientes con deficiencia clásica de 21-hidroxilasa presentan severas dificultades en la hidroxilación de progesterona y no pueden sintetizar adecuadamente aldosterona, por lo que presentan la forma perdedora de sal.

Es una insuficiencia suprarrenal primaria, por lo que es una enfermedad grave donde puede existir riesgo de vida.

Se acumulan precursores como progesterona y 17-hidroxi-progesterona, que pueden actuar como antagonistas de los mineralocorticoides, exacerbando los efectos de la deficiencia de aldosterona.

La excreción renal de sodio en pacientes no tratados es excesiva y puede resultar en hipovolemia e hiper reninemia. Estos pacientes no pueden secretar eficientemente potasio lo que puede dar lugar a hiperkalemia.

Los individuos con la forma perdedora de sal pueden parecer normales al nacimiento pero en el primer mes de vida pueden desarrollar una crisis salina que puede ser fatal si no son tratados adecuadamente. Se puede detectar paraclínicamente antes de los primeros signos clínicos, con el ionograma que evidencia la hiperkalemia e hiponatremia, y luego con signos de deshidratación e inadecuado aumento ponderal. En general, la presentación clínica es muy amplia. Se puede presentar disminución de peso, vómitos, diarrea, depresión neurosíquica, apnea, deshidratación, shock y elementos que se confunden con los de un cuadro séptico.

Las niñas con deficiencia clásica de 21-hidroxilasa están expuestas, desde la séptima semana de gestación, a niveles elevados de andrógenos. Estas niñas exhiben distintos grados de virilización, con presentación de genitales ambiguos, con aumento del tamaño del clítoris y labios mayores fusionados.

En los varones afectados no se observan alteraciones en los genitales externos, por lo que no hay signos que alerten de la presencia de la enfermedad, siendo esto potencialmente más riesgoso para los afectados del sexo masculino.

En ambos sexos puede existir aceleramiento del crecimiento óseo, pubertad precoz y corta estatura.

Los pacientes con deficiencia de 21-hidroxilasa no clásica producen cantidades normales de cortisol y aldosterona a expensas de una mayor producción de precursores de hormonas sexuales.

El hirsutismo es el signo más común en mujeres sintomáticas, seguido de oligomenorrea y acné. Puede verse disminuida la fertilidad tanto en mujeres como en hombres.^(1,2)

Epidemiología

Datos obtenidos de 6.5 millones de recién nacidos pesquisados en 13 países indican una incidencia global de 1 en 15.000 para la forma clásica, pero esto varía según la etnia y la zona geográfica. De los casos reportados 67% corresponden a la forma perdedora de sal y 33% para la forma no perdedora.

La frecuencia de la condición de portador de la HAC clásica es de 1 en 60 individuos. (3)

Pesquisa de la HSC

La HSC es una patología que cumple con los requisitos para formar parte de un programa de pesquisa neonatal. Es una enfermedad potencialmente fatal, de alta incidencia y cuyo temprano diagnóstico y tratamiento disminuye su alto índice de morbi-mortalidad.

Desde junio del 2007 se realiza la pesquisa de la HSC por deficiencia de la enzima 21-hidroxilasa en el LPN, en el marco del Sistema Nacional de Pesquisa Neonatal.

Se cuantifica la hormona 17-hidroxi-progesterona presente en muestra de sangre entera recogida sobre papel de filtro, obtenida por punción de talón, de recién nacidos con más de 40 horas de vida. La dosificación de la hormona se realiza con un enzimoinmunoensayo competitivo.

Todo resultado positivo en la pesquisa debe ser confirmado mediante estudios complementarios en suero. En este punto el resultado es notificado a los padres y al centro de salud donde el niño es atendido para que lo controle el médico pediatra y lo derive a un especialista endocrinólogo.

Los estudios confirmatorios empiezan en primer lugar con la dosificación de la hormona 17-hidroxi-progesterona en suero. Luego debe solicitarse estudios de cortisol en sangre, androstenediona, actividad de la renina plasmática, el nivel de aldosterona plasmática y cariotipo. También es importante para evaluar el estado inmediato del paciente solicitar ionograma y glicemia.

El test de estimulación con ACTH, donde se comparan los niveles séricos de 17-hidroxi-progesterona previos a la aplicación intravenosa de un bolo de ACTH y 60 minutos después, permite evaluar si el paciente es portador o presenta una forma clásica o no clásica de HSC. Esta clasificación se logra comparando los valores obtenidos con normogramas establecidos en la bibliografía.

Desde junio de 2007 al 31 de mayo de 2010 se analizaron las muestras de 115.947 bebes, con 17 casos confirmados de HSC. Esto indica una incidencia en dicho período de 1:6820.

La pesquisa previene graves episodios de pérdida salina, evita errores en la asignación de sexo, permite el diagnóstico de los varones afectados y posibilita un tratamiento temprano.⁽⁴⁾

Tratamiento

El tratamiento se basa en la administración de sustitutos hormonales, gluco y mineralocorticoides, que cumplen la función de las hormonas faltantes.

Los niños que presentan la forma perdedora de sal requieren además de mineralocorticoides el aporte controlado de cloruro de sodio, ya que la leche materna y las fórmulas neonatales no contienen las cantidades necesarias de sal para compensar su pérdida.

La eficacia del tratamiento se controla midiendo los niveles de 17-hidroxiprogesterona, androstenediona, actividad de renina plasmática y controles radiológicos que evalúan el crecimiento óseo.

El objetivo del tratamiento es lograr que el organismo sea capaz de mantener un balance adecuado de sales y agua, para alcanzar niveles adecuados de crecimiento, maduración sexual y fertilidad en la vida adulta.⁽¹⁾

Referencias bibliográficas

- 1. White, P.C. Congenital adrenal hyperplasias. En: *Best Practice & Research Clinical Endocrinology and Metabolism*, 15(1):17-41, 2001.
- 2. Speiser, P.W., White, P.C. Congenital Adrenal Hyperplasia. En: *N Engl J Med*, 349:776-88, 2003.
- 3. Merke, D.P., Bornstein, S.R. Congenital adrenal hyperplasia. En: *The Lancet*, 365:2125-2136, 2005.
- White, P.C., Speiser, P.W. Congenital Adrenal Hyperplasia due to 21-Hydroxylase Deficiency. En: *Endocrine Reviews*. 21(3):245-291, 2000.

Programa piloto: Pesquisa por espectrometría de masa

Dra. Aída Lemes y B.C. Cecilia Queijo

Introducción

Para hablar de las enfermedades detectables o pesquisables por espectrometría de masa en tándem (MS/MS), debemos primero definir el concepto de Error Congénito del Metabolismo (ECM). Dicho concepto fue introducido por Archibal Garrod a principios del siglo pasado como conclusión de sus estudios sobre 4 enfermedades genéticas que no producen compromiso primario del sistema nervioso central.⁽¹⁾ Los ECM son un conjunto de enfermedades causadas por mutaciones genéticas que llevan a que se produzca una proteína anormal o no se produzca dicha proteína. La falta de función de la misma, tiene como consecuencia que se acumulen sustancias en el organismo lo cual lleva a los síntomas de los ECM.

Si bien la pesquisa para ECM comenzó a principios de los años 50, cuando se inició el estudio de la fenilcetonuria, a lo largo de las últimas décadas se han producidos importantes cambios con relación a este tema. Uno de estos cambios ha sido la rápida expansión de las diferentes tecnologías que permiten pesquisar un gran número de enfermedades a partir de una única muestra de sangre. (2-4)

La introducción de la MS/MS en la pesquisa neonatal ha mejorado ampliamente la detección de los perfiles metabólicos usando un único análisis con una muestra de pequeño volumen. De esta manera, se pueden pesquisar más de 30 patologías asociadas al metabolismo de aminoácidos, ácidos orgánicos y la β-oxidación de los ácidos grasos.

Esta técnica es atractiva debido a su sensibilidad para identificar compuestos en baja concentración, su capacidad para cuantificar resultados en relación a estándares internos, su alto rendimiento y precisión y la posibilidad de medir simultáneamente múltiples especies iónicas.

El MS/MS es una tecnología que se utiliza actualmente en la pesquisa neonatal de los errores congénitos del metabolismo, y ha demostrado ser una herramienta muy versátil, convirtiéndose en la metodología de elección para esta aplicación a nivel mundial.^(5,6)

Espectrometría de masas en tándem: principios básicos

De forma genérica, la espectrometría de masas en tándem puede definirse como una técnica de química analítica que se utiliza para identificar compuestos desconocidos, cuantificar sustancias conocidas y clarificar las estructuras y propiedades físicas de los iones. El espectrómetro de masas separa y cuantifica iones basándose en la razón peso molecular/carga (m/z), mide los pesos electrónicamente y presenta los resultados en forma de espectro, que es un gráfico en el que aparece cada molécula de forma específica según su peso y su concentración, en términos generales, el espectrómetro de masas es una "balanza molecular", pesa moléculas.

Un espectrómetro de masas está constituido por cuatro estructuras principales: una fuente de ionización, un analizador, un detector de electrones y un sistema informático acoplado al detector (Figura 15).

Inyección de la muestra

Derivatización de la muestra

Elusión de muestra del papel de filtro

Detector

Electrospray

Q1

Celda de colisión (q2)

Análisis de datos

Figura 15
Ilustración del análisis de las muestras de sangre en papel de filtro

Q1 es el primer analizador de mas; q2 es la celda de colisión; Q3 es el último analizador de masa, donde los productos de la fragmentación son separados. Esquema adaptado Ref. 6

La ionización es una etapa clave, ya que sólo las moléculas ionizadas pueden ser identificadas por el espectrómetro. Este proceso consiste en la aplicación de una carga a las moléculas de interés, permitiendo a los iones entrar en una fase gaseosa, condición necesaria para su análisis por MS/MS.

El uso de dos espectrómetros de masa en tándem (MS/MS) permite el control de la formación de iones y fragmentos moleculares. El equipo mide la masa de las moléculas intactas en el primer espectrómetro (cuadrupolo, Q1), lo fragmenta en el siguiente cuadrupolo conocido como celda de colisión (q2) y luego mide estos fragmentos en el último espectrómetro (Q3), como se muestra en la Figura 15.

Los fragmentos producidos son correlacionados con las moléculas intactas medidas en el primer cuadrupolo. Este proceso permite realizar varios experimentos simultáneamente para una misma muestra, tales como ion precursor (Precursor Ion) y pérdida neutra (Neutral Loss) para acilcarnitinas y aminoácidos, respectivamente.

Este análisis permite detectar selectivamente un gran número de moléculas simultáneamente en un tiempo de aproximadamente 2 minutos por muestra.

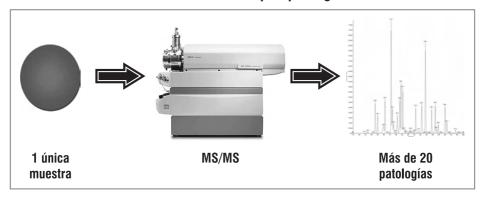
Por último, un detector capta esta información y la transmite a un sistema informático.

La utilización del MS/MS para la pesquisa neonatal de errores congénitos del metabolismo se basa principalmente en el análisis de dos clases de metabolitos, los aminoácidos y las acilcarnitinas, que tras la fragmentación producen iones característicos.

El principio del método utilizado es similar para todos los laboratorios que han puesto a punto esta técnica.

La gran ventaja del MS/MS es que permite la detección simultánea de un amplio rango de sustancias químicas relacionadas con las enfermedades metabólicas, en comparación con otros métodos. Por lo tanto, puede realizarse el estudio de más de 20 enfermedades a partir de la misma muestra de sangre de talón que se toma para el resto de las patologías pesquisadas. (Figura 16).

Figura 16
Ventaja del MS/MS para la pesquisa neonatal, una muestra de múltiples patologías



La posibilidad que brinda esta tecnología de estudiar múltiples enfermedades, introduce la duda en cuanto a las enfermedades a pesquisar. Por este motivo, la American College of Medical Genetics ha publicado una serie de recomendaciones acerca de cuáles deberían de ser las patologías a ser incluidas en un Programa de Pesquisa Neonatal, considerando una serie de condiciones que dichas enfermedades deben cumplir.⁽⁷⁾

Un aspecto importante es que la introducción del MS/MS requiere además personal calificado y entrenado en aspectos clínicos y de laboratorio para la correcta interpretación, seguimiento y evaluación de los resultados obtenidos.

Dada la sensibilidad de la metodología es muy importante disponer de protocolos estandarizados, desde la toma de muestra hasta los valores de referencias adecuados para cada metabolito.

La toma de muestra, como ya se mencionó, se debe realizar una vez cumplidas las 40 horas de vida, teniendo en cuenta que cuanto más temprana sea la obtención de la muestra, antes se podría llegar a un diagnóstico y por tanto a la administración precoz del tratamiento, mejorando así su efectividad. Es importante considerar que los niños prematuros pueden presentar falsos marcadores metabólicos indicativos de errores congénitos del metabolismo, siendo necesaria la posterior repetición luego de haber alcanzado los 20 días de vida o el 1.5 kg de peso.

Existe una gran variabilidad, tanto en los valores de referencia como en los algoritmos diagnósticos, por lo que se está trabajando en redes mundiales para llegar a una estandarización de criterios en relación a este tema. (8-11)

Pesquisa Neonatal por tándem masas

Se han desarrollado varios métodos analíticos, los cuales permiten detectar más de 50 metabolitos que llevan al diagnóstico de más de 30 desórdenes metabólicos. Muchos de ellos son los que se incluyen dentro de las recomendaciones del American College of Medical Genetics.⁽⁷⁾

El análisis de aminoácidos y acilcarnitinas por MS/MS es el método de referencia mundial para la pesquisa neonatal de desórdenes del metabolismo de aminoácidos, defectos de la beta oxidación de ácidos grasos y acidosis orgánicas. (12-15)

1. Análisis de aminoácidos por MS/MS

La estructura química de todos los aminoácidos es similar, lo que permite que su fragmentación brinde un perfil reproducible. Los aminoácidos extraídos de los discos de sangre son sometidos a una sencilla modificación química, butilación, para poder ser analizados de forma selectiva por MS/MS.

Los aminoácidos ejercen numerosas funciones en el metabolismo y muchos de los problemas relacionados con él conducen a la elevación de la concentración de los mismos en sangre.

2. Análisis de acilcarnitinas por MS/MS

La espectrometría de masas puede ser utilizada para medir carnitina libre y acilcarnitinas en el mismo extracto obtenido a partir de las muestras de sangre impregnada sobre papel utilizadas para la determinación de aminoácidos. Las posibles alteraciones de las diferentes etapas del metabolismo de las acilcarnitinas producen un incremento de las mismas, las cuales son medidas por esta tecnología.

Programa Piloto: URUGUAY

Desde Diciembre de 2008, luego de la adquisición del Espectrómetro de Masa (Applied Biosystem, API 3200) se comenzó, a partir de la misma muestra de sangre de talón que llega al Laboratorio de Pesquisa Neonatal, un Programa Piloto para la detección de ECM intermediario, a los efectos de poner a punto la metodología en nuestro laboratorio así como conocer la incidencia real que tienen estas patologías en nuestra población.

Luego de la evaluación de los controles de calidad internos y externos en los que participamos, (16) se establece una serie de posibles patologías a ser detectadas por el Programa Piloto del SNPN.

Durante el período Diciembre 2008 a Mayo 2010 se han procesado paralelamente todas las muestras para la detección de ECM intermediario. En la Tabla 3 se detallan los casos encontrados.

Tabla 3

Casos detectados en el período 2007 – 2010.

Año	Niños Estudiados	PKU	HFA	MCAD	AMM	Déficit B12	LCHAD
2007	7920	0	0				
2008*	40806	0	2	0	0	0	0
2009	47420	4	3	1	0	1	0
2010 **	19801	1	0	1	1	0	1

^{*} La determinación de Fenilalanina hasta Noviembre de 2008 inclusive se realizaba por kit fotocolorimétrico BioRad. ** hasta mayo 2010

PKU, Fenilcetonuria; HFA, Hiperfenilalaninemia no PKU; MCAD, Deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media; AMM, Acidemia metilmalónica

Para el caso de las Hiperfenilalaninemia, desde que se comenzó con la Pesquisa Neonatal en el 2007 hasta Mayo de 2010 se han procesado 115.947 muestras, dando una incidencia de 1/11.595.

El resto de los casos detectados, se calculan con un total de 67.221 muestras, que fueron analizadas por MS/MS, obteniéndose una incidencia de 1/33.611 para MCAD y para LCHAD, Déficit de B12 materna y AMM una incidencia de 1/67.221 cada una.

En este programa piloto continuamos recalculando los puntos de corte para cada analito a medida que aumentamos el número de muestras analizadas, siendo una de nuestras metas en un futuro cercano incorporar formalmente la pesquisa de EIM intermediario al SNPN.

Control de calidad

Uno de los pilares del Laboratorio de Pesquisa Neonatal es el aseguramiento de la calidad de los resultados. Esto es fundamental para conocer la capacidad del proceso analítico, así como tomar conciencia de los posibles falsos positivos o falsos negativos de la técnica.

Para ello, desde un comienzo se trabaja con los siguientes programas:

- Fundación Bioquímica Argentina
 - Programa de Evaluación Externa de la Calidad (PEEC), para el control de Fenilalanina y TSH

- D. Mathias, PhD., MD, Medizinisches Zentrallaboratorium Geesthacht (Alemania)
 - Interlaboratory Quality Assurance for Newborn Screening, para el control inicialmente de Fenilalanina y luego de la incorporación del Tándem masa de Leucina y Metionina.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC, EEUU)
 - Quality Control, controles de uso diario para la verificación de aminoácidos, acilcarnitinas, TSH, 17-OH progesterona y Tripsina Inmunoreactiva.
 - Proficiency Test, controles de calidad externos para aminoácidos, acilcarnitinas, TSH, 17-OH progesterona y Tripsina Inmunoreactiva.

Gracias a la participación de estos programas hemos logrado conocer el desempeño de nuestro proceso, ganando la confianza necesaria para la detección de las patologías definidas por el SNPN.

Además, participamos en el Regional Genetics and Newborn Screening Collaborative Group (www.region4genetics.org), grupo de EEUU dirigido por el Dr. Piero Rinaldo, para la intercomparación de puntos de corte, algoritmos para el establecimiento de diagnósticos y presentación de casos clínicos.

Enfermedades pesquisables por espectrometría de masa en tándem

Como se mencionó, el MS/MS, es capaz de detectar en la sangre del recién nacido sano, sin síntomas, sustancias aumentadas que son indicadoras de la "posibilidad" de un ECM.

Hay tres grandes grupos de ECM que pueden ser detectados mediante el estudio por MS/MS. Se trata de defectos en el metabolismo de aminoácidos, ácidos orgánicos y defectos en la oxidación mitocondrial de los ácidos grasos. De acuerdo con estudios realizados en millones de recién nacidos, se estima que uno de cada 4.000 recién nacidos sanos^(17,18) puede tener alguna de las enfermedades detectadas por esta técnica. Esto representa para nuestro país, no menos de 10 casos nuevos por años de alguna de estas enfermedades.

Respecto a la evolución natural de los tres grupos de ECM, podemos decir que los signos y síntomas pueden ser inicialmente similares, inespecíficos, si bien pueden existir elementos orientadores.

Trastornos en el metabolismo de los aminoácidos

Los aminoácidos son las partículas mínimas que componen las proteínas.

Los destinos metabólicos más importantes de los aminoácidos incluyen:

- su utilización para la síntesis proteica
- su catabolismo con excreción del nitrógeno y utilización de las cadenas carbonadas como sustratos energéticos
- su empleo como precursores de la síntesis de un gran número de compuestos nitrogenados no proteicos (bases púricas y pirimidínicas, neurotransmisores hormonas no peptídicas).

Los ECM de los aminoácidos son enfermedades cuyos síntomas surgen cuando hay un producto tóxico que se acumula por defecto en una enzima que actúa en un paso en la degradación o catabolismo de los mismos. En general, son sustancias tóxicas para el cerebro, riñones e hígado.

Los signos y síntomas para un defecto enzimático concreto en el metabolismo de los aminoácidos, depende entre otras cosas de la toxicidad específica de la sustancia acumulada, que esta acumulación sea rápida: síntomas agudos, lenta: síntomas crónicos y de la severidad del defecto enzimático. El espectro clínico es variable y va desde un retraso del desarrollo madurativo y retardo mental como en la fenilcetonuria a enfermedad hepática que puede ser grave, como el caso de la tirosinosis I.⁽¹⁹⁾

En la Tabla 4, pueden verse los ECM de los aminoácidos que podrían ser detectados mediante MS/MS.

Tabla 4

Patologías asociadas al metabolismo de los aminoácidos que podrían ser detectados por MS/MS

Aminoacidopatías
Hiperfenilalaninemia / Fenilcetonuria (PKU)
Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce (MSUD)
Tirosinemia tipo I
Tirosinemias tipo II y III.

De todas estas afecciones, el grupo de las hiperfenilalaninemias, dentro del que se encuentra la Fenilcetonuria, es el más frecuente. La fenilcetonuria es la aminoacidopatía que se detecta en forma obligatoria en nuestro país y ya fue descrita detalladamente en el capítulo correspondiente.

Desde la perspectiva terapéutica, un objetivo es descender a niveles seguros la cantidad del aminoácido anormalmente elevado, para lo cual se aplican estrategias dietéticas: limitar la ingesta del aminoácido o de los aminoácidos cuya vía metabólica está afectada, hasta un requerimiento mínimo. En términos generales, se debe "jugar" con cantidades de aminoácidos muy ajustadas por lo que las dietas son escasas en proteínas naturales y en la etapa de lactante, la alimentación estará basada en fórmulas lácteas especiales sin el o los aminoácidos que no pueden metabolizarse adecuadamente. Son dietas bajas en proteínas y muy individualizadas, no todos los pacientes con la misma enfermedad toleran la misma cantidad de proteínas. Por otro lado, el aporte proteico se va ajustando en función de la edad y la velocidad de crecimiento. El aporte calórico generalmente está aumentado en base a hidratos de carbono y de lípidos. (20,21)

Trastornos en la β-oxidación mitocondrial de ácidos grasos

Normalmente, durante períodos de ayuno prolongado o en situaciones de gran demanda energética, como cuando cursamos una infección, por ejemplo, el organismo obtiene la energía necesaria para todas las funciones de la beta oxidación mitocondrial de los ácidos grasos (β -OAG). Se consigue así, la producción de energía, mediante la fragmentación sucesiva de las moléculas de los ácidos grasos en moléculas pequeñas de dos carbonos. Por lo tanto, en situaciones de demanda energética, la β -OAG es la fuente principal de energía. (22)

Clínicamente, los defectos de la β-OAG, se van a manifestar en general, cuando hay un requerimiento energético mayor que no puede ser abastecido, por ejemplo en ayuno prolongado. Instala entonces clínica variable como expresión de hipoglicemia hipocetósica, hiperamoniemia, disfunción miocárdica, compromiso de músculo estriado, arritmia cardíaca, síndrome de Reye, debido seguramente a la toxicidad de las sustancias acumulada.

En la Tabla 5, pueden verse los ECM de los defectos de β -OAG que podrían ser detectados mediante MS/MS.

Tabla 5
Patologías asociadas al metabolismo de la β-oxidación de ácidos grasos que podrían ser detectados por MS/MS

Defectos de la la β-oxidación de ácidos grasos

Deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media (MCAD)

Deficiencia primaria de carnitina (CUD)

Deficiencia de L-3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena larga (LCHAD)

Deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga (VLCAD)

Deficiencia de carnitina palmitoil transferasa I y II (CPT I, CPT II)

Acidemia glutárica tipo II

Deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena corta (SCAD)

Deficiencia de carnitina/acilcarnitina translocasa (CACT)

El tratamiento para los defectos de la β-OAG es relativamente sencillo y tiene por objetivo, minimizar el uso de esta vía metabólica, evitando el ayuno prolongado y controlando la lipólisis, indicando una dieta rica en hidratos de carbono incluyendo, de ser necesario, los de absorción lenta y semilenta. Existen algunas indicaciones más concretas, dependiendo del defecto enzimático específico. (23)

Defectos en el metabolismo de los ácidos orgánicos

Las acidemias orgánicas (AO) constituyen un grupo de enfermedades genéticas debidas a defectos enzimáticos que afectan el catabolismo de los aminoácidos ramificados o sea leucina, isoleucina y valina. Las AO más frecuentes y clásicas son: acidemia metilmalónica (AMM), acidemia isovalerica (AI) y acidemia propiónica (AP).

Esquemáticamente, se reconocen tres formas de presentación clínica: de inicio neonatal, habitualmente muy grave, de comienzo tardío con síntomas intermitentes y una forma crónica.

La forma neonatal grave, es la más frecuente y se trata de un recién nacido normal que luego de un período libre de síntomas variable pero generalmente en las primeras dos semanas de vida comienza con rechazo del alimento, depresión de conciencia, vómitos, acidosis metabólica, deshidratación, plaquetopenia, cuadro que no responde al tratamiento sintomático.

La forma intermitente puede expresarse clínicamente a cualquier edad como ataxia, depresión de conciencia, coma, generalmente desencadenada por estado de alto requerimiento energético como puede ser un proceso infeccioso.

La forma crónica, mucho menos frecuente, se caracteriza por síntomas crónicos de la esfera neurológica como retraso madurativo, convulsiones, muchas veces asociados a síntomas digestivos como vómitos reiterados, escaso ascenso ponderal. (24)

En la Tabla 6. se detallan los defectos en el metabolismo de los ácidos orgánicos que podrían ser detectados mediante MS/MS.

Tahla 6 Patologías asociadas al metabolismo de los Ácidos orgánicos que podrían ser detectados por MS/MS

Acidemias Orgánicas

Aciduria glutárica tipo I.

Acidemia isovalérica.

Aciduria 3-hidroxi 3-metil glutárica.

Deficiencia de ß-cetotiolasa

Acidemia metilmalónica CbIA y CbIB.

Acidemia metilmalónica CbIC y CbID.

Acidemia metilmalónica (MUT).

Acidemia propiónica.

Con respecto al tratamiento, el mismo depende de la forma de presentación. En las formas agudas y graves del recién nacido, el mismo debe ser ingresado en una unidad de cuidados intensivos, corregir acidosis, mantener buena hidratación, aplicar técnicas de depuración exógena como hemodialisis, diálisis peritoneal, administración de L-carnitina y medidas más específicas dependiendo del tipo de acidemia.⁽²⁴⁾

Métodos confirmatorios

Una parte importante dentro de un Programa Nacional de Pesquisa Neonatal, es disponer de métodos confirmatorios para las afecciones pesquisadas por MS/MS.

Estos métodos además son de gran utilidad en el seguimiento del tratamiento de los pacientes detectados por el Programa Tabla 7.

Tabla 7
Métodos confirmatorios por grupo de ECM detectados por MS/MS

Grupo de ECM	Método confirmatorio
Aminoacidopatía	Cuantificación de aminoácidos por cromatografía de intercambio iónico
Defectos de la β-oxidación mitocondrial de ácidos grasos	Estudio de ácidos orgánicos por cromatografía de gases con detector de masa (GC-MS). Cuantificación de acilcarnitinas en plasma por cromatografía de alta presión (HPLC) o MS/MS.
Acidemias Orgánicas	Estudio de ácidos orgánicos urinarios por GC-MS.

Uno de los objetivos a corto plazo del SNPN es la incorporación de esta tecnología al Laboratorio de Pesquisa Neonatal: Analizador de aminoácidos y GC-MS.

Una vez adquiridos estos equipos, se deberá poner a punto las metodologías confirmatorias específicas y así llegar en un futuro cercano a incorporar el Programa Piloto por MS/MS al Programa Nacional obligatorio del SNPN.

Referencias bibliográficas

- 1. Garrod, A.E. The incidence of alkaptonuria: A study in clinical individuality. En: *The Lancet*, 2:1616-20.
- 2. Guthrie, R., Susi, A. A simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large populations of newborn infants. En: *Pediatric*, 32:338-43, 1993.
- 3. Sweetman, L. Newborn screening by tandem mass spectrometry: gaining experience. En: *Clin Chem*, 47(11):1937-1938, 2001.
- 4. Chace, D.H. Mass spectrometry in the clinical laboratory. En: *Chem Rev.*, 101(2):445-77, 2001.
- 5. Mass Spectrometry in the Clinical Laboratory: General Principles and Guidance. Approved Guideline. En: *CLSI C50-A*, 27(24), 2008.
- 6. Garg, U., Dasouki, M. Expanded new born screening of inherited metabolic disorders by tandem mass spectrometry: Clinical and laboratory aspects. En: *Clin Chem.* 39:315-332, 2006.
- 7. Watson, M., Lloyd-Puryear, M., Mann, M., Rinaldo, P., Howell, R. Newborn Screening: Toward a Uniform Screening Panel and System. En: *Genet Med*, 8(5)Supplement:12S–252S, 2006.
- 8. Dietzen, D., Rinaldo, P., Whitley, R., Rhead, W., Hannon, H., Garg, U. ... et al. National academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: Follow-Up Testing for Metabolic Disease Identified by Expanded Newborn Screening Using Tandem Mass Spectrometry Executive Summary. En: *Clin Chem*, 55(9):1-12, 2009.
- Makni, H., St Hilaire, C., Roob, L., Larouche, K., Blanquaert I. La spectrométrie de masse en tandem et le dépistage néonatal sanguin au Québec : rapport sommaire. Montreal, AETMIS 07-03, 2007.
- 10. Rashed, M.S., Rahbeeni, Z., Ozand, P.T. Application of electrospray tandem mass spectrometry to neonatal screening. En: *Semin Perinatol.* 23(2):183-193, 1999.
- 11. Cocho de Juan, J.A., Castiñeiras, D.E., Fraga, J.M. Cribado Neonatal de los Errores Congénitos del Metabolismo, p. 47-59. En: Sanjurjo, P., Baldellou A. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias, 3a. ed., 2010.
- 12. Marín Soria, J. L., Aldamiz-Echevarria, L., Castiñeiras Ramos, D.E., Dalmau Serra, J., Fernández Sánchez, A., González Lamuño, D., Juan Fita, M. J., Jiménez Jiménez, L. M., Pérez Cerdá C. Programas de cribado

- neonatal en España: Actualización y propuestas de futuro. Documento de consenso. España, Real Patronato sobre Discapacidad, 2009.
- 13. Pandor, A., Eastham, J., Beverley, C., Chilcott, J., Paisley, S. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of neonatal screening for inborn errors of metabolism using tandem mass spectrometry: a systematic review. En: *Health Technol Assess*, 8(12):iii, 1-121, 2004.
- De Jesús, V., Chace, D., Lim, T., Mei, J., Hannon, W. Comparison of amino acids and acylcarnitines assay methods used in newborn screening assays by tandem mass spectrometry. En: *Clinica Chimica Acta*, 411(9-10):684-689, 2010.
- De Jesús, V., Mei, J., Bell, C., Hannon, H. Improving and Assuring Newborn Screening Laboratory Quality Worldwide: 30-Year Experience at the Centers for Disease Control and Prevention. En: Semin Perinatol, 34:125-133, 2009.
- Centers for Disease Control and Prevention. Impact of expanded newborn screening - Unated States, 2006. En: MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 57(37):1012-1015, 2008.
- 17. Frazier, D., Millington, D., McCandless, S., Koeberl, D. ... *et al.* The tandem mass spectrometry newborn screening experience in North Caroline: 1977-2005. En: *J. Inherit Metabol Dis*, 29:76-85, 2006.
- 18. Saudubray, J.M., Desguerre, I., Sedel, F., Charpentier, C. Clinical approach to inherited metabolic diseases. En: *Inborn Metabolic Diseases. Diagnosis and Treatment*, 4th Ed., Berlin: Springer-Verlag, 2006.
- 19. Ruiz, M., Santana, C., Trujillo, R., Sánchez-Valverde, F., Dalmau, J. Aproximación al tratamiento nutricional de los errores innatos del metabolismo (II). En: *Acta Pediatr Esp*, 60:393-401, 2002.
- Research Priorities in Complementary Feeding: International Paediatric Association (IPA) and European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) Workshop. En: *Pediatrics*, 106(Suppl.):S1292-S1293, 2000.
- 21. Hale, D., Bennett, M. Fatty acid oxidation disorders: A new class of metabolic diseases. En: *J Pediatr*, 121:1-11, 1992.
- 22. Peña Quintans, L., Sanjurjo, P. Alteraciones de la Beta-oxidación y del sistema de la carnitian. En: *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias*. 3a. Ed., Madrid: Ergon, 2010.
- 23. Wendel, U., Ogier de Baulny, H. Brached-Chain Organic Acidurias/Acidemias. En: *Inborn Metabolic Diseases. Diagnosis and Treatment,* 4th, Ed. Berlin: Springer-Verlag, 2006.

Futuro del SNPN

Dra. B.C. Graciela Queiroga, Dra. Aída Lemes y B.C. Cecilia Queijo

Se aspira contar con los estudios confirmatorios necesarios en forma centralizada para todas las enfermedades pesquisadas.

Con respecto a la pesquisa neonatal para ECM existe el compromiso por parte del BPS de complementar/completar el LPN con la incorporación de un Cromatógrafo de gases acoplado a espectrómetro de masas (GC-MS) y autoanalizador de aminoácidos para los estudios confirmatorios y seguimiento de los pacientes diagnosticados.

Cumplida esta etapa, está la aspiración de incorporar efectivamente la pesquisa neonatal por MS/MS al SNPN.

A fin de conocer las anomalías moleculares para los pacientes confirmados, se aspira el desarrollo de un laboratorio de biología molecular centralizado en el BPS.

Se aspira contar con una única planta física destinada al LPN que permita la mejor organización de las áreas existentes y su ampliación progresiva para la puesta en marcha de las nuevas tecnologías a incorporar.

A su vez, se debe desarrollar e implementar un sistema informático de gestión, específico para el SNPN. Él mismo permitirá tanto la administración de recursos materiales como la consulta de resultados vía página web desde cualquier punto del país.

Lista de abreviaturas

AA Aminoácido

Al Acidemia Isovalérica
AP Acidemia Propiónica

ACTH Hormona Adeno Córticotrófica

AMM Acidemia Metilmalonica

BID Banco Interamenicano de Desarrollo bOAG Beta Oxidación de Acido Graso

CACT Deficiencia de carnitina/acilcarnitina translocasa

CDC Centro para el Estudio de Enfermedades de Atlanta, Estados Unidos

CHLAEP Comisión Honoraria de la Lucha Antituberculosa y Enfermedades Prevalentes

CIE Centro del Inmunoensayo (Cuba)
CMN Centro de Medicina Nuclear

CPT I Deficiencia de carnitina palmitoil transferasa I
CPT II Deficiencia de carnitina palmitoil transferasa II
CRCQ Club de Investigadores de Quebec, Canadá

CUD Deficiencia primaria de carnitina

DDS Dirección Departamental de Salud

DEMEQUI Departamento de Enfermedades Médico Quirúrgicas

ECM Erroes Congénitos del Metabolismo FBA Fundación Bioquímica Argentina

FQ Fibrosis Quística

G6PDH Glucosa 6 Fosfato Dehidrogenasa

GC-MS Cromatógrafo de Gases asociado a Espectrometría de Masa

HAC Hiperplasia Adrenal Congénita HC Hipotiroidismo Congénito

HCP Hipotiroidismo Congénito Primario

HFA Hiperfenilalaninemia

HPLC Cromatografía Líquida de Alta Resolución

HSC Hiperplasia suprearrenal Congénita

IAMC Instituciones de Asistencia Médica Colectiva
INTA Instituto de Nutrición y Tecnología Alimentaria

LCHAD Deficiencia de L-3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena larga

LPN Laboratorio de Pesquisa Neonatal

MD Medical Doctor

MCAD Deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media

MEIA MicroEnzimo Inmunoanálisis MS/MS Espectrometría de Masa MSP Ministerio de Salud Pública

MSUD Enfermedad de la orina con olor a Jarabe de Arece

OASIS Orden de Asistencia

OMS Organización Mundial de la Salud
ONG Organizaciones No gubernamentales

PAH Fenilalanina Hidroxilasa

PEEC Programa de Evaluación Externa de Calidad

PhD Philosophical Doctor

Phe Fenilalanina

PKU Fenilketonuria = Fenilcetonuria

PNN Pesquisa Neonatal PP Programa Piloto

PRODYTEC Programa de Detección y Tratamiento de Errores Congénitos

Q1 Cuadrupolo 1 Q2 Cuadrupolo 2 Q3 Cuadrupolo 3

RIA Radio Inmuno Análisis

SCAD Deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena corta

SNIS Sistema Nacional Integrado de Salud SNPN Sistema Nacional de Pesquisa Neonatal

T4 Tetra vodo tinoxina

TSH Hormona Tiroideo Estimulante

TYR Tirosina

UDELAR Universidad de la República

VLCAD Deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga

Anexo normativo

Decreto 430/994

HIPOTIROIDISMO

Establécese la obligatoriedad del despistaje sistemático en el reclén nacido. (*)

Ministerio de Salud Pública.

Montevideo, 21 de setiembre de 1994.

Visto: la gestión promovida por el Programa Materno Infantil del Ministerio de Salud Pública relacionada con el hipotiroidismo congénito.

Resultando: que la misma tiene por finalidad instituir la obligatoriedad de la detección precoz de hipotiroidismo en los recién nacidos y en definitiva lograr un adecuado nivel de protección de la salud de los habitantes.

Considerando: I) Que la carencia de las hormonas tiroldeas en la etapa postnatal produce entre otras, retardo mental irreversible su detección precoz en el momento del nacimiento posibilita la administración de la tiroxina (T4) vía oral que permite el desarrollo normal del niño;

^(*) Publicado en "Diario Oficial" el 30 de setiembre de 1994

- II) Que existe la posibilidad de detectar a nivel nacional los casos de hipotiroidismo congénito en los recién nacidos mediante la incorporación de exámenes para su diagnóstico y tratamiento temprano;
- III) Que un registro actualizado de los casos diagnosticados de hipotiroidismo congénito permitiría un eficaz sistema de vigilancia epidemiológica de esta enfermedad.

Atento: a lo informado por la Dirección General de la Salud y lo establecido en la ley 9.202 de 12 de enero de 1934,

El Presidente de la República

DECRETA:

- Artículo 1º. Establécese la obligatoriedad del despistaje sistemático de hipotiroidismo en el recién nacido mediante la determinación del nivel de Hormona Tiroestimulante (THS) en sangre.
- Art. 2º. Las Instituciones de Asistencia en Salud, públicas o privadas de todo el país donde se produce nacimientos deberán denunciar los casos de hipotiroldismo congénito detectados ante el Departamento de Vigilancia Epidemiológica del Ministerio de Salud Pública.
- Art. 3º. Las Instituciones que no den cumplimiento a las disposiciones del presente Decreto serán pasibles de sanciones establecidas por la normativa sanitaria vigente, decreto 508/987 de 8 de setiembre de 1987.
- Art. 4º. Publíquese, etc. LACALLE HERRERA. GUILLERMO GARCIA COSTA.

Decreto 416/007

Sustitúyanse los Artículos 1º y 2º del Decreto 430/994 (estableciendo la obligatoriedad de la investigación en todo el país de las patologías en el recién nacido, que se determinan, y la denuncia de los casos detectados ante el Departamento de Epidemiología del Ministerio de Salud Pública). (*)

MINISTERIO DE SALUD PUBLICA

Montevideo, 5 de Noviembre de 2007

VISTO: el Decreto del Poder Ejecutivo Nº 430/994 de 21 de septiembre de 2004;

RESULTANDO: que por el mismo se establece la obligatoriedad de la investigación en todo el país sobre el Hipotiroidismo en el recién nacido, mediante la determinación del nivel de Hormona Tiroestimulante (THS) en sangre;

^(*) Publicado en "Diario Oficial", el 12 de noviembre de 2007.

CONSIDERANDO: I) que el Programa Prioritario de Salud de la Niñez, de la División Productos de Salud del Ministerio de Salud Pública, expresa el objetivo de actualizar dicha reglamentación y establecer la obligatoriedad de investigación de otras patologías, modificando el referido Decreto, sustituyéndolo por la redacción que a esos efectos se propone;

- II) que la citada modificación se refiere a la necesidad de actualizar el registro de dichas patologías y promover la detección temprana y el tratamiento de las mismas;
- III) que la misma es avalada por la Dirección General de la Salud del Ministerio de Salud Pública;

ATENTO: a lo precedentemente expuesto;

EL PRESIDENTE DE LA REPUBLICA

DECRETA:

Artículo 1º.- Sustitúyase el Artículo 1º del Decreto del Poder Ejecutivo Nº 430/994 de 21 de septiembre de 2004, el que quedará redactado de la

siguiente manera:

"Artículo 1º.- Establécese la obligatoriedad de la investigación en todo el país de las siguientes patologías, en el recién nacido: Hipotiroidismo congénito, mediante la determinación del nivel de Hormona Tiroestimulante (THS) en sangre de cordón y de Fenilcetonuria e Hiperplasia Suprarrenal congénita en sangre de talón obtenida luego de las cuarenta (40) horas de vida."

Artículo 2º.- Sustitúyase el Artículo 2º del Decreto del Poder Ejecutivo Nº 430/994 de 21 de septiembre de 2004, el que quedará redactado de la

siguiente manera:

"Artículo 2º.- Las Instituciones de Asistencia en Salud, Públicas o Privadas de todo el país, donde se producen nacimientos, deberán denunciar los casos detectados de Hipotiroidismo congénito, Fenilcetonuria e Hiperplasia Suprarrenal, ante el Departamento de Epidemiología del Ministerio de Salud Pública.

Artículo 3º.- Comuníquese. Publíquese.

Dr. TABARE VAZQUEZ, Presidente de la República; MARIA JULIA MUÑOZ.

Decreto 389/008

Dispónese la incorporación al Programa Nacional de Pesquisa Neonatal, el estudio de la Hipoacusia Neonatal. (*)

MINISTERIO DE SALUD PUBLICA

Montevideo, 11 de Agosto de 2008

VISTO: que, el Ministerio de Salud Pública en el marco del Sistema Nacional Integrado de Salud ha priorizado la atención de la niñez y de la mujer;

RESULTANDO: I) que, desde la Dirección General de la Salud y el Programa Prioritario de Salud de la Niñez, de la citada Secretaría de Estado, junto al Banco de Previsión Social, la Comisión Honoraria de la Lucha Antituberculosa y Enfermedades Prevalentes y la Administración Nacional de Correos, se ha desarrollado el Programa Nacional de Pesquisa Neonatal:

- II) que, el Decreto Nº 430/994 de 21 de setiembre de 1994, estableció la obligatoriedad del despistaje sistemático de hipotiroidismo en el recién nacido;
- III) que, el Decreto Nº 416/007 del 5 de noviembre de 2007, establece la obligatoriedad de la investigación en el recién nacido, en todo el País, del Hipotiroidismo congénito y de Fenilcetonuria e Hiperplasia Suprarrenal congénita, en el marco del Programa Nacional de Pesquisa Neonatal;

CONSIDERANDO: I) que, el Programa Prioritario de Salud de la Niñez, de la Dirección General de Salud, del Ministerio de Salud Pública, expresa el objetivo de establecer la obligatoriedad de investigación de otras patologías, particularmente la Hipoacusia Neonatal, de alta incidencia en el país;

- II) que, la Hipoacusia Neonatal es una enfermedad que detectada a tiempo evita la discapacidad y el retraso del desarrollo que puede producirse de no ser corregida;
- III) que, por su frecuencia, por ser su investigación no invasiva, y por tener tratamiento adecuado y de comprobada eficacia, está dentro de las estrategias que recomienda la Organización Mundial de la Salud;
- IV) que, la norma propuesta responde a la necesidad de actualizar el registro de dicha patología y promover la detección temprana y el tratamiento de la misma;
- V) que, la norma propuesta es avalada por la referida Dirección General de la Salud;

ATENTO: a lo precedentemente expuesto y a lo dispuesto en la Ley Nº 9.202 (Orgánica de Salud Pública) de 12 de enero de 1934;

^(*) Publicado en "Diario Oficial", el 18 de agosto de 2008.

EL PRESIDENTE DE LA REPUBLICA

DECRETA:

- Artículo 1º.- Dispónese la incorporación al Programa Nacional de Pesquisa Neonatal, el estudio de la Hipoacusia Neonatal.
- Artículo 2º.- Las Instituciones de Asistencia en Salud, públicas o privadas de todo el país, donde se producen nacimientos, deberán realizar los procedimientos de screening a través de emisiones otoacústicas (EOA) antes del alta de la maternidad.
- Artículo 3º.- Las Instituciones de Asistencia en Salud, públicas o privadas de todo el país, donde se producen nacimientos, deberán denunciar los casos detectados de Hipoacusia Neonatal ante el Departamento de Epidemiología del Ministerio de Salud Pública.
- Artículo 4º.- Lo dispuesto en el presente Decreto será obligatorio luego de transcurridos ciento ochenta días contados a partir del 1º de agosto de 2008.
- **Artículo 5º.-** Las Instituciones que no den cumplimiento a las disposiciones del presente Decreto serán pasibles de las sanciones establecidas por la normativa sanitaria vigente.

Artículo 6º .- Comuníquese. Publíquese.

Dr. TABARE VAZQUEZ, Presidente de la República; MARIA JULIA MUÑOZ.

Ministerio de Salud Pública

Montevideo, 12 ASO. 2009

VISTO: la Ordenanza Ministerial N° 624 de 25 de noviembre de 2002:

RESULTANDO: que, por la misma se declara de notificación obligatoria los defectos congénitos de los nacidos vivos, la cual corresponde ser instrumentada; CONSIDERANDO: I) que, el Ministerio de Salud Pública ha priorizado la

atención a la niñez y a la mujer en el marco del Sistema Nacional Integrado de

Salud:

 II) que, las malformaciones congénitas, deformidades y anomalías cromosómicas continúan siendo la primera causa de mortalidad en los menores de un año;

III) que, se entiende oportuno extender el registro de dichos defectos en los siguientes casos: a) los nacidos muertos mayores de 500 grs., en la medida que la incidencia de malformaciones congénitas en este grupo, por lo menos duplica, la de los nacidos vivos; y b) todos los defectos congénitos incluyendo los que no sean objetivables al momento del nacimiento y pudieran ser detectados tardíamente:

IV) que, a tales efectos, la notificación deberá realizarse empleando los recursos e instrumentos avalados por las autoridades sanitarias, a fin de garantizar la objetividad de los hallazgos de defectos congénitos pre, peri o post- natales;

V) que, en el marco del Programa Nacional de Pesquisa Neonatal, el Decreto Nº 416/007 del 5 de noviembre de 2007, estableció la obligatoriedad de la investigación en el recién nacido, del Hipotiroidismo congénito y de Fenilcetonuria e Hiperplasia Suprarrenal congénita;

VI) que, por Decreto Nº 389/008 del 11 de agosto de 2008, se dispuso la incorporación del estudio de Hipoacusia Neonatal al mencionado Programa;

VII) que, es conveniente que la información mencionada en los numerales precedentes sea centralizada en una dependencia de la Dirección General de la Salud;

VIII) que, a efectos de sistematizar la información obtenida y recomendar medidas tendientes a la promoción y prevención primaria, secundaria y terciaria de defectos congénitos, se deberá constituir una Comisión Técnica;

<u>ATENTO</u>: a lo precedentemente expuesto y a lo dispuesto en la Ley Nº 9202 (Orgánica de Salud Pública) de 12 de enero de 1934;

LA MINISTRA DE SALUD PÚBLICA RESUELVE:

- 1º) Declárase que es obligatorio notificar en el territorio nacional, todos los defectos congénitos de todos los recién nacidos vivos, o muertos mayores de 500 grs., independientemente de su edad, condición de nacimiento y momento del diagnóstico, incluidos los que no sean objetivables al momento del nacimiento y pudieran ser detectados tardíamente, así como todas las patologías diagnosticadas por el Programa Nacional de Pesquisa Neonatal: Hipotiroidismo congénito, Fenilcetonuria, Hiperplasia Suprarrenal congénita e Hipoacusia congénita.
- 2º) Créase el Registro Nacional de Defectos Congénitos, que funcionará en la Unidad de Información Nacional en Salud, Área Poblacional de la Dirección General de la Salud, con el cual se establecerá una base nacional de datos de patología congénita centralizada en dicha Unidad, que se incorporará a las estadísticas vitales. Las fuentes de datos se obtendrán de ajustes específicos de recursos ya existentes: Sistema Informático Perinatal, Certificado de Nacimiento, Certificado de Defunción. Se habilitarán otros instrumentos de recolección de datos para

Ministerio de Salud Pública

permitir el estudio y seguimiento de casos a sugerencia de la Comisión que se crea en el Artículo siguiente.

- 3º) Créase una Comisión Técnica que se integrará con un representante de la Dirección General de la Salud que la coordinará, un representante del Programa de la Niñez y Adolescencia, un representante del Programa de Mujer y Género, y un representante de la División Epidemiología del Ministerio de Salud Pública. Dicha Comisión trabajará en forma conjunta y coordinada con otras dependencias y Organismos vinculados al tema: Gerencia de Salud del Banco de Previsión Social, Fondo Nacional de Recursos, Programa Nacional de Pesquisa Neonatal, Comisión Nacional Honoraria del Discapacitado dependiente del Ministerio de Desarrollo Social y Departamento de Genética de la Facultad de Medicina de la Universidad de la República.
- 4º) Los cometidos de la citada Comisión Técnica serán sistematizar la información que se obtenga a través del Registro Nacional de Defectos Congénitos y establecer las recomendaciones y coordinaciones necesarias con las Instituciones y Organismos involucrados, para que implementen las medidas tendientes a la promoción, educación y prevención de los defectos congénitos, en todo el territorio nacional.
- 5°) El incumplimiento de lo dispuesto en la presente Ordenanza, determinará la aplicación del régimen sancionatorio vigente.
- 6°) Tomen nota la Dirección General de la Salud, el Programa de la Niñez y Adolescencia, el Programa de Mujer y Género y la División Epidemiología del Ministerio de Salud Pública.

Ord. Nº 447

Ref. No

/ST.

Salud Pública

Ministerio de Salud Tública

Montevideo, 15 DIC. 2009

III) que, el Decreto Nº 416/007 del 5 de noviembre de 2007, establece la obligatoriedad de la investigación en el recién nacido, en todo el País, del Hipotiroidismo congénito y de Fenilcetonuria e Hiperplasia Suprarrenal congénita, en el marco del Programa Nacional de Pesquisa Neonatal;-----

IV) que, el Decreto Nº 389/008 de 11 de agosto de 2008, dispone la incorporación al Programa Nacional de Pesquisa Neonatal, el estudio de la Hipoacusia Neonatal;-----

V) que, por Resolución del Ministerio de Salud Pública Nº 447 de 12 de agosto de 2009, se dispuso la notificación obligatoria en todo el territorio nacional, de todos los defectos congénitos de los recién nacidos vivos o muertos, mayores de 500g, incluyendo todas las patologías diagnosticadas por el Programa Nacional de Pesquisa Neonatal, las cuales forman parte

II) que, la Fibrosis Quística es una enfermedad genéticamente determinada que detectada en forma precoz evita el deterioro funcional del desarrollo del niño, que se produciría de no ser atendida;-----

III) que, por ser su investigación neonatal de bajo costo, ampliamente aplicada en forma universal y por que el tratamiento adecuado se asocia con beneficios clínicos y reducción de las necesidades de recursos terapéuticos, está dentro de las estrategias que recomienda la Organización Mundial de la Salud;--

IV) que, la norma propuesta es avalada por la Dirección General de la Salud del Ministerio de Salud Pública;----ATENTO: a lo precedentemente expuesto y a lo establecido en la Ley Nº 9202 (Orgánica de Salud Pública) de 12 de enero de 1934;-

EL PRESIDENTE DE LA REPÚBLICA

DECRETA:

- Artículo 1º.- Dispónese la incorporación al Programa Nacional de Pesquisa Neonatal, el estudio de la Fibrosis Quística.----
- Artículo 2º.- Las Instituciones de Asistencia en Salud, públicas o privadas de todo el país, donde se

Ministerio de Salud Tública

- Artículo 3º.-
- Las Instituciones de Asistencia en Salud, públicas o privadas de todo el país, deberán notificar todos los casos detectados de Fibrosis Quística, independientemente de su edad al diagnóstico, al Registro Nacional de Defectos Congénitos, que depende de la Unidad de Información Nacional en Salud de la Dirección General de la Salud del Ministerio de Salud Pública.-----
- Artículo 4º.-
- Lo dispuesto en el presente Decreto será obligatorio luego de transcurridos ciento ochenta días contados a partir del 1º de enero de 2010.----
- Artículo 5º .-
- Las Instituciones que no den cumplimiento a las disposiciones del presente Decreto serán pasibles de las sanciones establecidas por la normativa sanitaria vigente.

Artículo 6°.-

Comuniquese. Publiquese.----

Decreto Interno Nº

Decreto Poder Ejecutivo Nº

Ref. No

CR/st.

CI 25 in Sour

RODOLFO NIN NOVOA Vicepresidente de la República en ejercicio de la Presidencia

LISTA DE TABLAS

Latinoamericanos	15
Tabla 2. Incidencia Mundial de PKU	47
Tabla 3 . Casos detectados en el período 2007 - 2010	64
Tabla 4 . Patologías asociadas al metabolismo de los aminoácidos que podrían ser detectados por MS/MS	67
Tabla 5. Patologías asociadas al metabolismo de la β-oxidación de ácidos grasos que podrían ser detectados por MS/MS	68
Tabla 6. Patologías asociadas al metabolismo de los Ácidos orgánicos que podrían ser detectados por MS/MS	69
Tabla 7. Métodos confirmatorios por grupo de ECM detectados por MS/MS	70
LISTA DE FIGURAS	
Figura 1. Evolución de la cobertura de la pesquisa neonatal de HC	22
Figura 2. Pilares fundamentales para el desarrollo del SNPN	24
Figura 3. Evolución de los nacimientos en Uruguay y la incorporación de los distintos estudios del SNPN.	25
Figura 4 . Procedimiento para la correcta toma de muestra de sangre de talón	30
Figura 5. Clasificación de muestras de sangre de talón	32
Figura 6. Tarjeta de muestra para la Pesquisa Neonatal	34
Figura 7. Sobre utilizado para el transporte de muestras del SNPN	35
Figura 8. Comparación del porcentaje de muestras insatisfactorias por departamento en el 1º y 2º semestre del año 2009	36

Figura 9. Algoritmo de citación por los resultados de TSH y edad gestacional	41
Figura 10. Nuevo algoritmo teniendo en cuenta las 2 muestras de los niños	42
Figura 11. Herencia Autosómica Recesiva	48
Figura 12. Metabolismo de la Fenilalanina	48
Figura 13. Algoritmo diagnóstico de hiperfenilalaninemia	50
Figura 14. Alimentos Prohibidos (rojo); alimentos limitados (amarillo); alimentos libres (verde)	52
Figura 15. Ilustración del análisis de las muestras de sangre en papel de filtro. Q1 es el primer analizador de masa; q2 es la celda de colisión; Q3 es el último analizador de masa, donde los productos de la fragmentación son separados. Esquema adaptado Ref. 6	60
Figura 16. Ventaja del MS/MS para la pesquisa neonatal, una muestra múltiples patologías	

Este libro se terminó de imprimir en el Departamento de Publicaciones de OIT/Cienterfor en Montevideo, octubre de 2010.

Hecho el depósito Legal número 353.346



