

# Pesquisa neonatal

Aída Lemes <sup>1</sup>, Cecilia Queijo <sup>2</sup>, Paola Garlo <sup>2</sup>, María Machado <sup>2</sup>, Graciela Queiruga <sup>3</sup>

## ¿Qué es la pesquisa neonatal?

La pesquisa neonatal (PNN) es un camino completamente establecido para identificar, entre miembros de una población, como es la de recién nacidos, aquellos posiblemente afectados por una enfermedad específica antes del desarrollo de signos clínicos de la afección. El objetivo es iniciar un tratamiento temprano que pueda cambiar el curso natural de la enfermedad o sea prevenir una severa incapacidad o incluso la muerte.

Un concepto importante en cuanto a los estudios efectuados para PNN, es que los análisis realizados no permiten hacer diagnóstico, logran detectar algún individuo con alta sospecha. Este debe ser estudiado con análisis confirmatorios los cuales son diferentes de acuerdo a las afecciones pesquisadas. La PNN lo que logra entonces es separar, en una población aparentemente sana, individuos que probablemente tengan una enfermedad específica de aquéllos que probablemente no la tengan.

## ¿Cómo ha sido el desarrollo histórico de la PNN en el mundo?

Históricamente, la PNN comienza con el estudio de fenilcetonuria (PKU) gracias a los trabajos pioneros de un gran investigador de EE.UU., Robert Guthrie, quien describe el método de cuantificación de fenilalanina que lleva su nombre: método de inhibición bacteriana de Guthrie <sup>(1)</sup>. Hasta ese momento, la PNN estaba limitada a centros hospitalarios.

Los programas nacionales de pesquisa neonatal se inician a partir del desarrollo de una manera sencilla de toma y transporte de muestra de sangre como es la gota de sangre en papel de filtro, ideada y validada también por R. Guthrie en 1963. Esto, que en la actualidad nos resulta tan simple y cotidiano, es lo que garantizó el éxito de los programas de pesquisa neonatal a partir de la década del 60.

## ¿Existen guías internacionales respecto a las características que deberían cumplir las enfermedades a incluir en un programa de PNN?

Los principios de detección temprana formulados por Wilson y Jungner en 1968 han sido el marco inicialmente establecido y usado para considerar si un programa de pesquisa neonatal es aplicable <sup>(2)</sup>. En 1997, estos criterios fueron revisados, modificados y expandidos por Pollit y colaboradores <sup>(3)</sup>. En resumen, la pesquisa neonatal debería incluir afecciones severas que tengan una prevalencia razonable, que sean tratables o controlables y para las cuales exista un análisis bioquímico sencillo y específico realizable en gran escala.

## ¿Los paneles de enfermedades a investigar son uniformes en los programas de diferentes países?

Si bien, como se dijo, hay guías internacionalmente aceptadas con respecto a los criterios que deberían cumplir las enfermedades para ser incluidas en los programas de PNN, en los diferentes países de Europa, hay diferencias importantes en cuanto a las enfermedades incluidas en los paneles de detección por PNN (tablas 1 y 2). Lo mismo se aprecia en los programas de PNN en los diferentes estados en EE.UU., como puede verse en <http://genes-r-us.uthscsa>.

En definitiva, cuáles son las enfermedades que son detectadas por PNN depende de decisiones de los estados, si bien hay trabajos que intentan llegar a paneles uniformes <sup>(4,5)</sup>.

## ¿Es de esperar falsos positivos y falsos negativos en la PNN?

Es importante tener presente que los programas de PNN pueden tener falsos positivos que ameritan la recitación del paciente, así como falsos negativos. Esto último

1. Médico. Laboratorio de Pesquisa Neonatal. BPS.

2. Bioquímica Clínica. Laboratorio de Pesquisa Neonatal. BPS.

3. Dra Q.F Graciela Queiruga. Gerente de Laboratorio. Laboratorio de Pesquisa Neonatal. BPS. Laboratorio de Pesquisa Neonatal. Banco de Previsión Social

**Tabla 1.** Desórdenes recomendados para PNN

Desorden	EE.UU.	Dinamarca	Alemania	Holanda	Inglaterra
HC	+	+	+	+	+
HAC	+	+	+	+	
Galactosemia	+		+	+	
Drepanicitosis	+			+	+
Biotinidasa	+		+	+	
FQ	+			+	+
Toxo. Cong	+	+			

Toxo Cong: toxoplasmosis congénita. Tomado de referencia 13

hace que sea relevante que el pediatra mantenga siempre el juicio clínico ante cada paciente independientemente de que tenga PNN normal.

Hay trabajos que muestran el impacto a nivel de los padres y la familia en los casos de recitaciones por parte de los programas de PNN ya sea por falso positivo como por otros motivos como es una muestra insuficiente <sup>(6)</sup>.

#### ¿Cómo avanza la PNN en Latinoamérica?

La pesquisa neonatal en Latinoamérica, tiene sus primeros pasos a mediados de los años 70. Se trató de iniciativas individuales restringidas a maternidades puntuales en el ámbito público o privado. Paulatinamente, con el tiempo se logra su implementación sistemática bajo la estructura, en algunos países, de un programa nacional de PNN. Por lo tanto, actualmente en Latinoamérica, el grado de variación en cuanto a la organización para PNN es importante. A saber: países con un cumplimiento óptimo respecto a número de enfermedades a investigar y cobertura de nacimientos (Chile, Costa Rica, Cuba, Uruguay); otros con rápida expansión de su cobertura (Brasil, México, Argentina, Colombia); algunos otros en una fase de implementación reciente (Paraguay, Panamá, Venezuela); otros con actividades mínimas aisladas, no organizadas en programas nacionales y en algunos casos a demanda de los padres (Nicaragua, Perú, Ecuador, Guatemala, Honduras) y finalmente otros sin ninguna actividad relacionada con la pesquisa neonatal como Haití, El Salvador <sup>(7)</sup>.

#### ¿Cómo ha sido el desarrollo de la PNN y en qué estamos en Uruguay?

En Uruguay, la pesquisa neonatal se inicia en agosto del año 1990 en la maternidad del Sector Salud del Banco de Previsión Social, segunda en el país por el número de nacimientos en aquel momento. Esto fue una iniciativa

del pediatra Dr. Aquiles Delfino y la Dra Q.F. Graciela Queiruga, para la detección de hipotiroidismo congénito (HC) dosificando TSH en suero obtenido de sangre de cordón umbilical <sup>(8)</sup>. Cuatro años después la PNN para esta enfermedad, se hace obligatoria a través del decreto 183/94 del Ministerio de Salud Pública (MSP). A un año del comienzo de la PN, obligatoria para HC, la cobertura llega a casi 100% de los recién nacidos del país.

En noviembre del 2007, se hace obligatoria la PNN para dos enfermedades: fenilcetonuria (PKU) e hiperplasia suprarrenal congénita (HAC) por el decreto del MSP número 416/07. A partir del año 2009 se hace obligatoria la PNN para fibrosis quística (FQ) por el decreto 677/09.

Por otra parte, a partir del decreto 389/08 es obligatoria la PNN para hipoacusia congénita (Hc), la cual se lleva a cabo mediante estudio de emisiones otoacústicas.

En nuestro país, la PNN para HC, PKU, HAC, FQ e Hc es universal, gratuita y obligatoria y al momento mantiene una cobertura de casi 100% de los nacimientos.

Los análisis para la PNN se encuentran centralizados en el Laboratorio de Pesquisa Neonatal (LPN) de la Gerencia de Laboratorios del BPS en Montevideo, a donde llegan las muestras desde todas las maternidades del país, públicas y privadas.

La incorporación de un espectrómetro de masa en tándem (MS/MS) al LPN, permitió, en diciembre del 2008, iniciar un plan piloto para el estudio sistemático en los recién nacidos de 20 enfermedades por errores congénitos del metabolismo: aminoacidopatías, defectos en la beta-oxidación mitocondrial de ácidos grasos y acidosis orgánicas.

A fines del año pasado el LPN incorporó dos equipos que permiten realizar estudios confirmatorios para los

**Tabla 2.** Desórdenes recomendados para PNN usando MS/MS

Desorden	EE.UU.	Dinamarca	Alemania	Holanda	Inglaterra
PKU	+	+	+	+	+
MSUD	+	+	+	+	
Hcy	+			+	
Tyr I	+			+	
Citrulinemia	+	+			
Ac Arg	+	+			
Argininemia	+	+			
HHH	+	+			
VLCAD	+	+	+	+	
LCAD	+	+	+	+	
MCAD	+	+	+	+	+
SCAD	+	+			
Ac Glut II	+	+			
CPT I	+	+	+		
CPT II	+	+	+		
CATD	+	+	+		
Ac Prop	+	+			
Ac Met	+	+			
Ac Isoval	+		+	+	
As Glut I	+	+	+	+	
MCD	+			+	
Def 3OHMGCoALy	+	+		+	
Def BKT	+	+		+	
Def 3MCCoAC	+	+			

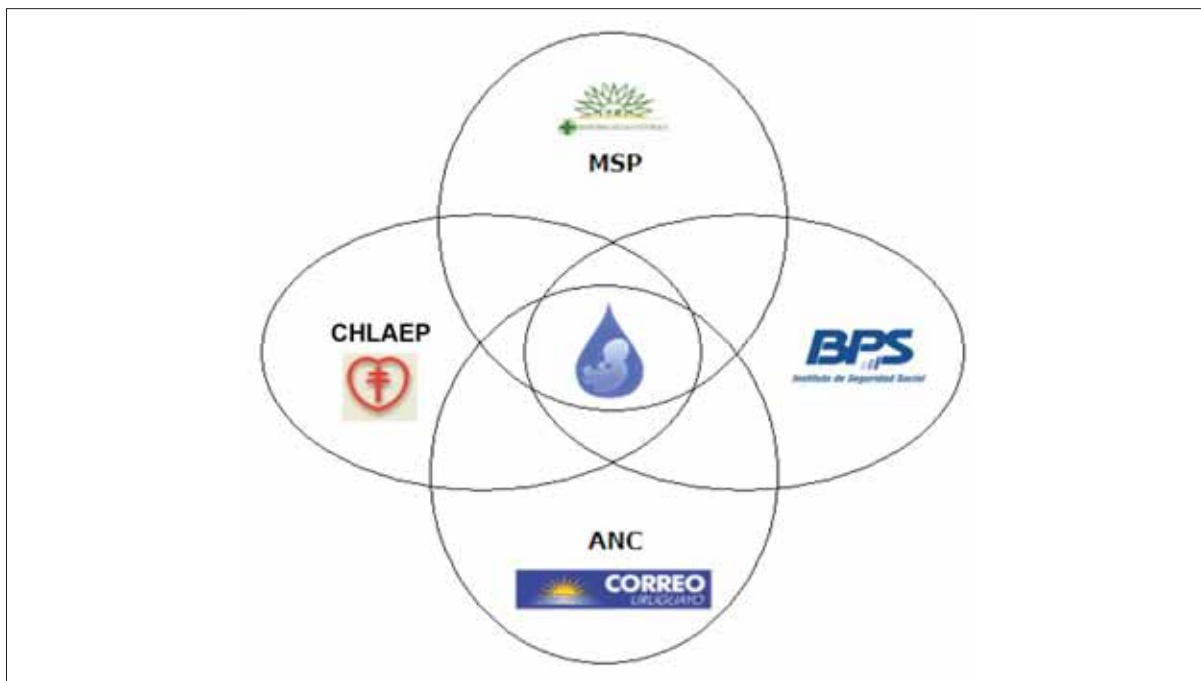
Tomado de referencia 13

PKU: fenilcetonuria; MSUD: leucinosi; Hcy: homocistinuria; Tyr I: tirosinosis I; AC Arg: Aciduria argininosuccinica; HHH: hiperamoniemia, hiperornitinemia, homocitrulinuria; VLCAD: deficiencia de acilCoA-deshidrogenasa de cadena muy larga; LCAD: deficiencia acil-CoA-deshidrogenasa de cadena larga; MCAD: deficiencia de acilCoA-deshidrogenasa de cadena media; SCAD: deficiencia de acil-CoA-deshidrogenasa de cadena corta; Ac Glut II: aciduria glutarica II; CPT I: deficiencia de carnitina palmitoil transferasa I; CPT II: deficiencia de carnitina palmitoil transferasa II; CATD: deficiencia de carnitina aciltransferasa; Ac Prop: acidemia propionica; Ac Met: acidemia metilmalonica; Ac Isoval: acidemia isovalerica; Ac Glut I: acidemia glutarica I; MCD: ; Def 3OHMGCoALy: deficiencia 3-hidroxi-metil-glutaril-CoA-liasa; Def BKT: deficiencia beta cetotilasa; Def 3MCCoAC: deficiencia de 3-metilcrotonilCoA-carboxilasa.

tres grupos de errores congénitos del metabolismo mencionados. En el curso del presente año, se prevé el desarrollo y puesta a punto de las técnicas necesarias.

¿Cuáles son los componentes de un programa nacional de PNN?

Lo primero que hay que decir es que un programa nacional de PNN no es sólo el análisis del laboratorio que permite detectar un posible afectado. Por el contrario, el laboratorio no es más que un eslabón en una importante y compleja



**Figura 1.** Las cuatro instituciones públicas comprometidas con el funcionamiento de Sistema Nacional de Pesquisa Neonatal. MSP: Ministerio de Salud Pública; BPS: Banco de Previsión social-Instituto de la Seguridad Social; ANC Administración Nacional de Correos; CHLAEP: Comisión Honoraria de Lucha Antituberculosa y Enfermedades Prevalentes (ver funciones en el texto).

cadena de elementos. En este sentido y como puede verse en la figura 1, en Uruguay las instituciones públicas comprometidas en el funcionamiento del Programa Nacional de Pesquisa Neonatal son: MSP decretando la obligatoriedad de la detección, la Comisión Honoraria para la Lucha Antituberculosa y Enfermedades Prevalentes (CHLAEP) supervisando y controlando que todos los recién nacidos tengan la pesquisa y recitando a los pacientes que requieren repetición, la Administración Nacional de Correos (ANC) transportando las muestras y el Banco de Previsión Social-Instituto de la Seguridad Social (BPS) aportando el LPN entre otros componentes.

Por otro lado, un programa de PNN debe garantizar que cada individuo identificado sea estudiado, evaluado clínicamente, en caso de confirmación tenga el tratamiento adecuado a su patología, seguimiento clínico-bioquímico protocolizado y asesoramiento genético a la familia. En este sentido, nuestro programa cuenta con policlínicas de seguimiento y tratamiento de los pacientes detectados por PNN que funcionan en el Departamento Médico Quirúrgico (DEMEQUI) del BPS donde son derivados los pacientes pesquisados. Funciona allí un equipo técnico multidisciplinario para PKU y otros errores congénitos del metabolismo y otro para FQ. Ambos equipos mantienen vínculo con el pediatra de cada paciente para lograr un óptimo seguimiento de

los pacientes detectados y confirmados. Tanto para HC como HAC, los recién nacidos detectados por PNN, son seguidos y tratados en sus centros de origen.

Otro componente importante de un programa de PNN es la educación de todos los integrantes del mismo, así como a la población general y en especial de las madres. Con este objetivo, es que en nuestro país, año a año, se realizan reuniones nacionales, regionales y locales (se visitan diferentes maternidades de todo el país) con los distintos efectores de salud vinculados al programa de PNN con fines de hacerlo cada vez más eficiente capacitando respecto a:

- calidad de las muestras: se refuerza la importancia de un control de calidad de la muestra a nivel local y de tomar enseguida una nueva muestra en caso de mala calidad. Es crítico, disminuir el impacto emocional que determina en la familia, una recitación. Cuando se realiza el control de calidad en el laboratorio de PNN y el recién nacido debe ser recitado por este motivo, hay una demora de varios días en la realización del estudio y por lo tanto en la captación de un posible positivo. Por otro lado, en la medida que se han ido incorporando nuevas enfermedades a nuestro panel de PNN, el número y calidad de la muestra son por demás importantes;

- importancia de que las muestras sean remitidas al LPN de forma inmediata, diariamente, independientemente del número de muestras/nacimientos. Evidentemente, el factor tiempo es importante en todos los casos, pero en algunos como es el caso de FQ más aún ya que su marcador, la tripsina inmunorreactiva (TIR) por un lado es inestable en la muestra y por otro disminuye biológicamente en el niño a medida que pasan los días, todo lo cual enfatiza el factor tiempo a fin de evitar no poder realizar la PNN adecuadamente.

Por último, respecto a la educación a la población han sido diseñados especialmente folletos de divulgación así como pósters que están destinados a ser colocados en todas las maternidades para que sean accesibles para las embarazadas.

¿Hacia adónde avanza la PNN, cuál es el futuro?

Por un lado, se está viendo el avance en aspectos técnicos para la pesquisa de enfermedades lisosomales que pueden verse beneficiadas de un diagnóstico temprano para un tratamiento oportuno como puede ser trasplante de precursores hematopoyéticos o terapia de reemplazo enzimático<sup>(9,10)</sup>.

Por otro lado, una autora australiana de reconocida experiencia en el campo de la PNN como es B. Wilcken destaca el éxito en la iniciativa del sistema de salud pública al incorporar la pesquisa neonatal para enfermedades tratables, pero advierte también de no perder el horizonte dado que los avances tecnológicos tienen gran magnitud pudiendo llegar a ofrecer pesquisas para enfermedades de inicio en el adulto<sup>(11)</sup>. Este punto ya unos años antes preocupaba a J-L Dhondt cuando hablaba de los riesgos de moverse del campo de la medicina preventiva de la PNN actual al de la medicina predictiva (pesquisa para susceptibilidad para afecciones complejas)<sup>(12,13)</sup>.

## Referencias bibliográficas

1. **Guthrie R, Susi A.** A simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large populations of newborn infants. *Pediatrics* 1963; 32: 338-43.
2. **Wilson J, Jungner G.** Principles of Screening for disease. Geneva: World Health Organization, 1968.

3. **Pollitt RJ, Green A, McCabe CJ, Booth A, Cooper NJ, Leonard JV, et al.** Neonatal screening for inborn errors of metabolism: cost, yield and outcome. *Health Technol Assess* 1997; 1(7): i-iv, 1-202.
4. **Watson M, Mann MY, Lloyd-Puryear, Rinaldo P, Howell R.** Newborn screening: toward a uniform screening panel and system – executive summary. *Pediatrics* 2006; 177: S297-307.
5. **Green NS, Rinaldo P, Brower A, Boyle C, Dougherty D, Lloyd-Puryear M, et al.** Committee Report: Advancing the current recommended panel of conditions for newborn screening. Advisory Committee on Heritable Disorders and Genetic Diseases in Newborns and Children. *Genet Med* 2007; 9(11): 792-6.
6. **Gurian EA, Kinnamon DD, Henry JJ, Waisbren SE.** Expanded newborn screening for biochemical disorders: the effect of a false-positive result. *Pediatrics* 2006; 117(6): 1915-21.
7. **Borrajo GJ.** Newborn screening in Latin America at the beginning of the 21st century. *J Inherit Metab Dis* 2007; 30(4): 466-81.
8. **Queiruga G.** Detección sistemática de Hipotiroidismo Congénito a todos los recién nacidos de Uruguay. Asociación de Química y Farmacia del Uruguay. *Rev Institucional* 1994; 11: 7-11.
9. **De Jesus VR, Zhang XK, Keutzer J, Bodamer OA, Mühl A, Orsini JJ, et al.** Development and evaluation of quality control dried blood spot materials in newborn screening for lysosomal storage disorders. *Clin Chem* 2009; 55(1): 158-64.
10. **Reuser AJ, Verheijen FW, Bali D, van Diggelen OP, Germain DP, Hwu WL, et al.** The use of dried blood spot samples in the diagnosis of lysosomal storage disorders: current status and perspectives. *Mol Genet Metab* 2011; 104(12): 144-8.
11. **Wilcken B.** Newborn screening: how are we travelling, and where should we be going? *J Inherit Metab Dis* 2011; 34: 569-74.
12. **Dhondt JL.** Neonatal screening: from the Guthrie age to “genetic age” *J Inherit Metab Dis* 2007; 30: 418-22.
13. **Pollitt RJ.** Introducing new screens: Why are we all doing different things? *J Inherit Metab Dis* 2007; 30: 423-9.

**Correspondencia:** Dra A. Lemes. Laboratorio de Pesquisa Neonatal. Banco de Previsión Social. Montevideo, Uruguay.  
Correo electrónico: alemes@bps.gub.uy