

Pesquisa neonatal - porque es importante hacerla y su impacto en América Latina

Graciela Queiruga

Laboratorio del Banco de Previsión Social, Montevideo, Uruguay

INFORMACIÓN SOBRE EL ARTÍCULO

Autor correspondiente:

Dra Graciela Queiruga
Directora exoficio del Laboratorio de
Pesquisa Neonatal del Uruguay
Laboratorio del Banco de Previsión Social
Montevideo, Uruguay
Correo electrónico: egqbm@adinet.com.uy

Palabras clave:

pesquisa neonatal, hipotiroidismo congénito,
metodologías para pesquisa neonatal

Agradecimientos:

Agradecemos a las siguientes personas
el que nos hayan enviado la información
que se incluye en este trabajo a través del
cuestionario contestado en agosto de 2015.

Brasil: Dra. Ana Stella Goldbeck
Costa Rica: Drs. Sergio Obando,
Mildred Jiménez, y Rafael Trejos
México: Dra. Isabel Ibarra
República Dominicana:
Dra. Ceila Pérez de Ferrán

RESÚMEN

La Pesquisa a nivel mundial comienza en el año 1962 con la magnífica idea del Dr. Robert Guthrie¹ de detectar la enfermedad al nacer y tratarla evitando un daño irreparable, así como la muestra de sangre de talón, inofensiva, segura, fácil de obtener y de transportar. Sin embargo, no es sino hasta la década de los años 90, que algunos países de América Latina comenzaron sus programas de Pesquisa, donde alguno de ellos, rápidamente alcanzaron una cobertura amplia, ya fuese por un menor número de nacimientos de los niños o por su organización sanitaria ya existente. En este reporte se informa del desarrollo de los programas en base a las enfermedades y metodologías utilizadas en algunos países de América Latina.

ANTECEDENTES

La Pesquisa Neonatal se inicia en el Uruguay a raíz del incremento por Hipotiroidismo Congénito (HC) en el año 1990, estableciéndose de manera obligatoria la detección de esta enfermedad mediante el estudio de la Hormona Tiroideo Estimulante (TSH) en sangre de cordón en 1994, ya que era obligatorio en el país el estudio de VDRL en esa muestra, para detectar sífilis congénita, Decreto 183/94. Para el año 2007, y debido a profundas reformas del Sistema Nacional Integrado de Salud (SNIS), se logra también ampliar la pesquisa a dos enfermedades más, la obligatoriedad del estudio de fenilalanina para detectar Fenilcetonuria (PKU) y 17-OHProgesterona para detectar Hiperplasia Suprarrenal Congénita (HSC). Decreto 416/07. Posteriormente, y en el año 2009, a solicitud de la Asociación Honoraria de Padres de niños portadores de Fibrosis Quística (FQ) se comenzó la pesquisa de esta enfermedad y así mismo la pesquisa de los defectos de la audición se hizo obligatoria, decretos 677/09 y 389/09. En 2011 la pesquisa del déficit de acetil CoA de cadena media (MCAD) se decreta obligatoria y el Ministerio de Salud Pública autoriza al Laboratorio del Banco de Previsión Social (BPS) como laboratorio de Referencia para Pesquisa Neonatal, único responsable. En el año 2013 se inicia el estudio de las Hemoglobinopatías mediante la técnica de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) hallándose gran número de portadores de mutaciones de las cadenas globinas y niños enfermos.^{2,3,4,5,6,7}

En Costa Rica, de manera similar y desde 1990 se inicia su programa diagnosticando el Hipotiroidismo Congénito y la Fenil Cetonuria (PKU por sus siglas en ingles), extendiéndose a la detección de 29 enfermedades más rápidamente. Y desde el año 2007 han alcanzado y mantenido una cobertura del 98% de los nacidos, llegando a ser en el 2014 del 98,3%.

En México, en el año 1974, el Dr. Antonio Velázquez realiza su entrenamiento con el Dr. Guthrie para aprender la pesquisa de PKU, e intenta implementar un programa nacional, pero no es sino hasta 1988 cuando se emite por primera vez la norma técnica Mexicana que contempla como obligatoria la pesquisa del HC.^{8,9,10,11}

En el Brasil, el Dr. Benjamin Smith en el año 1976, de manera similar a México, comienza la pesquisa de PKU e HC en el sector privado a través de las organizaciones para niños con capacidades diferentes y las organizaciones filantrópicas. En el año 2001 se promulga una ley federal y se expande el Programa Nacional de Triagem Neonatal.

En este año, 2014, en República Dominicana, se inicia el programa nacional de pesquisa neonatal, ya que actualmente solo se tamiza un 0,9% de la población en el sector privado y la pesquisa ampliada se envía a analizar en el extranjero.

MATERIAL Y MÉTODOS

En el Uruguay, para el estudio de estas enfermedades se implementó la toma de muestra de sangre de talón a las 40 horas de nacidos y se centralizó en un solo laboratorio del país el procesamiento de las muestras. En el país, el número de los nacidos es menor a 50.000, y el número de partos institucionales mayor al 90% con el alta de las maternidades habitualmente posterior a las 48hs, por lo que la toma de la muestra antes del alta permitió una buena cobertura del programa cerca del 100% de los nacimientos. La toma de muestra estuvo bajo la responsabilidad del personal de la maternidad así como el documentar los datos del niño y de la madre. El procedimiento consiste en dejar secar la muestra por un tiempo no menor a 4 horas y ponerla en un sobre diseñado especialmente para depositarlo en el correo postal el cual transporta gratuitamente el sobre y certifica el envío.

A continuación se enumeran las técnicas más empleadas en los programas de Pesquisa Neonatal en el Uruguay, Costa Rica, México, Brasil y República Dominicana.

En el Uruguay, los métodos que se utilizan son:

- Hormona Tiroidea Estimulante (TSH). Actualmente las muestras de suero se procesan con el Elecsys de Roche y las muestras de sangre en papel de filtro por la técnica de Bio Rad, y por la técnica de Autodelfia próximamente.
- Fenilalanina. Desde 2008 se utiliza la Espectrometría de Masas para la prueba de Fenilalanina y la Tirosina, y se calcula la relación Fe/Tir, lo que da una mayor certeza en los resultados desde la primera muestra.
- 17-OHProgesterona. Se cuantifica por el Método Elisa de Biorad
- Tripsina Inmunoreactiva. Actualmente se utiliza el Fluoroimmunoensayo AutoDelfia Neonatal de Perkin Elmer. A los resultados que están por arriba del punto de corte de 65ng/mL se les realiza la proteína unida a la pancreatitis (PAP). Como método confirmatorio se hace la prueba del sudor por el método de Clark Collip y se dosifica Cloro.
- Déficit de Acetil CoA Deshidrogenasa de cadena Media (MCADD). Se dosifican las acilcarnitinas C8, C8/C2, C10, C6 por Espectrometría de Absorción Atómica en un API 3000 y la confirmación se hace dosificando los ácidos orgánicos elevados en orina por GC Masa Agilent.

Cuadro 1 Número de casos de pesquisa neonatal en el Uruguay de 2009 a 2013

Diagnostico	Número de casos
Hipotiroidismo congénito (HC)	78
Hiperplasia Suprarrenal Congénita (HSC)	29
Fibrosis Quística (FQ)	29
Fenilquetonuria (PKU)	13
Hiperfenilalaninemia (HFA)	12
Déficit de Acetil CoA Deshidrogenasa de cadena Media (MCADD)	5
Acidemia Metil Malónica (AMM)	2
Hemoglobinopatías (Hb SCD)	5
Deficiencia de BH4	1
Citrullinemia, type I (CIT)	1
Deficiencia de 3- metil Crotonil CoA carboxilasa (3-MCC)	1
Deficiencia de B12 materna	4
Deficiencia de Cobalamina C (DCbIC)	1
Deficiencia de Carnitina (CUD)	1

En Costa Rica, los métodos utilizados son: La Espectrometría de Masa, el HPLC, la Inmunofluorometría, fluorometría. Para estudios confirmatorios utilizan la GC Masa y secuenciación genómica. En su sistema de salud está protocolizado y financiado el tratamiento de los casos detectados.

En México, las metodologías empleadas principalmente son: Elisa, Delfia, Microelisa, Espectrometría de Absorción e Isoelectroenfoque.

En Brasil, estas mismas metodologías son utilizadas, y en algunos estados se realiza la pesquisa ampliada por Espectrometría de masas.

RESULTADOS

Los resultados del Uruguay se muestran a continuación en la Cuadro 1, donde y desde el 2009 y más recientemente en el 2013, se han detectado los siguientes casos en el Laboratorio de pesquisa neonatal:

Las técnicas utilizadas para estas pesquisas y diagnósticos confirmatorios en el Laboratorio de Pesquisa Neonatal de Uruguay son las que se muestran a continuación en la Cuadro 2.

En Costa Rica, se estudian las siguientes enfermedades, presentados en Cuadro 3:

En México, el grupo de Marcela Vela-Amieva 10 reportó una gran variabilidad entre las enfermedades que se tamizan que van desde 1 hasta

Cuadro 2 Técnicas utilizadas en Uruguay para la pesquisa neonatal

Enfermedad	Metabolito	Técnica pesquisa	Confirmatorio	Técnica de confirmación
HC	TSH	Fluoroimmunométrico en sangre entera en papel, ECLIA en suero	T4	ECLIA
PKU	Fenilalanina	Masa	Tirosina, F/T	Masa
HSC	17-OHP	Fluoroimmunométrico	Na, K, cortisol, aldosterone	Ion selective electrode. Other derivated hormones
CF	TIR, PAP	Fluoroimmunométrico ELISA	Test del sudor	Método de Clark Collin, dosificando Cl
Hemoglobino-patías	Hb A, A2, F, C, S	HPLC	Hemograma y IEF	Isoelectroenfoque
Aminoácido-patías	AmAc	Masa	Aminoácidos	HPLC
Acidemias orgánicas	Carnitinas y relaciones	Masa	Ácidos orgánicos	GC Masa
Defectos de la Beta oxidación	Carnitinas y relaciones	Masa	Ácidos orgánicos	GC Masa

Cuadro 3 Técnicas utilizadas en Costa Rica

Endocrinopatías:	HSC, HC
Aminoacidopatías	Galactosemia. PKU, MSUD, Citrulinemia, Argininemia, Hócistinuria, Tirosinemia
Defectos de la beta oxidación	De cadena corta SCAD, media MCAD, muy larga VLAD, deficiencia múltiple de deshidrogenasas (GTII), Deficiencia de carnitina palmitoil transferasa (GPTII)
Acidemias orgánicas	Acidemia isovalérica (IVA), c. Propiónica (PA), Ac. Metilmalónica (AM), Def. de Hidroximetilglutaril CoA liasa (HMG), Def. de Metilcrotonil CoA carboxilasa (MCC), Acidemia Glutárica tipo I (GAI), Def. Beta Ketotilasa (BKT), Def. Múltiples carboxilasas (MCD), Variantes de las cadenas Beta globina: Hb C, Hb S, Hb E, Hb D, Beta Talasemia
Variantes de la cadena alfa globina	alfa Talasemias
Variantes de las cadenas Beta globina	Hb C, Hb S, Hb E, Hb D, Beta Talasemia
Fibrosis Quística	alfa Talasemias, β Beta Talasemia (Hb S/ β Th), Hb C, Hb S, Hb E, Hb D

60, así como gran variación en la metodología. Esta situación se debe a la diferencia de protocolos utilizados, por ej., en la Secretaria de Salud y Asistencia (SSA) solo se estudia el HC; en el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) se estudian el HC, la PKU y en algunas clínicas también se diagnostica el HSC; en el Instituto de Seguridad y Servicios Sociales para los Trabajadores del Estado (ISSSTE) se hacen la HC y PKU en algunas clínicas; en otros más, como Petróleos Mexicanos (PEMEX) principalmente se realizan las pruebas para diagnosticar el HC, PKU, las Hemoglobinopatías, la Fibrosis Quística, los defectos de la Beta oxidación, la Galactosemia, las Acidemias orgánicas, la Toxoplasmosis.

En el Brasil, las siguientes enfermedades son diagnosticadas en los niños: HC, PKU, Hb (SCD),

FQ, HSC, Deficit de Biotinidasa. Estos programas también logran la detección y el tratamiento de los niños portadores de la enfermedad. Es importante considerar que en el 2013, los niños estudiados fueron 2.463.518, lo que comprende el 84,9% de los nacidos.

En República Dominicana, los programas de pesquisa incluirán los siguientes diagnósticos HC, GAL, PKU, Hbs, DG6PD, y comenzarán a partir de este año.

CONCLUSIONES

Varios países, a través de su historia se han caracterizado por desarrollar políticas públicas de protección a la infancia y promover programas de prevención de enfermedades infantiles, y en este caso el Uruguay, un país de baja natalidad

(aproximadamente 48000 nacimientos/año) cada niño constituye un capital valioso para el futuro del país. Los hallazgos encontrados en este país se repiten en toda la América Latina. Un día de no realizar la pesquisa puede ser un niño con retardo severo o la muerte. El costo de los programas no se fundamentan en la toma de la muestra y en hacer el examen, sino en el costo de tener un niño que no se pueda detectar a tiempo, lo que es equivalente al costo de un programa que no se realiza, lo que significa perder la oportunidad de identificar estos casos. Estamos construyendo hoy el futuro de esos niños detectados a tiempo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Guthrie R, Susi A. A simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large populations of newborn infants. *Pediatrics*. 1963; 32: 338-343.
2. Queiruga G. Detección sistemática de hipotiroidismo congénito a todos los recién nacidos de Uruguay. *Revista de la Asociación de Química y Farmacia del Uruguay*. 1994; 9: 7-11.
3. Queiruga G, Lemes A, Ferolla C, Machado M, Queijo C, Machado P, Parallada G. *Pesquisa Neonatal: lo que puede prevenir una gota de sangre*. Montevideo, Uruguay, Editorial Centro de Estudios en Seguridad Social, Salud y Administración, 2010. ISBN: 978277-0-7.
4. Queiruga G, Machado M, Lemes B, Lombardo R, Pacheco A, Soria A, et al. Congenital hypothyroidism: 18 years of program in Uruguay. *Revista de Investigación Clínica* 2009; 61(supl.1):79.
5. Garlo P, Machado M, Queijo C, Corbo L, Franca F, González F, Lemes A, Queiruga G. 17-hydroxyprogesterone (17-OHP) cut off evaluation for the congenital adrenal hyperplasia screening. *Revista de Investigación Clínica* 2009; 61(supl.1): 81.
6. Queijo C, Machado M., Franca F, Corbo L, González F, Lemes A, Queiruga G. Pilot Programme for newborn screening using mass spectrometry in Uruguay. *Revista de Investigación Clínica* 2009;61(supl. 1): 90.
7. Queijo C, Lemes A, Machado M, Garlo P, González F, Franca K, et al. Newborn screening of medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency in Uruguay. *Acta Bioquím Clínic Latinoam* 2011;45 (1): 87-93.
8. Velázquez A, Villareal M, Galindo M. Newborn genetic screening: The Mexican program. En: Armendares S, Lisker R, Ebling F, Henderson I, editores. *Human genetics*. Amsterdam: Excerpta Médica; 1977; 67: 214-224.
9. Norma Técnica 321 para la Prevención del Retraso Mental producido por Hipotiroidismo Congénito. México: Diario Oficial de la Federación, Órgano del Gobierno Constitucional de los Estados Unidos Mexicanos, Tomo CDXX; 1988. p. 89-90.
10. Variabilidad interinstitucional del Tamiz neonatal en México, Marcela Vela-Amieva et al. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2009;66:431-439 www.medigraphic.org.mx 2015.08.20.
11. Norma Oficial Mexicana NOM-034-SSA2-2002. Para la prevención y control de los defectos al nacimiento. México: Diario Oficial de la Federación, Órgano del Gobierno Constitucional de los Estados Unidos Mexicanos, Tomo DLXXVII, 24; 2003.