



7° Congreso Argentino de Pediatría General Ambulatoria

7, 8 y 9 de noviembre de 2018
Centro de Convenciones de Salta – Provincia de Salta



*Dra. María Gabriela Pacheco Jefa del Programa de Pesquisa y
Enfermedades Poco Frecuentes M.S.P. de Salta*

Propuesta:

- Conocer que implica la pesquisa neonatal
- Rol del pediatra.
- Enfermedades que se estudian en el Programa Nacional.

❖ El concepto de Pesquisa neonatal

El screening, cribado o pesquisa es un proceso de filtración, de selección.

Las pruebas de detección **no son diagnósticas**, separan a una población de recién nacidos en dos grupos: uno formado por aquellos que pueden tener una enfermedad dada.
el otro por aquellos que probablemente no lo tenga.

Para realizar la pesquisa neonatal es necesario:

- una prueba adecuada con **sensibilidad** suficientemente alta
(la capacidad de identificar correctamente aquellos que tienen la enfermedad, es decir, sin ninguno o muy pocas falsas negativos)
- y una **especificidad** razonable (la capacidad de identificar a aquellos que no tienen la enfermedad, es decir, con pocos falsos positivos)

La pesquisa neonatal es uno de los avances más importantes para la prevención de enfermedades pediátricas.

La Pesquisa fue nombrada como uno de los 10 mejores logros en salud pública Por Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) 2013.

La identificación temprana de estas condiciones en los recién nacidos facilitan, intervenciones oportunas que resultan en una significativa disminución de la morbilidad, mortalidad y discapacidad.

Sin embargo, la implementación es compleja, multidisciplinaria y depende de las políticas de salud pública.

Los pediatras tienen roles importantes que desempeñar en todas las etapas de los programas de pesquisa neonatal.

Newborn Screening: From Guthrie to Whole Genome Sequencing Public Health Reports / 2013 Supplement 2 / Volume 128

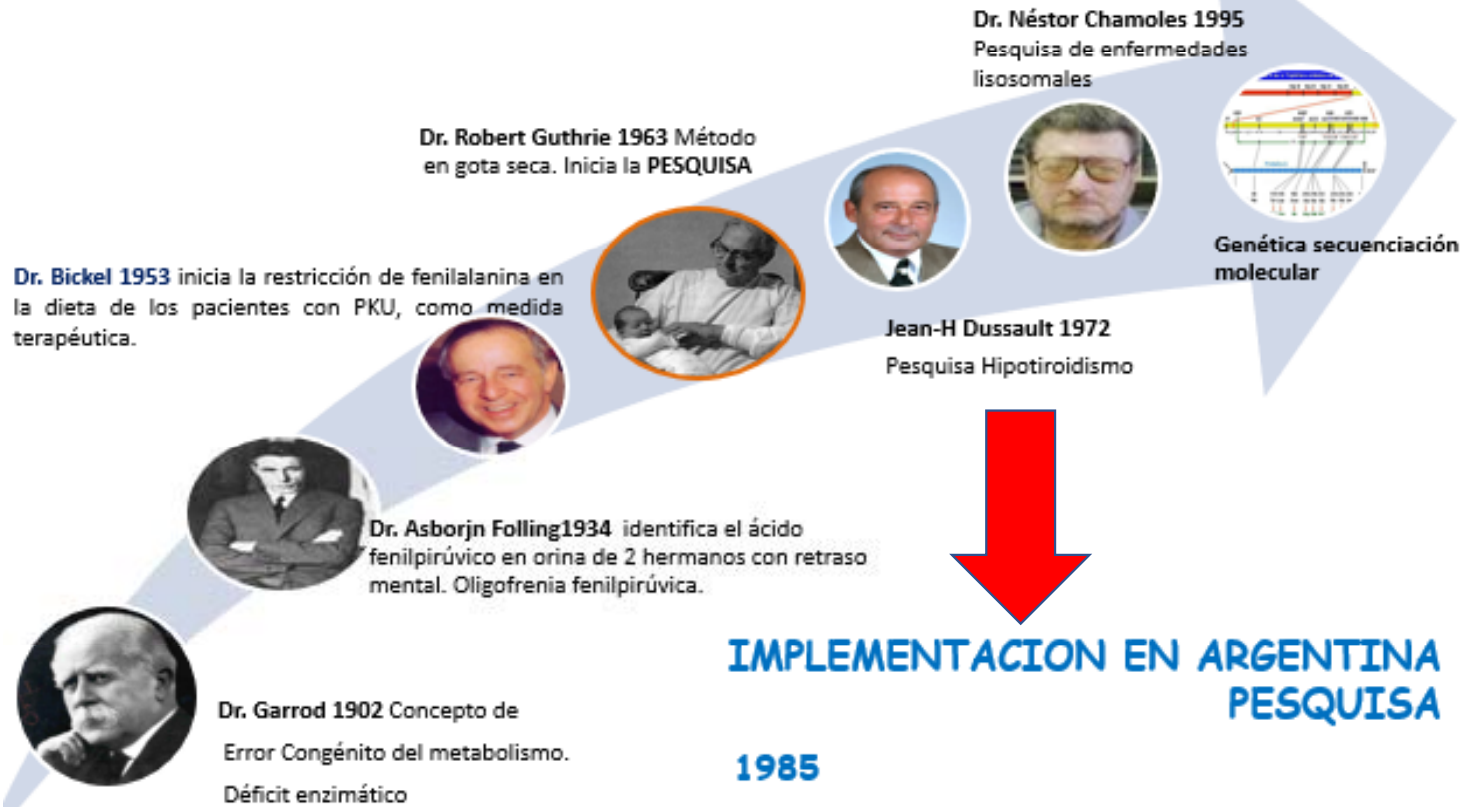
J Pediatr (Rio J). 2008;84(4 Suppl):S80-90: Neonatal screening, genetic screening, pediatrics, medical genetics, ethics, medical ethics.

Las enfermedades analizadas varían mucho en diferentes países, o incluso en las diferentes regiones o estados de un solo país.

Dependiendo de las decisiones de política de salud que se toman en base a factores: epidemiológicos, étnicos, sociales, económicos y éticos.

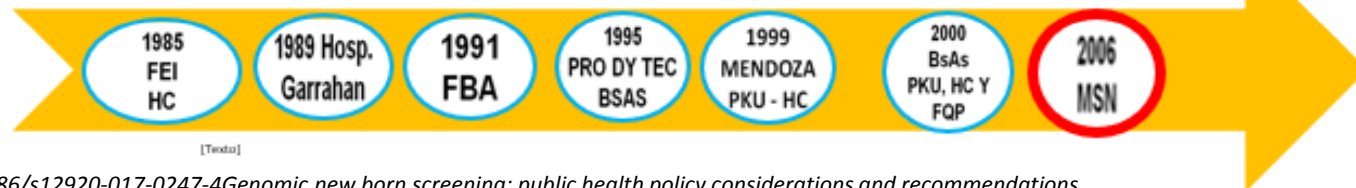
- Los continuos avances científicos y tecnológicos, fundamentalmente desde el año 2000, han hecho que estas desigualdades se acentúen, haciendo de este tema un inagotable asunto de revisión, debate y discusión hasta nuestros días.
- En Argentina en provincia de Buenos Aires se detecta también Enfermedad de orina de Jarabe de Arce, y en sectores de medicina privada se detectan por otras metodologías el panel ampliado de 20 enfermedades.

Comienzos de la Pesquisa Neonatal



IMPLEMENTACION EN ARGENTINA DE LOS PROGRAMAS DE PESQUISA

1985



En Argentina: el Programa Nacional de Fortalecimiento desde el año 2006 establece:

- 1- Es un DERECHO DEL NIÑO
- 2- ES OBLIGATORIA POR LEY
 - LEY NACIONAL 26.279
 - LEY 26.689 Enfer. Poco Frecuentes
 - LEYES PROVINCIALES
- 3- ES GRATUITA
- 4- ES UNIVERSAL

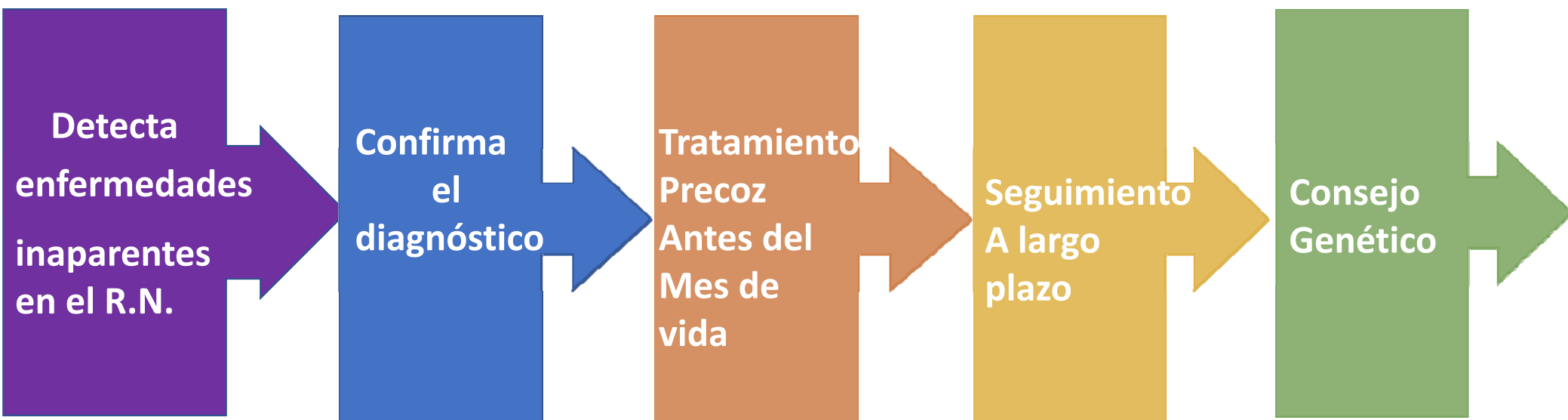


Enfermedades que se detectan en el Programa Nacional de fortalecimiento

- FENILCETONURIA
- GALACTOSEMIA
- DEFICIT DE BIOTINIDASA
- HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO
- HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA
- FIBROSIS QUISTICA DEL PÁNCREAS

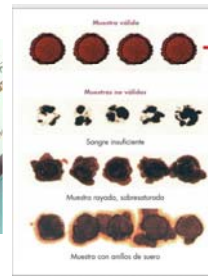


HERRAMIENTA DE PREVENCIÓN EN SALUD!



Es un proceso , no es un simple análisis!

Toma de muestra entre 48 hs. y 7 días
Letra legible, todos los datos. Firma y sello del médico.



Formulario de recolección de muestra con campos para datos personales, clínicos y de laboratorio. Incluye secciones para 'INFORMACIÓN DEL LABORATORIO' y 'MUESTRA RECIBIDA'.



Conservación y transporte adecuado en tiempo adecuado.

Proceso analítico
Punto de corte, recitación, confirmación diagnóstica con otros métodos

Tratamiento, costo, cobertura, equipo interdisciplinarios, evaluación de nuevas terapias

Asesoramiento genético



La interpretación de un resultado depende de:

- Momento de toma de la muestra : no menos de 36 hs. de nacido
- Que el bebé esté recibiendo alimentación durante 24 hs previas.
- Peso de nacimiento.
- Edad gestacional.
- Medicamentos que recibe.

**Cotrimoxazol y procaína bencilpenicilina
interfieren con la determinación de biotinidasa**

SITUACIONES ESPECIALES

PREMATUROS con EG < 35 S

- Se realiza la pesquisa y se **repite** a las **37 semanas**

RN con Bajo Peso <1500 gr.

- Se realiza la pesquisa y se **repite cada 15 días** hasta que alcance los **2.000 g**

RN INTERNADOS

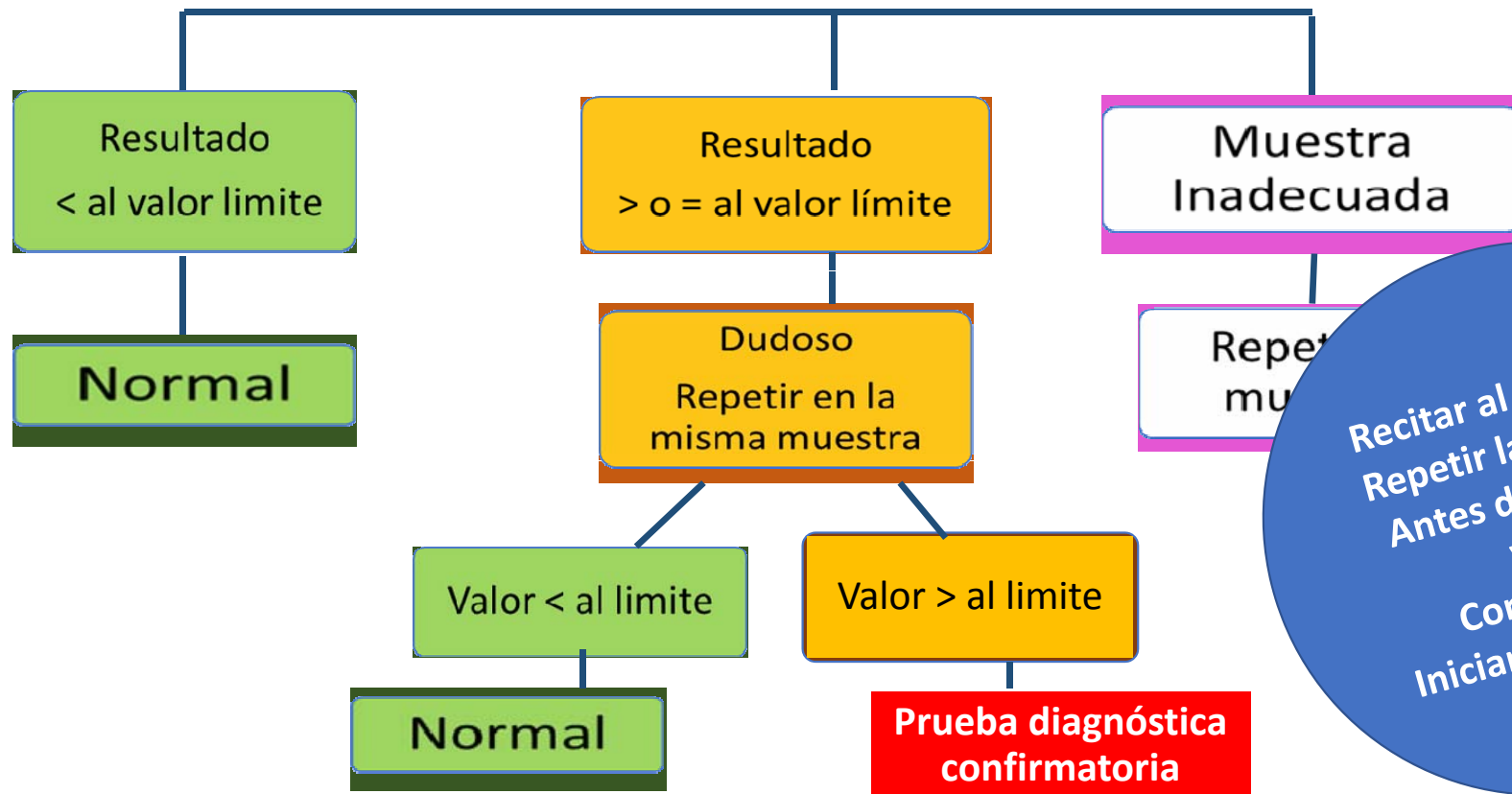
- Deben ser pesquisados independientemente de la gravedad de la enfermedad base.
- Si el RN requiere plasmaféresis o transfusión, se debe tomar la muestra **previo al procedimiento o luego del 7° día de realizado**

RN GEMELAR

- Se toma de muestra a los **15 días**

NINGUN RN DEBE ABANDONAR EL CENTRO ASISTENCIAL SIN QUE LE HAYA SIDO TOMADA LA MUESTRA

Procesamiento de la muestra en Papel de Filtro



Recitar al paciente
Repetir la muestra
Antes del mes de
vida
Confirmar e
Iniciar tratamiento

Un bebé con pesquisa neonatal positiva es un niño de **RIESGO**

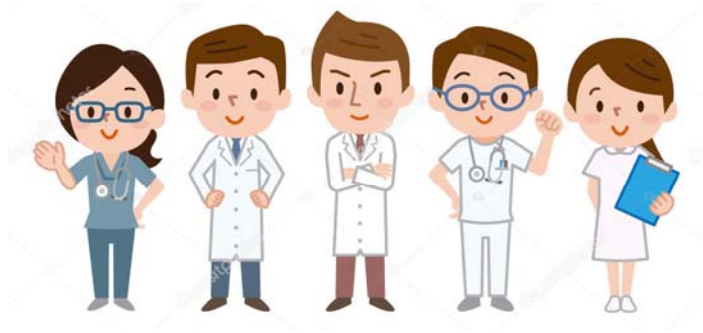


DEBE LOCALIZARSE EN FORMA
URGENTE
Y EVALUARSE CLÍNICAMENTE
A FIN DE DESCARTAR O CONFIRMAR
LA PATOLOGÍA EN SOSPECHA.

TODA MUESTRA PRECOZ DEBE
REPETIRSE

Rol del Pediatra

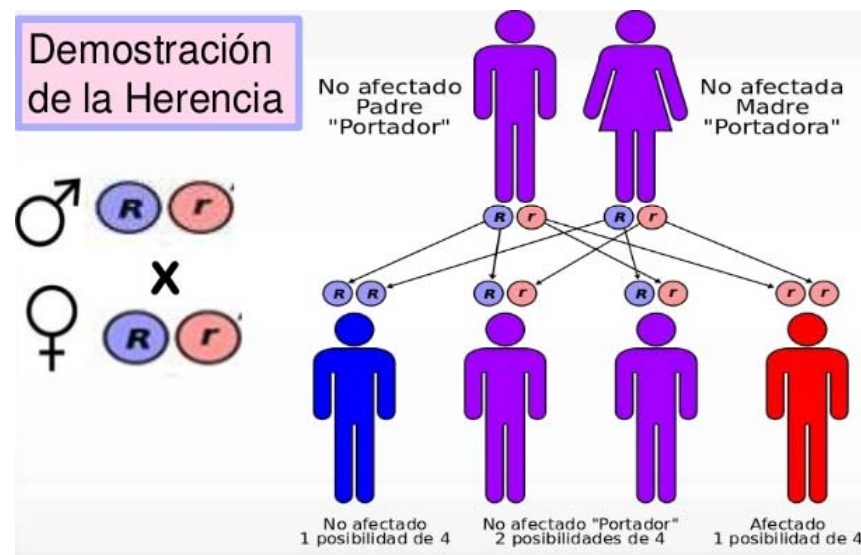
- 1. Debe estar informado sobre los procedimientos de Pesquisa.
- 2. Conocer las enfermedades que se detectan.
- 3. Es la persona de confianza de la familia.
- 4. Comunicarse con los responsables de los Programas.
- 5. Referir el paciente a los centros de Tratamiento.
- 6. Acompañar a la familia en el proceso de una enfermedad crónica y de por vida.
- 7. Ser un nexo entre las familias y los centro terapéuticos.



Enfermedades de base genética, generalmente autosómicas recesivas.

Con una extraordinaria heterogeneidad clínica y genética.

Cada enfermedad tiene variantes genotípicas y fenotípicas que definen diferentes grados de severidad y de respuesta a los tratamientos.



Caso clínico

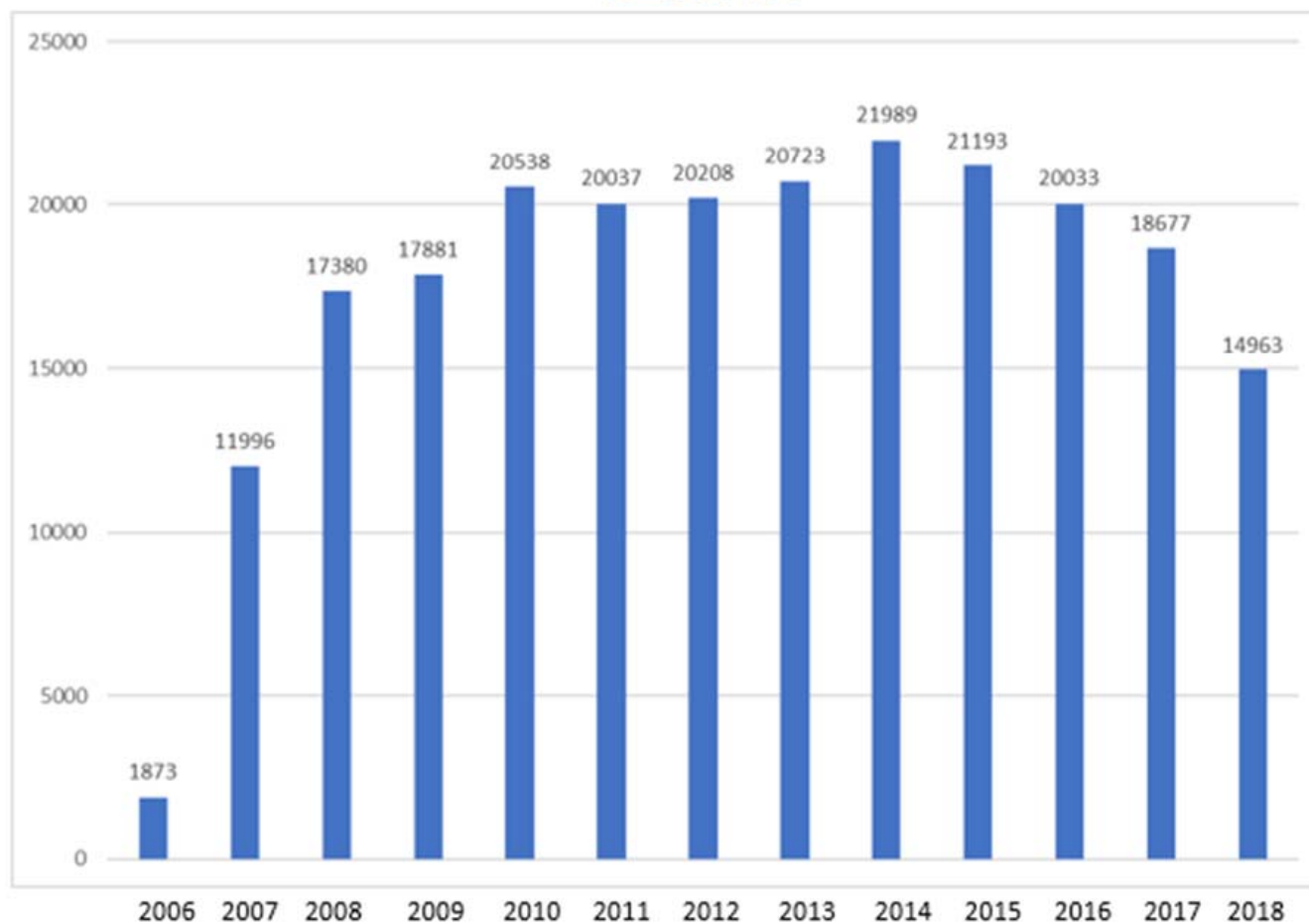
Varón de 14 años consulta por baja Talla
Talla: 122 cm T/E -4DS
Corresponde a una edad de 8 años



**HIPOTIROIDISMO
CONGÉNITO**

SALTA

R.N. CON PESQUISA DESDE OCTUBRE 2006 A SEPTIEMBRE 2018
N= 227.491



Total de RN estudiados 227.491
OCTUBRE 2006- SEPTIEMBRE 2018
Casos Positivos N = 214

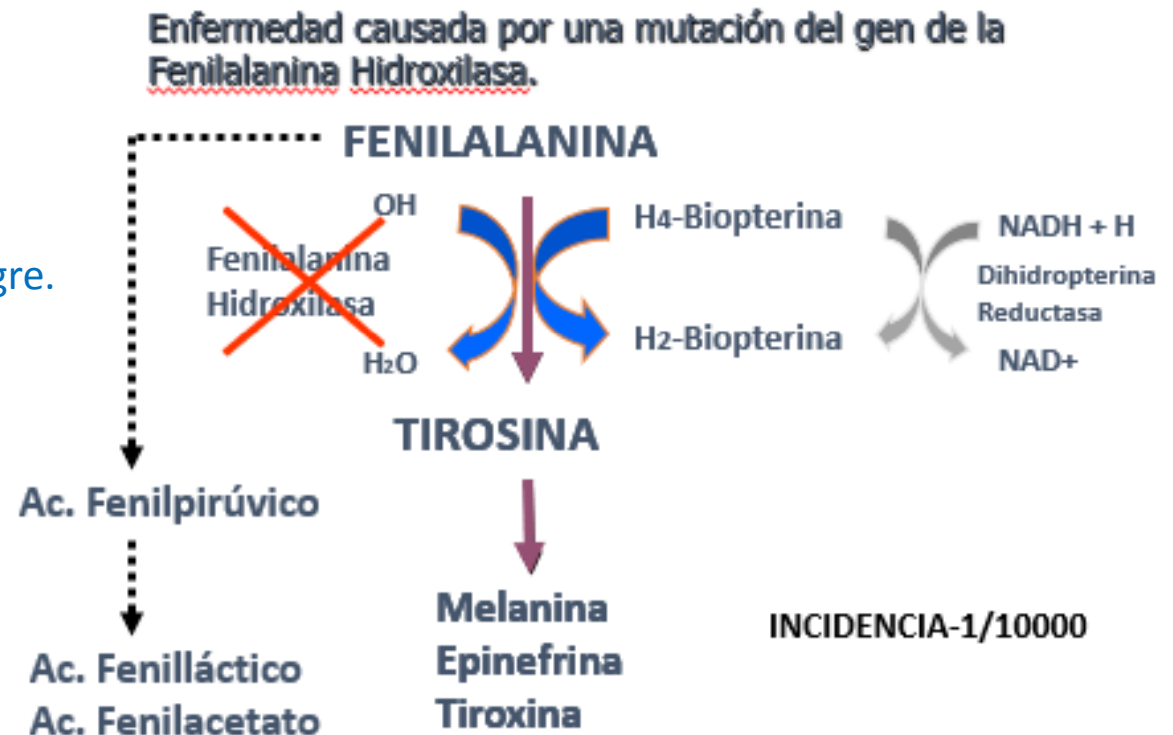
Programa de Pesquisa y Enfermedades Poco Frecuentes MSP Salta

PATOLOGIA	Nº DE CASOS	prevalencia
HIPOTIRODISMO CONGENITO	179	1/1.271
FENILCETONURIA CLÁSICA	6	1/37.915
HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGENITA	18	1/12638
GALACTOSEMIA CLÁSICA	2	1/113.745
DEFICIT BIOTINIDASA TOTAL	2	1/113.745
PARCIAL	5	1 /45.498
FIBROSIS QUISTICA (2011-2015)	2	1/ 78.911

Fenilcetonuria

- ▶ Deficiencia de fenilalanina-hidroxilasa.
- ▶ Frecuencia: 1:10.000
- ▶ Causa retraso mental irreversible.
- ▶ Cursa con niveles elevados de Phe en sangre.

- ▶ La fenilalanina (Phe) es un aminoácido (AA) esencial que se metaboliza a tirosina por acción de la fenilalanina hidroxilasa (PAH); esta reacción requiere como cofactor la tetrahidrobiopterina (BH4)

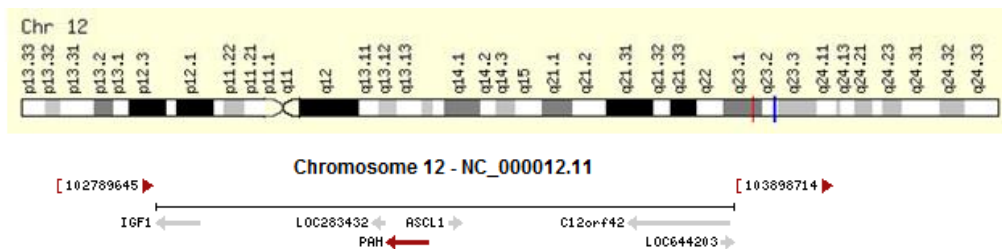


Mapa de las mutaciones de la PAH >970 mutaciones (<http://www.biopku.org>).

Localización cromosómica: Brazo largo del cromosoma 12 12q23.2

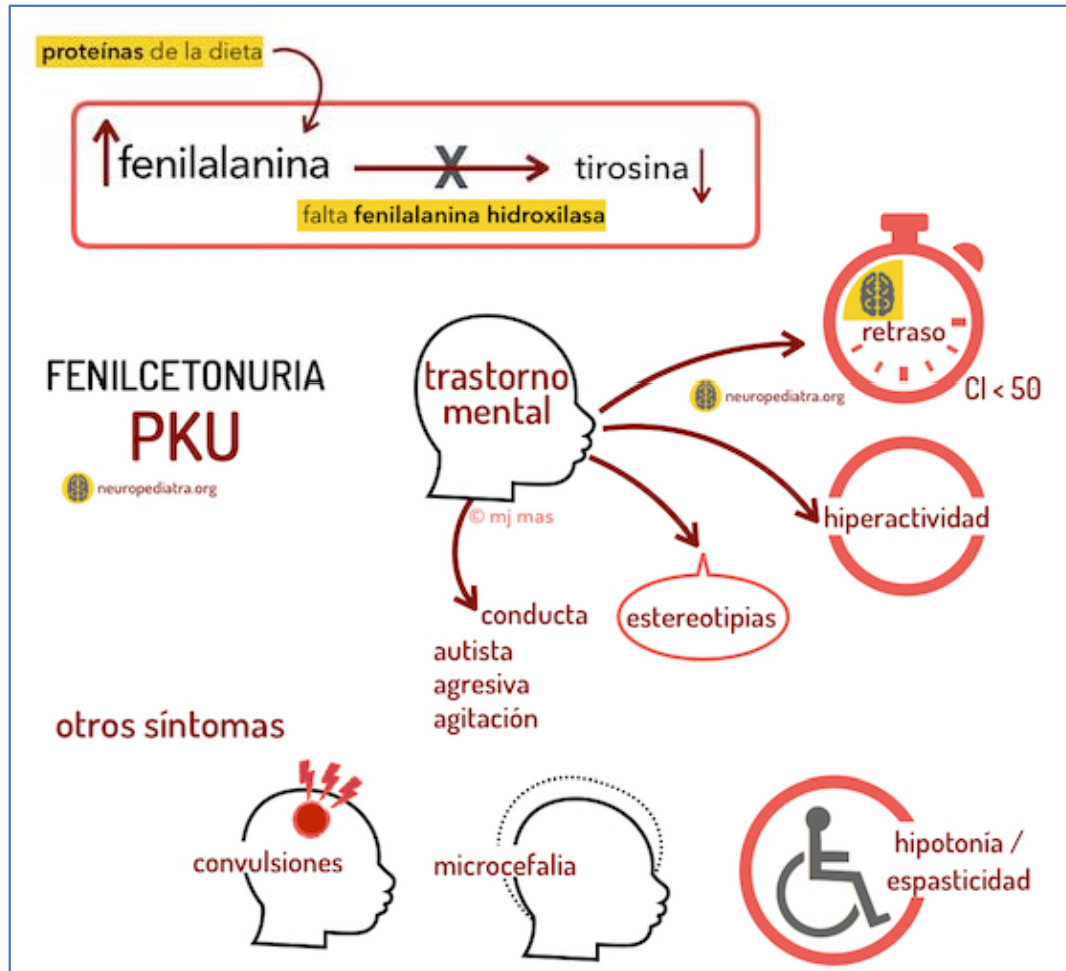
La mayoría de estas alteraciones están presentes en el exón 7 del gen que codifica para la PAH y el 60% de las mutaciones son missense produciendo el cambio de un aminoácido por otro.

El 30% de los casos se produce por 4 mutaciones detectadas en los exones 7, 8, 11 y 12 del gen PAH.



Molecular Genetics and Metabolism 2018 Sep;125(1-2):86-95. doi: 10.1016/j.ymgme.2018.06.011. Epub 2018 Jun 23. **Relationship between genotype, phenylalanine hydroxylase expression and in vitro activity and metabolic phenotype in phenylketonuria.** [Himmelreich N¹](#), [Shen N²](#), [Okun JG¹](#), [Thiel C¹](#), [Hoffmann GF¹](#), [Blau N³](#).

Qué afecta la Fenilcetonuria



Criterios para clasificación de hiperfenilalaninemias

Fenilcetonuria clasica (PKU)

Phe mayor a 20mg/dl desde las 48 hs de vida

Presencia de metabolitos anormales en la orina (fenilpiruvico, fenilacetico, fenilactico)

Tirosina plasmatica < de 1mg/dl

Biopterinas normales.

Hiperfenilalaninemia benigna (transitoria)

Phe entre 4 y 10mg/dl desde las 48 hs de vida

Biopterinas normales.

Tirosina plasmatica normal

Entre los 2 y 6 meses, valores normales de phe con dieta normal

Hiperfenilalaninemia persistente (HFAP)

Phe entre 4 y 19mg/dl desde las 48 hs de vida

Biopterinas normales.

Tirosina plasmatica normal

Deficiencia de Biopterinas

Phe mayor a 4mg/dl.

Relacion anormal entre biopterina y neopterina.

Daño neurologico severo

No responde al tratamiento nutricional

Falsos positivos

- ▶ Enfermedad hepática
- ▶ Muestra contaminada con sustancias que contengan proteínas.
- ▶ Dieta hiperproteica
- ▶ Alimentación Parenteral
- ▶ Prematurez
- ▶ ↑ Temperatura

Falsos negativos

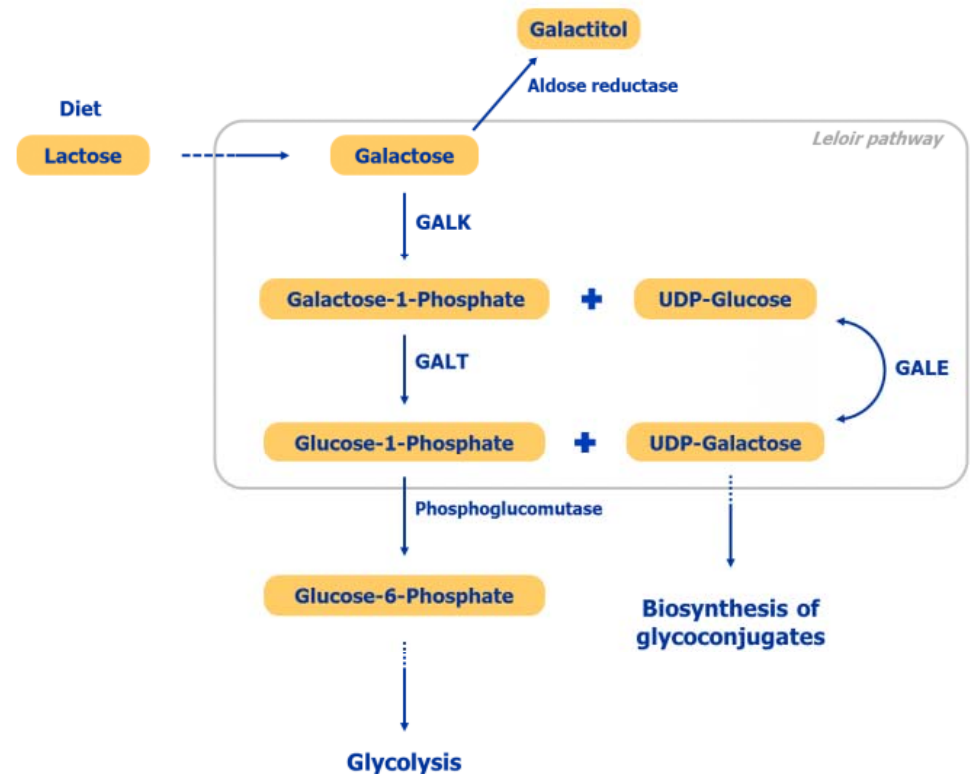
- ▶ Extracción precoz de la muestra.
- ▶ Exanguinotransfusión.

El tratamiento se modifica en las diferentes etapas de la vida

Galactosemia

- ▶ La galactosa es un monosacárido que se halla presente en la alimentación humana, principalmente en la leche (lactosa), pero que también se halla en las legumbres, las frutas y los cereales.
- ▶ Se metaboliza fundamentalmente en el hígado

TIPOS	ENZIMA AFECTADA	LOCALIZACIÓN CROMOSÓMICA	NOMBRE DEL TRANSTORNO
Tipo I	Galactosa-1-fosfato uridiltransferasa	Cromosoma 9	Galactosemia clásica
Tipo II	Galactoquinasa	Cromosoma 15 y 17	Déficit de galactoquinasa
Tipo III	UDP galactosa-4-epimerasa	Cromosoma 1	Déficit de UDP galactosa-4-epimerasa



Clínica y bioquímica en Galactosemia

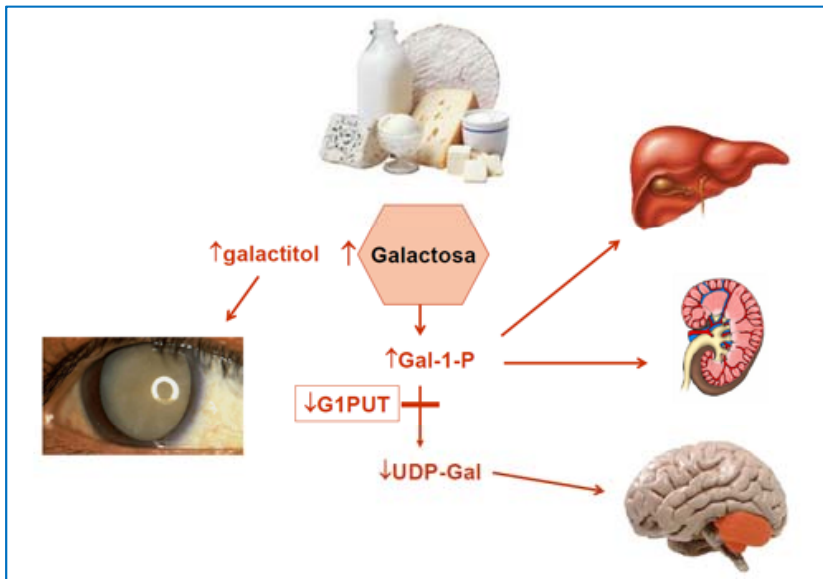


Table 5
Primary hypergalactosemias.

Disease	Blood total galactose	Blood galactose	Erythrocyte galactose-1-phosphate	Urine galactitol
Galactokinase (GALK) deficiency	↑↑↑	↑↑↑	Normal or Low	↑↑↑
Galactose-1-phosphate uridytransferase (GALT) deficiency	↑↑↑	↑↑	↑↑↑	↑↑
UDP-galactose-4'-epimerase (GALE) deficiency				
Benign ("peripheral")	↑	Normal	↑	Normal
Severe	↑	↑	↑	↑

Falsos Positivos

Shunts portosistémicos

Malformaciones hepáticas con
shunt A_V.

Otras metabolopatías

Hepatopatías como atresia
biliar

Falsos Negativos

Falta de exposición a la
galactosa

Tratamiento

FORMULA DE SOJA

ALIMENTOS LIBRES DE LACTOSA

SUSPENDER LACTANCIA MATERNA

Principales síntomas en la deficiencia de Biotinidasa



Recién nacida, con alopecia de cuero cabelludo y cejas.
Eritema facial y periauricular



Alopecia: caída del cabello en parches en Recién Nacido

▶ Hipotonía



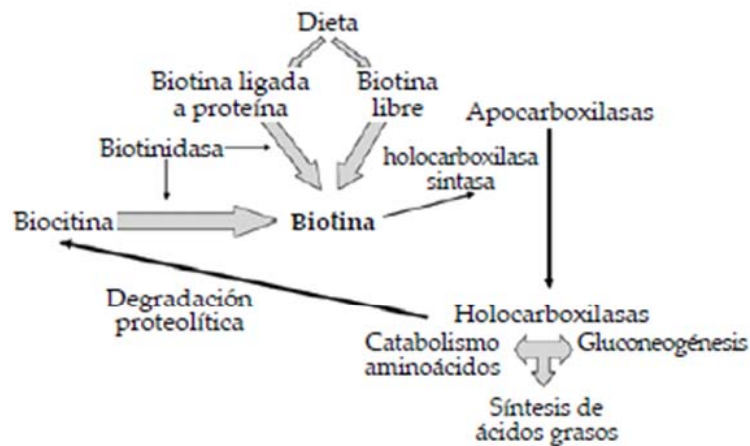
▶ Rash : dermatitis



+ CONVULSIONES

Principales síntomas en la deficiencia de Biotinidasa

FIGURA 2. Ciclo de la biotina



La enzima holocarboxilasa sintasa, une la biotina a las apocarboxilasas para formar holocarboxilasas activas. La biotinidasa libera la biotina de la biocitina que proviene de la degradación proteolítica de las holocarboxilasas y la ligada a péptidos.

- ▶ Dificultades para la alimentación.
- ▶ Vómitos
- ▶ Taquipnea, apnea, problemas respiratorios
- ▶ Hipotonía
- ▶ Ataxia
- ▶ Letargo
- ▶ Coma
- ▶ Retardo del desarrollo
- ▶ Acidosis metabólica
- ▶ Hiperamonemia
- ▶ Aciduria orgánica

Tratamiento

- ▶ Biotina 20 mg/día durante toda la vida. Vía oral.

ENFERMEDAD	METABOLITO DE PESQUISA	ESTUDIO DE CONFIRMACIÓN	VARIANTES	CLINICA	TRATAMIENTO
FENILCETONURIA 1/ 10000	Fenilalanina	Aminoácidos plasmáticos. Ácidos orgánicos urinarios.	1-Fenilcetonuria clásica. 2- Hiperfenilalaninemia 3- Déficit de Biopterinas (cofactor)	Retraso mental progresivo. Microcefalia Autismo Hiperactividad convulsiones	Dieta libre de Fenilalanina No suspender lactancia Cofactor enzimático Y otros.
GALACTOSEMIA 1/60000	Galactosa total	Dosaje de Galactosa Uridil Transferasa (enzima) (el Tratamiento no interfiere con la determinación)	1- Galactosemia clásica 2-Deficiencia de Galactoquinasa GALK 3- Deficiencia de Epimerasa	1-• Colestasis •Insuficiencia hepática •Hipoglucemia •Vómitos •Mal progreso de peso •Sepsis por E. coli 2. Cataratas 3. Forma severa: similar a la galactosemia clásica, mas retraso psicomotor	Dieta libre de lactosa. Suspender lactancia Leche de Soja
DEFICIENCIA DE BIOTINIDASA 1/70000	Método colorimétrico	Determinación de actividad de biotinidasa en suero. (el Tratamiento no interfiere con la determinación)	1- Deficiencia Total 2- Deficiencia parcial	• Alopecia • Rash cutáneo • Acidosis metabólica severa (↑ac. láctico) • Hiperamonemia • Convulsiones • Hipotonía	Biotina 20 mg/día en 1. De por vida. Biotina 10 mg/día 1 año en 2.

Principales síntomas en Hipotiroidismo

Signos y síntomas.

Problemas de alimentación

estreñimiento

macroglosia

hipoactividad

hipotonía

hernia umbilical

piel moteada

Piel seca

fontanela posterior $> 5\text{mm}$

Facies típicas

Hiperbilirrubinemia

Anemia

Desnutrición



ENFERMEDAD	METABOLITO DE PESQUISA	ESTUDIO DE CONFIRMACIÓN	VARIANTES	CLINICA
HIPOTIROIDISMO	TSH	TSH EN SUERO T4 total T4 libre	1- HC permanente 2- HC transitorio se reevalúa a los 2 años.	Retraso mental progresivo. Fontanela amplia Hernia umbilical Macroglosia Ictericia Constipación Llanto ronco Hipotonía Retraso de Crecimiento Anemia Hiperbilirrubinemia
HIPERPLASIA SUPRARRENAL	17 OH PROGESTERONA	17 OH PROGESTERONA EXTRACTIVA (EN HOSP. GARRAHAN)	1- Perdedora de sal 2- Virilizante simple	-Hipoglucemia . Hipotensión . Hiponatremia -Color oscuro de piel . Deshidratación severa

HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA

- a:** Tratamiento del shock e hipovolemia con solución fisiológica y solución glucosada.
- b:** Corrección de la acidosis metabólica.
- c:** *Glucocorticoides*: Hidrocortisona 60-100 mg/m²/día EV.
- d:** *Mineralocorticoides*: Fluorhidrocortisona 0,1-0,2 mg/día.
- e:** Monitoreo de acidosis, hipoglucemia, hipercaliemia e hiponatremia.

Este tratamiento es orientativo para el neonatólogo o pediatra y debe ser controlado por el endocrinólogo infantil

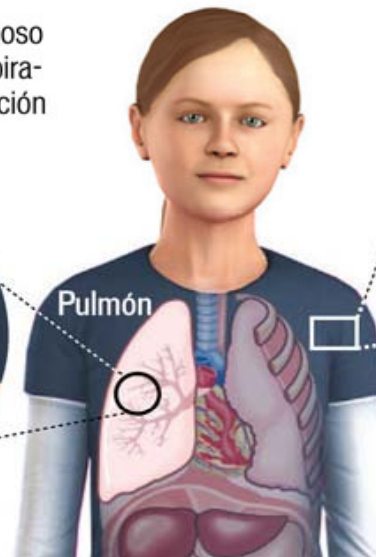
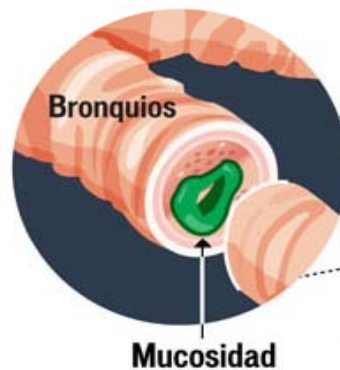
Fibrosis quística del Páncreas

Resultado de una mutación del gen que controla el ingreso y escape de cloro y sodio (sal) a través de las paredes de las células y tejidos del cuerpo

La fibrosis quística (FQ), enfermedad congénita, afecta principalmente los siguientes órganos:

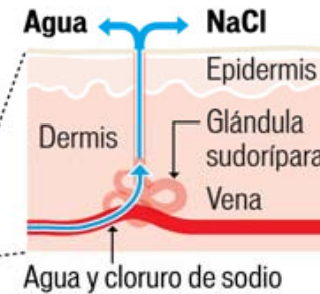
Pulmones

La producción anormal de un moco espeso y pegajoso bloquea los conductos respiratorios y propicia la proliferación de bacterias.



Glándulas del sudor

El sudor contiene sal en exceso. De 5 a 10 veces más de lo normal.



Aparato digestivo

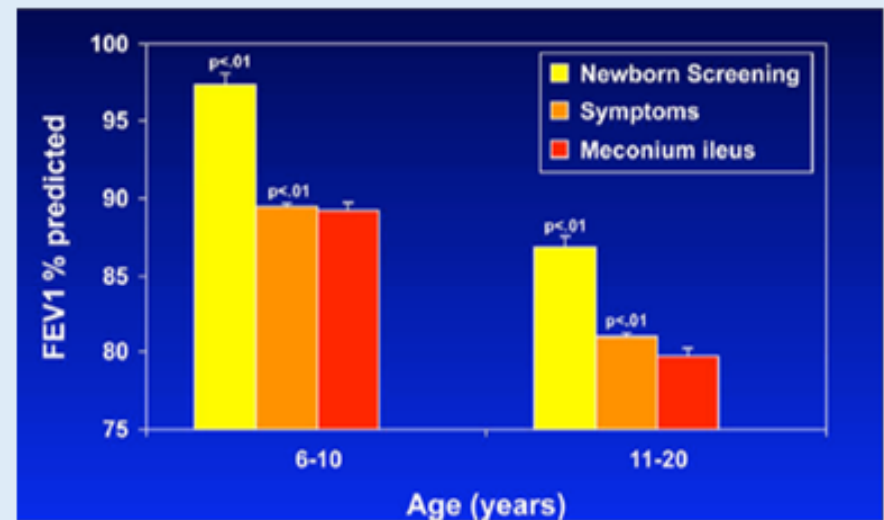
El moco tapa el flujo de enzimas pancreáticas que facilitan la

FIBROSIS QUÍSTICA DEL PÁNCREAS

La FQ es una enfermedad de evolución progresiva y su pronóstico depende fundamentalmente de la oportunidad del diagnóstico.

Existen evidencias que los niños diagnosticados mediante pesquisa neonatal (al nacer) y tratados adecuadamente, tienen mejor nutrición y función pulmonar que los diagnosticados por la presencia de síntomas.

Función pulmonar en niños con FQP diagnosticados con diferentes métodos según registro americano de FQ 2002



Accurso y Col J. Pediatrics 2005

Tabla 1. Alternativas para realizar tamizaje neonatal para Fibrosis Quística

Protocolo
IRT / IRT
IRT / DNA panel limitado
IRT / DNA panel extendido *#
IRT / DNA / IRT *
IRT / IRT / DNA
IRT / PAP
IRT / PAP / DNA
IRT / PAP / DNA panel extendido #

IRT: tripsinógeno inmunoreactivo
PAP: proteína asociada a pancreatitis
* Combinaciones de mayor sensibilidad
Combinaciones de mayor especificidad

FIBROSIS QUÍSTICA Y TAMIZAJE NEONATAL NEWBORN SCREENING (NBS) AND CYSTIC FIBROSIS

Dra. María Lina Boza

Neumóloga pediatra. Hospital Clínico San Borja Arriarán, Santiago
Profesor Adjunto Pediatría Universidad de Chile
Referente Técnico para Fibrosis Quística, Ministerio de Salud, Chile

Diagnóstico de FQP

Medición del diferencial de potencial nasal.



Prueba genética de ADN.



Tamizaje Neonatal- determinación de tripsina inmunoreactiva.



ANTES DE LOS 30 DÍAS DE VIDA

Pruebas de Sudor.



Caso clínico sospechoso de FQP:



Desnutrición severa



Dermatitis pelagra

Pesquisa Neonatal

	TIR/TIR	TIR/ADN	TIR/PAP
Sensibilidad	< 83%	> 90% población / mutaciones analizadas	80 a 100%
VPP	10 a 20%	40 a 50%	4 a 8 %
Ventajas		Alto VPP No requiere recitación	No requiere recitación
Desventajas	Alta tasa de recitación	Detecta portadores sanos y mutaciones que pueden no tener significado clinico Costo	

Conclusiones

- ▣ Hay suficientes evidencias que muestran los beneficios de la pesquisa neonatal en FQ
- ▣ Ninguno de los sistemas de pesquisa actuales es perfecto
- ▣ Existen falsos positivo y negativos en todos los sistemas
- ▣ Debe mantenerse alto nivel de sospecha en pacientes con síntomas de FQ a pesar que la pesquisa sea negativa.
- ▣ Los pacientes en los cuales la pesquisa es inconclusa deben ser controlados periódicamente en centros de FQ

Conclusiones y Desafíos

- 1- Desde la implementación de la Pesquisa en Argentina ha crecido en forma sostenible en éstos 12 años.
- 2- Es un hito de equidad para la población infantil.
- 3- Pendiente : la evaluación de los Programas en el seguimiento de los pacientes.
- 4- Unificar los datos con el sector privado.
- 4- Cobertura Universal de los tratamientos.
- 5- Fortalecer los equipos interdisciplinarios para el seguimiento.
- 6- Involucrar a más pediatras en la filosofía de la Pesquisa como herramienta de prevención.