



1^{ras} Jornadas de Pesquisa Neonatal de la Provincia de Buenos Aires

10^o Aniversario del Programa de Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedades Congénitas (PRODYTEC)

La Plata, 19 y 20 de agosto de 2005
Salón Auditorio Bernardino Rivadavia
Calle 7 N° 775 esq. 47 - La Plata

La Pesquisa Neonatal de Enfermedades Congénitas comienza en los países desarrollados en la década del sesenta a partir del desarrollo del método de Guthrie para detectar neonatos con hiperfenilalaninemia. En nuestro país, en cambio, su implementación se vio retrasada durante muchos años, a pesar de haber sido dictadas en 1986, una ley nacional y una ley provincial en la Provincia de Buenos Aires, que hacía obligatoria la pesquisa neonatal de hipotiroidismo congénito y fenilcetonuria. Fue recién en abril de 1995, cuando a partir del ofrecimiento efectuado por parte de la Fundación Bioquímica Argentina al Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires se dio inicio al primer programa organizado, centralizado y regionalizado del país, el Programa de Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedades Congénitas - PRODYTEC.

El mencionado programa fue concebido para permitir la detección de recién nacidos sospechados de padecer alguna de estas enfermedades, realizar su confirmación, implementar su tratamiento y controlar su evolución en todos los recién nacidos del territorio de la provincia de Buenos Aires, dando cumplimiento a la ley 10.429/86. Para su puesta en práctica se convocó a profesionales de reconocida experiencia en el tema, siendo establecido el laboratorio de la Fundación Bioquímica Argentina como centro de pesquisa y el Hospital de Niños "Sor María Ludovica" de La Plata como centro de confirmación y tratamiento.

Al cumplirse los primeros 10 años de labor ininterrumpida, los miembros de la Comisión Coordinadora del PRODYTEC han considerado la importancia de conmemorar este hecho organizando las **Primeras Jornadas de Pesquisa Neonatal de la Provincia de Buenos Aires**. Su objetivo ha sido dar a conocer los resultados obtenidos a lo largo

de este período y devolver los mismos a los representantes de hospitales públicos e instituciones del sector privado de la Provincia afectados al Programa, en forma de un mecanismo de retroalimentación. De igual manera se reformularon objetivos para cumplir las metas iniciales, solicitando mayor apoyo del Ministerio de Salud para lograr la cobertura de todos los recién nacidos de la provincia, en forma óptima y eficiente.

En esta ocasión es importante mencionar que estas Primeras Jornadas fueron declaradas de Interés Provincial por la Cámara de Diputados de la Provincia de Buenos Aires y de Interés Municipal por la Municipalidad de La Plata, contando con el auspicio de la Facultad de Ciencias Exactas y de Ciencias Médicas de la UNLP y de numerosas organizaciones y colegios que agrupan a diferentes profesionales de la salud. Finalmente, también expresamos nuestro agradecimiento a las diferentes empresas comerciales que con su colaboración hicieron posible la organización de este evento.

Las presentes jornadas científicas han permitido, además de cumplir los objetivos de las mismas, demostrar el interés que la pesquisa neonatal de enfermedades congénitas representa para los profesionales de la salud ocupados de la atención de recién nacidos y para los grupos dedicados a la prevención de la discapacidad, lo cual se ha visto reflejado en la numerosa concurrencia al evento y en su grado de participación.

Gustavo JC Borrajo – Norma B. Spécola
Comisión Coordinadora
Programa de Diagnóstico y Tratamiento
de Enfermedades Congénitas

PROGRAMA CIENTÍFICO

Viernes 19 de agosto

Sesión Plenaria: PRODYTEC: Pasado y Presente.

- 10:00. Apertura *Dr. Ismael Pasaglia*
 10:10. Presentación del PRODYTEC. *Dra. Jorgelina Pattin.*
 10:30. Fenilcetonuria. *Dra. Norma Spécola.*
 10:50. Hipotiroidismo Congénito. *Dra. Zulma Santucci.*
 11:10 – 11:30. Café

Conferencia

- 11:30. Significación de la Pesquisa Neonatal y sus Beneficios en la Salud de la Población. *Dra. Sonia Iorcansky.*

Sesión Plenaria: Pesquisa Neonatal: Organización y Funcionamiento.

- 12:00. Pesquisa Neonatal: del Análisis de Sangre a la Prevención. *Dr. Gustavo Borrajo.*
 12:20. Aspectos Analíticos del Laboratorio de Pesquisa Neonatal. *Dr. Fabián Gómez.*
 12:40. El Laboratorio de Confirmación. *Dra. Andrea Tournier – Dra. Laura Muschietti.*
 13:00. Discusión.

13:10 – 15:00. **Almuerzo****Sesión Plenaria: Tratamiento y Seguimiento**

- 15:00. Tratamiento y Seguimiento de los Pacientes con Fenilcetonuria. *Dra. Mariana Núñez.*
 15:20. Contexto Social-Familiar en la Adherencia al Tratamiento de Fenilcetonuria. *A. Soc. Perla Milman.*
 15:30. Hiperfenilalaninemias no-Fenilcetonuria: Valoración de de Formas Intermedias. *Dra. Norma Spécola.*
 15:40. Tratamiento y Seguimiento del Hipotiroidismo Congénito. *Dra. Zulma Santucci – Dra. Analía Morín.*
 15:55. Hipotiroidismo Congénito: Evaluación del Desarrollo. *Psic. Ana Balán.*
 16:05. Adherencia al Tratamiento en Hipotiroidismo Congénito. *A. Soc. Perla Milman.*
 16:15. Hipotiroidismo Congénito: Resultados en la Reevaluación Diagnóstica. *Dra. Verónica González.*
 16:25. Discusión.

16:35 – 16:50. Café

Conferencia

- 16:50. Experiencia del Programa Nacional de Pesquisa Neonatal de Brasil. *Dra. Tania Marini de Carvalho.*

Sesión Plenaria: Otros Programas de Pesquisa Neonatal de Argentina.

- 17:20. Experiencia de la Fundación de Endocrinología Infantil en la Pesquisa Neonatal de Fenilcetonuria. *Dra. Ana Chiesa.*
 17:40. Experiencia del Programa del Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires. *Dr. Héctor Berzel.*
 18:00. Experiencia del Programa de la Provincia de Mendoza. *Dr. Pablo Caligiore.*
 18:20. Discusión.

Sábado 20 de agosto

Sesión Plenaria: Pesquisas no Obligatorias en la Provincia de Buenos Aires.

- 09:00. Fibrosis Quística. *Dr. Luis Pistaccio.*
 09:20. Galactosemia. *Dra. Norma Spécola.*
 09:40. Hiperplasia Suprarrenal Congénita. *Dra. Viviana Balbi.*
 10:00. Pesquisa Neonatal por Espectrometría de Masa en Tandem. *Dra. Andrea Schenone.*
 10:20. Discusión
 10:30 – 10:50. Café

Conferencias

- 10:50. Pesquisa Neonatal de Enfermedades Lisosomales. *Dra. Mariana Blanco.*
 11:20. Organización del Programa Nacional de Pesquisa de Brasil. Participación del Estado. *Dra. Tania Marini de Carvalho*

Sesión plenaria: Problemática de la Pesquisa Neonatal en la Provincia de Buenos Aires

- 12:00. Representante Hospital San Felipe de San Nicolás.
 12:10. Representante Hospital Chutro de San A. de Padua.
 12:20. Representante Hospital Mi Pueblo de Florencio Varela.
 12:30. Representante de Instituciones de Discapacitados.
 12:40. Representante del Mrio. de Salud de la Prov. de Buenos Aires.
 12:50. Representante de la Comisión de Salud de la Cámara de Diputados de la Prov. de Buenos Aires.
 13:00. Representante de la Com. Coordinadora del PRODYTEC.
 13:10. Discusión.
 13:30. **Clausura de las Jornadas.**

COMITÉ ORGANIZADOR

Gustavo JC Borrajo - Perla Milman
 Jorgelina Pattin - Zulma C Santucci
 Norma B Spécola

AUSPICIOS

Ministerio de Salud de la Prov. de Buenos Aires
 Municipalidad de La Plata
 Honorable Senado de la Provincia de Buenos Aires
 H.I.A.E.P. "Sor María Ludovica" de La Plata
 Sociedad Argentina de Pediatría (Filial La Plata)
 Federación Bioquímica de la Provincia de Buenos Aires.
 Confederación Unificada Bioquímica de la República Argentina (CUBRA)
 Facultad de Ciencias Exactas – UNLP
 Facultad de Ciencias Médicas – UNLP
 Colegio de Médicos de la Provincia de Buenos Aires
 Colegio de Bioquímicos de la Provincia de Buenos Aires
 Colegio de Asistentes Sociales y Trabajadores Sociales de la Prov. de Buenos Aires (Distrito La Plata)

Informes e inscripción
 Fundación Bioquímica Argentina
 Telefax: (0221)424-1252 - E-mail: jornadaspesquisa@fba.org.ar

**PROGRAMA DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES CONGÉNITAS – PRODYTEC:
PRESENTACIÓN DEL PROGRAMA**

Jorgelina Pattin. Comisión Coordinadora PRODYTEC. Hospital de Niños “Sor María Ludovica”. La Plata.

PESQUISAR significa seleccionar de un grupo de personas aparentemente sanas las que tienen probabilidad de no serlo. Por lo tanto, forma parte de la Medicina Preventiva y la Atención Primaria para la Salud. Para que una enfermedad sea considerada pesquisable debe cumplir los siguientes requisitos: tener consecuencias serias, carecer de síntomas en el período neonatal, tener bien caracterizado el curso natural de la patología, poseer un tratamiento propuesto efectivo cuya aplicación precoz dé resultado óptimo, tener alta incidencia, contar con un método de pesquisa accesible y confiable y una relación costo/beneficio aceptable.

La pesquisa de enfermedades congénitas debe realizarse en el marco de un programa.

Historia del Programa: en 1986 se sancionó la Ley Provincial 10.429, que establece la obligatoriedad para detectar Fenilcetonuria (PKU) e Hipotiroidismo Congénito (HC) en todo recién nacido (RN) de la Provincia de Buenos Aires. En 1994 se llegó a un acuerdo entre el Ministerio de Salud y la Fundación Bioquímica Argentina, y por Resolución Ministerial se formó la Comisión Coordinadora del futuro programa. En 1995 se firmó el convenio que dio origen al PRODYTEC y en abril del mismo año se inició el primer Programa de Pesquisa en Hospitales Públicos de la Provincia de Buenos Aires (PBA). En 1996 se reglamentó la ley 10.429, que posibilitó la extensión del Programa a los sectores privado y municipal.

Las pautas del Programa son:

Tiempo de recolección de la muestra: desde las 24 h de vida hasta el 7mo día (óptimo entre 48 h y el 5to día de vida).

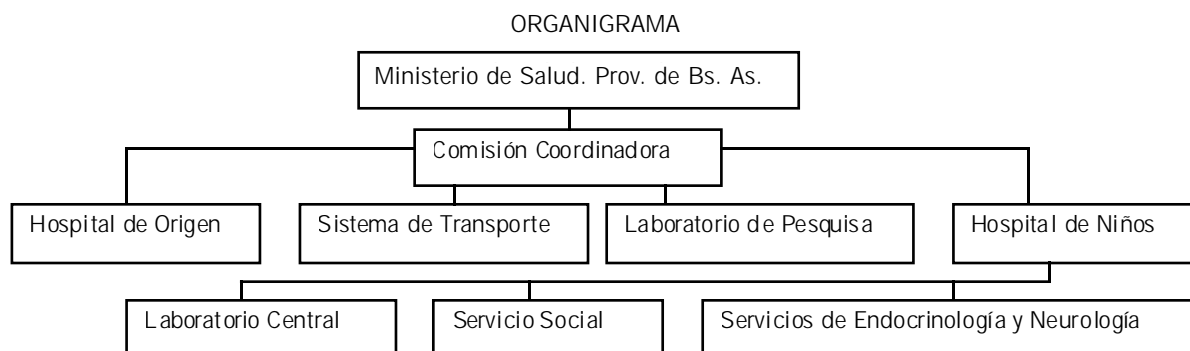
Tiempo de traslado: dos veces por semana.

Resolución en el laboratorio de rastreo: diaria.

Devolución del resultado patológico: un día.

Tiempo de traslado del RN al Centro de Confirmación: un día

Tiempo de confirmación: 4 h en el caso del HC, 24 h para PKU.



En la siguiente tabla se muestran los resultados de los 10 años del Programa:

Año	RN vivos PBA	RN evaluados	% cobertura hospitales provinciales
1995	219.045	47.327	75,8
1996	229.640	106.159	85,1
1997	235.273	127.548	93,3
1998	235.989	150.601	98,7
1999	244.644	149.968	97,9
2000	248.838	158.071	98,5
2001	243.720	158.326	98,7
2002	248.893	154.726	98,7
2003	249.915	158.834	93,3
2004	268.668	162.684	
TOTALES	2.424.825	1.374.254	

Conclusiones: la cobertura de los hospitales provinciales fue aumentando, cubriéndose el 56% de los RN vivos de la Provincia; hay un 44% de RN que pertenece a los sectores privados y municipales, de ellos hay aproximadamente un 10% de RN que no se sabe si son pesquisados a través de otros programas.

FENILCETONURIA (PKU). PASADO Y PRESENTE

Norma Spécola. Hospital de Niños "Sor María Ludovica". La Plata. PRODYTEC.

La hiperfenilalaninemia ha sido fuente de continuas e interesantes investigaciones desde su primera descripción en 1934. Estos 70 años de historia han sido jalonados por un número importante de hallazgos y desarrollos biológicos que han enriquecido no sólo el conocimiento de la PKU sino de las enfermedades hereditarias del metabolismo y otros defectos congénitos, abriendo la posibilidad de diagnósticos y tratamientos presintomáticos.

En 1934 un médico y bioquímico noruego Asbjørn Følling descubrió un desorden hereditario causante de severo deterioro mental en dos hermanos a partir del olor peculiar de su orina, en la que halló excreción anormal de ácido fenilpirúvico y que llamó "imbecilidad fenilpirúvica".

Veinte años más tarde fue Horst Bickel, brillante pediatra alemán, quien probó que los pacientes PKU respondían a restricciones dietéticas de fenilalanina con mejoría clínica y bioquímica desarrollando la primera proteína modificada pobre en fenilalanina. Pero sólo pudo hacerlo en niños sintomáticos, por falta de métodos de diagnóstico precoz.

Esto recién fue posible en 1963 con el singular desarrollo de Robert Guthrie de un método semicuantitativo para medir la fenilalanina en sangre entera recolectada en papel de filtro. Este método fue suficientemente simple, sensible y específico para ser usado en la pesquisa masiva de la enfermedad en recién nacidos. Paralelamente halló que la sangre entera seca en papel de filtro era estable y utilizable para múltiples fines, lo que permitió la realización de métodos de diagnóstico bioquímicos y genéticos para muchas enfermedades.

Rápidamente varios estados norteamericanos y países desarrollados iniciaron sus programas masivos de pesquisa neonatal, tanto con leyes nacionales como con regulaciones locales.

En los años siguientes se confirmó que el diagnóstico y tratamiento precoz resultan en desarrollo intelectual normal y que hay una relación inversa entre coeficiente intelectual, nivel de fenilalaninemia y edad de inicio de la dieta. Sin embargo, lo que parecía una única enfermedad se transformó en un grupo numeroso de variantes, algunas asintomáticas y otras de evolución tórpida aun con tratamiento.

Durante los años setenta Tada y Smith describieron variantes de PKU que no respondían al tratamiento convencional y en las que hallaron defectos del sistema de bioproteínas y neurotransmisores cerebrales. Pronto se logró para ellas tratamiento con buena evolución.

En los años ochenta se tomó conciencia del alto índice de malformaciones congénitas de madres PKU por el alto nivel de fenilalanina. En el año 2002 se terminó el primer estudio multicéntrico que completó el conocimiento y manejo del tema, permitiendo embarazos sin riesgos de malformaciones congénitas a mujeres PKU.

Así se cierra un ciclo especialmente rico en conocimientos y hallazgos útiles para la medicina. Sin embargo, el presente es aún inquietante para millones de niños que nacen en países en los que no se han implementado programas de pesquisa neonatal. Esto es el caso de América latina donde son pocos los programas nacionales que funcionan en forma organizada y sistematizada, incluyendo nuestro país donde menos del 60% de los recién nacidos son pesquisados. Esto abre un camino difícil para lograr la cobertura total, en cuyo marco el PRODYTEC es un ejemplo a seguir.

HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO: HISTORIA Y PRESENTE

Zulma Cristina Santucci. Sala de Endocrinología y Crecimiento. Hospital de Niños "Sor María Ludovica". La Plata. Provincia de Buenos Aires. Programa de Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedades Congénitas del Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires. PRODYTEC

Las enfermedades de la glándula tiroides se conocen desde antes que se inventara la escritura. Las descripciones más antiguas pertenecen a la China del siglo III AC y al período en el que los romanos invadieron los Alpes. Seguramente se trataba de cuadros de bocio endémico, aunque no se los vinculaba con la glándula tiroides, cuya existencia se desconocía.

El primero en identificar la glándula tiroides probablemente fue Leonardo da Vinci a principios del siglo XVI, pero no le asignó nombre ni función. Un poco más tarde, en 1543, Vesalius describió la glándula como un órgano y la llamó "glándula laríngea", pero tampoco le asignó una función ni la vinculó con enfermedad alguna. Recién en 1656, Tomas Wharton la llamó glándula tiroides por su proximidad con el cartílago tiroides por él descrito. Así quedó registrada su existencia en el primer libro en latín dedicado a las glándulas llamado Adenographia, en cuyo capítulo 18 se describió su peso y sus funciones, sin vincularse con ninguna enfermedad:

- tomar los fluidos de los nervios y enviarlos por los vasos linfáticos a las venas.
- calentar los cartílagos próximos en virtud de su abundante vascularización.
- lubricar la laringe a través de un conducto tiroideo para modular la voz.
- contribuir a la redondez y belleza del cuello.

Las primeras referencias al cretinismo –denominación antigua del hipotiroidismo, mantenida hasta años recientes– provienen del siglo XIII. Pero los primeros documentos en lengua inglesa –probablemente referidos a cuadros de bocio endémico– son del año 1779 y se los atribuye a Coxe. La palabra “cretino” proviene tal vez del latín *Christianus* (cristiano) probablemente porque la sociedad de la época habría puesto en duda la condición humana de estos individuos con aspecto “*monstruoso*”, por lo que las familias habrían recurrido al bautismo para certificar su condición de “*cristianos*”. En 1836 los estudios de King, Cruveilhier y Virchow permitieron avanzar en el conocimiento de la tiroides, estableciendo su condición de glándula de secreción endocrina.

La primera descripción del cretinismo atireótico la publicó Tomás Curling en Gran Bretaña en 1850. Relató dos casos de niños con retraso del desarrollo, grandes lenguas, expresiones “*idiotas*” y ausencia de la glándula tiroides en las autopsias, aunque sin embargo no vinculó los síntomas con este hecho. Aún veinte años después, cuando Fagge publicó en Londres casos semejantes a los de Curling llamando al cuadro cretinismo esporádico, y Gull presentó en la Sociedad Clínica de Londres un trabajo clásico de la endocrinología sobre cretinismo en dos mujeres jóvenes, continuaban los interrogantes sobre la etiología de la enfermedad y su vinculación o no con situaciones similares descritas en niños.

Si bien en la lectura actual de aquellos trabajos se descubre que en todos se hablaba de cretinismo o mixedema coexistiendo con ausencia o agrandamiento de la glándula tiroides, para los científicos de la época las cosas no estaban tan claras y continuaban buscando explicaciones neurológicas para la etiología del cuadro.

Fue el campo de la cirugía de finales del siglo XIX el que aportó elementos que permitieron vincular al cretinismo con la alteración funcional de la glándula tiroides. Kocher (Berna) y Reverdin (Ginebra) observaron que los pacientes sometidos a tiroidectomía sobrevivían con síntomas semejantes a los del cretinismo, aunque no vincularon ambas situaciones. En 1883, Félix Semon –un inmigrante prusiano practicante de laringología en Londres– advirtió que los pacientes suizos sometidos a tiroidectomía tenían síntomas semejantes a los ingleses con mixedema, lo que llevó a organizar un comité para investigar tal observación. Éste informó sus conclusiones en 1888 estableciendo que el cretinismo, el mixedema y los cambios clínicos posttiroidectomía eran el resultado de la anulación de la función de la glándula tiroides.

A pesar de estos importantes avances que pronto se difundieron a través de revistas científicas de la época, no existía hasta ese momento ninguna propuesta terapéutica para la afección. Los primeros intentos pertenecieron a Teodoro Kocher y colaboradores quienes propusieron sin éxito el implante de tejido tiroideo animal en sus pacientes quirúrgicos. Murray hacia finales del siglo XIX, basándose en la hipótesis de Brown Séquard’s sobre el concepto del reemplazo hormonal, propuso la utilización de inyecciones de extracto de tiroides como tratamiento del cretinismo dando lugar al primer tratamiento exitoso en la historia de la endocrinología.

Los descubrimientos de fisiología y química que siguieron permitieron avanzar sostenidamente en el conocimiento de la enfermedad, en la evaluación funcional de la glándula y establecer los mecanismos de acción de las terapias que se sucedieron con éxito a la primera. En la primera mitad del siglo XX se utilizó el extracto seco de tiroides por vía oral. Y en 1949 se inició el desarrollo de la levotiroxina sódica que actualmente constituye el tratamiento de elección.

En 1971 y 1972 ocurrieron hechos que cambiaron el destino de los niños con hipotiroidismo congénito (HC). Raiti y News por un lado y Klein y colaboradores por el otro, publicaron sendos trabajos con datos que demostraron que el tratamiento temprano de la enfermedad evitaba el daño mental. Hoy se sabe que esto es posible si el tratamiento se inicia antes de los 15 días de vida del recién nacido (RN). En la misma época, Dussault y Leberge desarrollaron el método de dosaje de TSH en sangre seca para la pesquisa de HC en RN, permitiendo así el diagnóstico de una enfermedad imposible de presumir por signos clínicos en esa etapa de la vida. A pesar de que sus primeras comunicaciones fueron rechazadas en diversas reuniones científicas por ser consideradas irrelevantes, en 1973 se inició en Québec (Canadá) un programa piloto de pesquisa neonatal de HC que un año después se extendió a todos los nacimientos de la provincia. Sus resultados se publicaron en importantes revistas científicas a partir de 1975 y la propuesta se extendió a todos los países del mundo. Poco tiempo después la Dra. Sonia Iorcansky introdujo en Argentina la pesquisa neonatal de HC, organizando programas a demanda. Pero pasaron 11 años (1986) hasta la promulgación de la Ley 10.429 que estableció la pesquisa obligatoria de HC y fenilcetonuria en todos los RN de la Provincia de Buenos Aires (PBA) y 20 años hasta la implementación de la pesquisa masiva por el Programa de Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedades Congénitas del Ministerio de Salud de la PBA –PRODYTEC– en 1995. En 1990 se promulgó la ley nacional para la pesquisa obligatoria de HC, que tiene un cumplimiento parcial en las distintas provincias.

En la última década los progresos ocurrieron en el ámbito de la biología molecular, descubriéndose diferentes mutaciones genéticas responsables de las diversas etiologías del HC.

En el presente, cumplidos los diez primeros años del PRODYTEC, han sido evaluados 1.500.000 RN de la PBA y se han diagnosticado tempranamente 600 casos de HC en los que se pudo evitar el retraso mental.

SIGNIFICACIÓN DE LA PESQUISA NEONATAL Y SUS BENEFICIOS EN LA SALUD DE LA POBLACION

Dra. Sonia Iorcansky. Laboratorio de Pesquisa de Enfermedades Congénitas Inaparentes. Hospital de Pediatría J. P. Garrahan

Prevenir es "La suerte del que está por-venir" (*Diccionario etimológico de Corominas Segura*).

La pesquisa neonatal es uno de los máximos exponentes de la Prevención en Salud

La pesquisa neonatal consiste en realizar un análisis a todos los recién nacidos para detectar al posible portador de una enfermedad. El objetivo es la detección temprana del bebé afectado para tratarlo en los primeros días de vida y evitar el daño mental que sucedería en caso de postergar el tratamiento con hormona tiroidea.

La incidencia del hipotiroidismo congénito en el Laboratorio de Pesquisa de Enfermedades Congénitas del Hospital "Garrahan" es en este momento de 1: 1892 recién nacidos.

Las enfermedades que se detectan por pesquisa masiva (conocida también por el nombre de *screening*) deben cumplir los criterios determinados por los Comités de Genética Internacionales:

Relacionados con la enfermedad

- Deben ser severas, produciendo un daño elocuente.
- Deben tener tratamiento específico y satisfactorio.
- La máxima efectividad del tratamiento debe suceder en el período neonatal.

Relacionados con el método

El método de diagnóstico debe cumplir con los siguientes requisitos:

- Sencillez en la obtención de la muestra y en el transporte a los laboratorios de detección.
- Debe ser altamente sensible.
- Debe ser altamente confiable.
- Debe tener un costo razonable.

El hipotiroidismo congénito (HC) reúne todos estos requisitos:

- Es una enfermedad grave y discapacitante: produce daño mental irreversible si no se trata en el período neonatal.
- Su frecuencia mundial es del orden de 1:2.000 a 1:3.000 recién nacidos: En nuestro país nacen alrededor de 300-350 bebés con HC por año. Es la más frecuente de las enfermedades que se pesquisan con tratamiento totalmente satisfactorio.

• Costo por determinación: ~ \$ 5

vCosto del tratamiento: ~\$ 5-10 por mes.

Los métodos de detección masiva significan un ahorro muy importante para el país dada la beneficiosa relación costo/beneficio. Este beneficio es mucho mayor a nivel humano, ya que un simple análisis, accesible a toda la población de recién nacidos, evita un severo daño mental y permite el crecimiento de un niño sano.

Etiología del hipotiroidismo congénito:

- 1) Disgenesia tiroidea ("atireosis", hipoplasia y ectopías de la glándula). Es la causa más frecuente y constituye casi el 90% de todos los hipotiroidismos congénitos. En la actualidad, se atribuye este defecto a alteraciones en los factores de transmisión PAX 8 - TTF 1 - TTF 2.
- 2) Bocios dishormonogenéticos: Defectos congénitos en la síntesis de las hormonas tiroideas.
- 3) Alteración de los receptores tiroideos de TSH (R-TSH) por ocupación por pasaje transplacentario de anticuerpos anti-tiroideos maternos o por mutación de estos receptores. En estos casos la glándula tiroidea está ausente en la centellografía y está presente por ecografía.
- 4) Otras:
 - * Resistencia periférica a las hormonas tiroideas
 - * Nefrosis congénita
 - * Tratamiento a la gestante con ¹³¹I por cáncer de tiroides o hipertiroidismo
 - * Ingesta materna de drogas antitiroideas o compuestos yodados.
 - * Infecciones: toxoplasmosis congénita, rubeola congénita
 - * Síndrome de Down.

Beneficios adicionales de la Pesquisa Neonatal en la Salud Pública

Estos programas no solamente significan un progreso para la salud de la población sino que tienen otros significativos beneficios:

- 1) Brinda un conocimiento más profundo de las enfermedades pesquisadas y sus incidencias reales en la población:
 - * permiten conocer variantes de la enfermedad
 - * fomentan al estudio específico de estas enfermedades (búsqueda de la dosis óptima, variación de los niveles de TSH en la población normal de 0-6 meses, estudios moleculares, etc.)

- 2) Su difusión permite:
 - * a nivel médico: conocer la existencia de entidades patológicas prevenibles
 - * a nivel comunitario: mayor exigencia familiar sobre el cuidado de la salud del niño.
- 3) Las redes y estructuras técnicas ya montadas, permiten incorporar fácilmente y con una óptima relación costo/beneficio nuevas enfermedades a la pesquisa.
- 4) Su notable aceptación a nivel mundial permitió el desarrollo de nuevas detecciones. Los Programas de Pesquisa Neonatal existentes fueron acrecentándose año tras año.

<i>Patología</i>	<i>Primeras referencias</i>
Fenilcetonuria	1962
Homocistinuria	1962
Galactosemia	1966
Tirosinemia	1971
Histidinemia	1971
Talasemias	1973
Anemia falciforme (anemia drepanocítica)	1973
Hipotiroidismo congénito	1973
Distrofia muscular de Duchenne	1977
Hiperplasia suprarrenal congénita	1977
Enfermedad fibroquística	1977
Enfermedad de la orina de jarabe de arce	1978
Hipercolesterolemia familiar	1982
Biotinidasa (deficiencia de)	1984
Neuroblastoma	1986
Toxoplasmosis	1986
HIV	1988

- Enfermedades detectadas a partir de otras tecnologías (Espectrometría de Masa en *Tándem*-EMT) aplicadas a la pesquisa neonatal en las que el tratamiento precoz evita el deterioro y/o muerte del paciente: Hiperornitinemia, leucinosi, tirosinosis, citrulinemia, acidemia argininosuccínica, hipermetioninemias (homocistinuria, etc), acidemia propiónica, acidemia isovalérica, acidemias metilmalónicas, acidemia glutárica tipo I, forma secretora, deficiencia de metil-crotonil-CoA carboxilasa, deficiencia de acil-CoA dehidrogenasa de cadena media, deficiencia de acil-CoA dehidrogenasa de cadena larga, deficiencia de 3-OH-metil-glutaril -CoA liasa, deficiencia de múltiples acil-CoA dehidrogenasas,
 - Enfermedades detectadas por EMT en las que el tratamiento precoz mejora la calidad de vida del paciente: Hiperглиcinemia no cetósica, Deficiencia de carnitina palmitoil transferasa II, Deficiencia de 3-OH-acil-CoA dehidrogenasa de cadena corta, Deficiencia de 3-OH-acil-CoA dehidrogenasa de cadena larga
- 5) *Provee un soporte legal para la preservación y desarrollo del sistema: Leyes Nacionales, Provinciales.* Reconoce a la salud como un derecho y da aval al ciudadano para la exigencia de su cumplimiento.
Aseguraría sostén estatal a la infraestructura necesaria, dando igualdad de oportunidades a toda la población.
 - 6) *Sienta mercado para nuevas industrias* (dedicadas al desarrollo de equipos diagnósticos, instrumental, medicamentos, etc) y para la creación de nuevos puestos de trabajo.
 - 7) Convoca a profesionales que se comprometen con la filosofía de la pesquisa neonatal estimulando la investigación y la formación de nuevos profesionales, retroalimentando al sistema.
 - 8) *La centralización de los datos a nivel nacional debe ser la condición indispensable de toda pesquisa neonatal.* Esto permite el intercambio de experiencias y conocimientos, tanto locales como internacionales, así como el desarrollo de estudios colaborativos, epidemiológicos, evaluación de la influencia de factores ambientales, etc. De esta forma se enriquece y se da mayor calidad al sistema.
 - 9) *El Programa de Pesquisa Neonatal es la organización de un Sistema Multidisciplinario que convoca a:* médicos del programa, bioquímicos, técnicos, enfermeras, médicos tratantes, padres y voluntarios.
 - 10) *En resumen, un Programa de Pesquisa es: "Concientizar, educar, entrenar, difundir y centralizar."*

Estas son las bases a cumplir para todas las acciones eficientes de la Salud Pública.

Esta niña es uno de los muchos bebés con hipotiroidismo congénitos tratados oportunamente

P.F. : Prematura
35 semanas de gestación
TSH en papel de filtro: >160 μ IU/mL
TSH en suero: 1094 μ IU/mL
Inicio del tratamiento en la semana n° 36 (1° semana de vida extrauterina)
PAOLA A LOS 4 1/2 MESES



Bibliografía

- Iorcansky S. PRONAP '99
- Levy HL. Clin Chem, 1998. Millington DS. Int J Mass Spectrom Ion Proc, 19-91.
- <http://www.fba.org.ar/errores/panelampliado.html>.

PESQUISA NEONATAL: DEL ANÁLISIS DE SANGRE A LA PREVENCIÓN

Gustavo JC Borrajo. Detección de Errores Congénitos. Fundación Bioquímica Argentina. La Plata – Argentina. borrajog@net-alliance.net.ar.

La Pesquisa Neonatal (PN) es un sistema interdisciplinario de la Salud Pública diseñado para llevar a cabo la detección masiva y universal y el posterior tratamiento precoz de una serie de enfermedades congénitas potencialmente catastróficas y difíciles de reconocer clínicamente sobre la población neonatal. Dicha pesquisa está dirigida a aquellas enfermedades que carecen de síntomas en el período neonatal, que producen daño neurológico severo e irreversible o eventualmente la muerte del recién nacido (RN) durante los primeros días de vida, y que poseen un tratamiento efectivo ante la implementación precoz del mismo. La ausencia de manifestaciones clínicas impiden al médico que asiste al RN establecer un diagnóstico en base a los síntomas, por lo cual es necesario recurrir a la determinación de marcadores bioquímicos para poder efectuar la detección precoz y de este modo implementar el tratamiento adecuado en forma oportuna. En consecuencia, el objetivo de la PN consiste en identificar y tratar enfermedades congénitas seleccionadas a efectos de reducir o eliminar la morbilidad, mortalidad y/o discapacidad asociadas con los desórdenes investigados, razón por la cual es considerada como uno de los avances más importantes de la medicina preventiva moderna.

Un concepto clave a tomar en consideración a efectos de asegurar que los objetivos de la PN sean alcanzados exitosamente es que la misma no consiste solamente en efectuar una prueba de laboratorio en forma aislada y que un resultado anormal en una prueba de pesquisa no es equivalente a diagnóstico. De hecho, la PN no tiene por objetivo implementar acciones terapéuticas sobre la simple base de un resultado positivo en una prueba de pesquisa y, por otra parte, que todo RN con un resultado anormal deberá ser sometido a una secuencia de estudios confirmatorios previos a la definición del diagnóstico en concordancia con los algoritmos de trabajo establecidos en cada Programa. En razón de lo antes expuesto, la PN debe ejecutarse bajo la forma de Programas organizados, funcionalmente centralizados y geográficamente regionalizados, lo cual significa que las distintas actividades del sistema de PN deberán estar perfectamente definidas, planificadas y sistematizadas como parte de un Programa de Atención Preventiva con alcance regional, el cual funcionará en forma centralizada en la mayor parte de ellas. Por otra parte, la estructura del Programa de PN debe estar establecida de manera tal de lograr una integración coordinada y dinámica entre los distintos niveles de ejecución, cuyas actividades deberán ser ejecutadas por efectores específicos, quienes son los responsables de que las mismas sean realizadas en forma oportuna y apropiada. De este modo será posible garantizar un máximo rendimiento y eficiencia, una optimización de los recursos humanos y económicos y una significativa reducción en los costos.

Básicamente, las tareas específicas de los Programas de PN pueden ser agrupadas en cuatro componentes principales: la pesquisa, el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento. Sin embargo, existen otros dos componentes adicionales que resultan fundamentales para asegurar el éxito de los mismos: la Evaluación sistemática y periódica de los resultados y la Educación. El primero de estos dos componentes adicionales permite realizar una cuantificación del funcionamiento del

Programa a través de diferentes parámetros como son los indicadores de cobertura, de cumplimiento del marco de tiempo óptimo de las diferentes etapas, de calidad de las muestras, de eficiencia del sistema analítico, de eficiencia de las acciones de seguimiento en el corto plazo y de eficiencia del tratamiento y seguimiento en el largo plazo, mientras que el segundo de estos componentes resulta de vital importancia para la formación y capacitación del personal afectado a las tareas del Programa y para la información y concientización de la población en general acerca de los objetivos de la PN y de los beneficios resultantes de la realización de la misma.

ASPECTOS ANALÍTICOS DEL LABORATORIO DE PESQUISA NEONATAL

Fabián R Gómez, Gustavo JC Borrajo. Detección de Errores Congénitos. Fundación Bioquímica Argentina. La Plata – Argentina. erroreslab@fbpba.org.ar.

Dentro de los aspectos analíticos del Laboratorio de Pesquisa Neonatal (PN), tanto la recolección de muestras como las características de los métodos utilizados son dos elementos fundamentales a tomar en consideración a efectos de asegurar la obtención de resultados confiables y de alta calidad analítica.

1. Recolección de muestras: constituye un elemento clave para asegurar la correcta detección de los neonatos presuntamente afectados, razón por la cual siempre se debe tener en cuenta que "la calidad del resultado de un análisis nunca puede ser superior a la calidad de la muestra sobre la cual se efectúa el mismo". Las recomendaciones para la obtención de una muestra de óptima calidad, en la cual se ha minimizado la variabilidad biológica y cuyos resultados pueden ser interpretados correctamente son las siguientes:

- a) Tiempo óptimo de recolección: entre las 48 h y el 5º día de vida. En estas condiciones la probabilidad de obtener resultados falsos positivos o falsos negativos originados por la variabilidad biológica se reducen al mínimo. En el caso de la PN de Galactosemia se requiere un mínimo de 48 h de ingesta de leche o calostro previas a la toma de muestras.
- b) Tiempo operativo de recolección: entre las 24 h y el 7º día de vida. De esta forma se otorga un mayor margen de tiempo que permite, por un lado, recolectar la muestra antes que el bebé sea dado de alta, y por el otro, realizar la recolección dentro de plazos de tiempo mayores, sin que esto implique un potencial retraso significativo en el inicio del tratamiento.
- c) Altas de la maternidad efectuadas con anterioridad a las 24 h de vida: se recomienda efectuar la toma de muestras antes del alta aunque aún no se hayan superado las 24 h de vida, mas allá de que necesariamente luego se tendrá que tomar una 2ª muestra antes de los 7 días de vida para descartar posibles falsos negativos en Fenilcetonuria, Enfermedad de Orina de Jarabe de Arce y Galactosemia, puesto que en estos casos un resultado normal no descarta la presencia de la enfermedad. De esta forma el neonato pasa a formar parte de los registros del Programa y pueden iniciarse las acciones de localización para efectuar la toma de una 2ª muestra. Es importante considerar también que muestras colectadas antes de las 24 h de vida presentan una mayor probabilidad de resultados falsos positivos en la PN de Hipotiroidismo Congénito Primario e Hiperplasia Suprarrenal Congénita a consecuencia de la movilización fisiológica de hormonas por el estrés del parto.
- d) Tarjetas de recolección de muestras y tipo de papel de filtro: se recomienda la utilización de las tarjetas de recolección de muestras provistas por el propio Laboratorio de Pesquisa a efectos de asegurar, por un lado, que se aporte toda la información necesaria para la correcta interpretación de los resultados y por el otro, que la recolección de la muestra se realice en el mismo tipo de papel de filtro que el utilizado en los calibradores de cada uno de los métodos. También se recomienda incluir en la tarjeta todos aquellos datos adicionales de interés como tratamientos maternos, transfusiones, diálisis o la administración de antibióticos o fármacos.
- e) Técnica de recolección: el procedimiento recomendado es el descrito por el Comité Nacional de Estándares de Laboratorio de los EE.UU. (NCCLS - Documento LA4-A4, 2003). La toma de muestras debe efectuarse de manera tal que una única gota de sangre impregne cada círculo preimpreso en la tarjeta. Deben considerarse no aptas las manchas de sangre que presenten impregnación deficiente, anillos de hemólisis, coágulos, papel dañado, etc. El secado de las muestras debe efectuarse a temperatura ambiente por un mínimo de 3 horas evitando la incidencia de calor o de luz solar directa, y en posición horizontal. Nunca deben colocarse muestras húmedas en un sobre o bolsa para su envío al laboratorio debido a que la propia humedad de la muestra puede destruir los analitos a evaluar.

2. Métodos: se requiere que los mismos sean validados previamente a su inclusión en el trabajo de rutina a efectos de verificar que cumplan con las exigencias analíticas (exactitud, precisión, sensibilidad, especificidad, preferentemente cuantitativos), operativas (técnicamente sencillos y eventualmente automatizables), diagnósticas (sensibilidad, especificidad), de diseño (específicos para PN) y de costos (bajo costo por determinación), que aseguren, fundamentalmente, su correcto desempeño analítico y diagnóstico.

EL LABORATORIO DE CONFIRMACIÓN EN EL HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO

Andrea Tournier. Sector Endocrinología. Laboratorio Central. Hospital de Niños "Sor María Ludovica". La Plata.

El Laboratorio de Pesquisa, a partir de un resultado positivo para hipotiroidismo congénito (HC), se comunica paralelamente con la institución donde ocurrió el nacimiento y con el Servicio Social del Hospital de Niños "Sor María Ludovica" (Centro de Confirmación, Diagnóstico y Tratamiento). De esta manera, se inicia el mecanismo de localización y traslado del recién nacido (RN) para una evaluación integral y toma de muestra sanguínea para las determinaciones confirmatorias.

El Laboratorio de Confirmación (que forma parte del Sector Endocrinología del Laboratorio Central del Hospital "Sor María Ludovica"), cuenta con los siguientes datos del paciente:

- Apellido y nombre
- Fecha y lugar de nacimiento
- Valor de TSH de pesquisa

Esto resulta muy útil ya que cuando el RN llega al laboratorio es tratado con la premura necesaria de modo de proceder a la extracción sanguínea, procesar inmediatamente dicha muestra y obtener los resultados finales en el término de dos horas. Así coinciden el momento de la confirmación y el inicio del tratamiento.

La muestra que se utiliza es plasma heparinizado, dado que el método de análisis lo permite y logra mayor recuperación en menor tiempo.

Si el RN se encuentra internado:

- Se obtiene la muestra en el sitio de internación.
- Se separa por centrifugación.
- Se envía el plasma refrigerado y los datos del paciente en un lapso de 24 horas.

Las pruebas de laboratorio confirmatorias se basan en las determinaciones de TSH y tiroxina (T4), a través de inmunoensayos automatizados de lectura quimioluminiscente.

- TSH: ensayo inmunoenzimático de dos posiciones (método *sandwich*).
Intervalo de trabajo: 0,01-100 $\mu\text{U/mL}$.
- T4: ensayo inmunoenzimático de unión competitiva.
Intervalo de trabajo: 0,5-30 $\mu\text{g/dL}$.

Ambos métodos están validados por controles de calidad interno y externos (del CEMIC y del Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires).

Interpretación de los resultados:

- TSH $\leq 10 \mu\text{U/mL}$ y T4 $\geq 10 \mu\text{g/dL}$: normales
- TSH $\geq 30 \mu\text{U/mL}$ y T4 $< 10 \mu\text{g/dL}$: confirmatorios de HC.
- $10 \mu\text{U/mL} < \text{TSH} < 30 \mu\text{U/mL}$ y T4 $< 10 \mu\text{g/dL}$: se repiten semanalmente hasta los 30 días del RN. Si entonces se obtienen valores dentro de los definidos para la confirmación se consideran como casos confirmados. Si al cumplir un mes de vida los valores de TSH se mantienen en el rango intermedio y los de T4 $< 10 \mu\text{g/dL}$, también se interpretan como casos confirmados de HC. En cambio si la TSH mantiene los valores intermedios pero los de T4 $\geq 10 \mu\text{g/dL}$, se programa un seguimiento clínico no terapéutico. Finalmente, los que en el seguimiento de laboratorio normalizan sus valores sin tratamiento, se categorizan como niños normales con aumento transitorio de la TSH.

En el marco del Programa de Pesquisa, Diagnóstico y Tratamiento (PRODYTEC) el Laboratorio de Confirmación también participa del seguimiento de los pacientes confirmados, el cual se realiza a través de las determinaciones de TSH y T4 en plasma heparinizado, efectuadas con una periodicidad variable que depende de la edad del paciente y de otros parámetros (clínicos, antropométricos y psicológicos). Estas muestras se resuelven también en el término de dos horas, permitiendo que el médico realice, si fuera necesario, un ajuste de la dosis terapéutica.

LABORATORIO DE CONFIRMACIÓN. HIPERFENILALANINEMIA

Laura I. Muschietti. Sector Metabolopatías. Laboratorio Central - Hospital de Niños "Sor María Ludovica". La Plata.

Con un valor dudoso de la pesquisa neonatal, (fenilalanina (Phe) $\geq 2,5 \text{ mg/dL}$; o un valor positivo (Phe $\geq 6,0 \text{ mg/dL}$) a través del Servicio Social del Hospital de Niños, se cita al recién nacido para realizar pruebas de laboratorio y una consulta con médicos especialistas, los que harán su evaluación clínica y nutricional. Con estos datos se puede confirmar la hiperfenilalaninemia (HPA), determinar la posible causa y comenzar un tratamiento en los casos necesarios.

Los exámenes de laboratorio que se realizan son:

- de rutina: Hemograma, transaminasas, bilirrubina.
- específicos: Phe, Tirosina (Tyr), aminoácidos en sangre, determinación de actividad enzimática de dihidropteridina reductasa (DHPR), perfil de bipterinas en orina.

Los análisis específicos se realizan en el Sector Metabolopatías del Laboratorio Central. Los métodos para Phe y Tyr son ensayos fluorométricos manuales, con reactivos y testigos de elaboración propia. El método para Phe es una adaptación

del desarrollado por Mc Caman y Robins para muestras de sangre colectadas en papel de filtro, basado en la formación de un producto fluorescente entre Phe y ninhydrina en presencia del péptido leucil-alanina, a pH: 5,8 que hace específica la reacción. Para determinar Tyr se utiliza una modificación del método descripto por Udenfriend que se basa en la reacción con α -nitroso- β -naftol para formar un producto fluorescente. La muestra de preferencia es suero, aunque también se ha adaptado el método a muestras en papel de filtro. Para ambos métodos se ha implementado un control de calidad interno, y como control de calidad externo para Phe se participa en el Programa de Evaluación Externa de Calidad - Pesquisa Neonatal de la Fundación Bioquímica Argentina.

Para evaluar aminoácidos en sangre se utiliza cromatografía en capa delgada, en soporte de celulosa, método de características cualitativas y semicuantitativas.

La causa más común de una HPA es la deficiencia de Phe-hidroxilasa, con diferentes mutaciones en el gen que codifica la enzima, dando los distintos fenotipos de la enfermedad: fenilcetonuria (PKU) clásica (< 1% de actividad), forma leve de PKU (1% a 5% de actividad) y HPA benigna persistente (> 5% de actividad). El 1-2% de las HPA (variantes raras) son debidas a un defecto en el sistema cofactor de la Phe-hidroxilasa, la tetrahidrobiopterina (BH4). El defecto en el metabolismo de biopterinas debe ser excluido tan tempranamente como sea posible, ya que no sólo afecta la conversión de Phe \rightarrow Tyr, sino también la síntesis de neurotransmisores que utilizan el mismo cofactor y en este caso la restricción proteica como única medida terapéutica no será suficiente, ya que se asocia una enfermedad neurológica progresiva.

En el laboratorio se determina la actividad enzimática de DHPR en glóbulos rojos a partir de muestras de sangre colectadas en papel de filtro. El método mide la reducción de ferricitocromo C por tetrahidropterina sintética en presencia de NADH y la DHPR presente en el extracto. Para el estudio del perfil de biopterinas en orinas se deriva la muestra a un laboratorio especializado en el exterior.

Con todos estos resultados de laboratorio y la evaluación clínica del paciente se puede confirmar la HPA, eliminar una causa secundaria de elevación de la Phe circulante, en particular una patología de compromiso hepático, descartar un déficit en la vía metabólica de las biopterinas y orientarse a identificar la forma fenotípica de la HPA con los valores de Phe y Tyr, principalmente con la relación Phe/Tyr.

Hiperfenilalaninemia neonatal:

Diagnóstico	PKU clásica	PKU atípica	HPA	Hipertirosinemia	HPA transitoria	Déficit de biopterinas
Phe (mg/dL)	> 20	10 - 20	< 10	N ó E	E	E
Phe/Tyr	> 10	3 - 10	1,5 - 3,0	< 0,5	1 - 3	N ó E

N: normal, E: elevado.

TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES CON FENILCETONURIA (PKU)

Mariana Núñez Miñana, Norma Spécola. Hospital de Niños "Sor María Ludovica". La Plata.

Se presentan los resultados obtenidos con la implementación del Programa de Detección y Tratamiento de Enfermedades Congénitas (PRODYTEC), relacionados con la PKU y el protocolo de tratamiento y seguimiento en estos pacientes.

En el período entre abril de 1995 y abril de 2005 se analizaron 1.397.066 muestras. Los pacientes que presentaron dosajes de fenilalanina (Phe) > 6 mg/dL en la primera determinación o > 2,5 mg/dL en 2 muestras fueron derivados para confirmación. En estas condiciones se evaluaron 301 recién nacidos. Se realizaron los siguientes diagnósticos: PKU clásica (13%), PKU atípica (5%), hiperfenilalaninemia persistente (HPA) (25%), HPA transitoria (11%), hipertirosinemia (22%), con 70 pacientes normales al momento de la evaluación (23%). Se detectaron 55 pacientes PKU y 74 HPA, permitiendo establecer una incidencia de 1:25.401 para PKU y 1:18.879 para HPA, siendo para ambas patologías de 1 : 10.829. La edad mediana de los pacientes al momento de la confirmación fue de 17 días para PKU y de 31 días para HPA.

En la Provincia de Buenos Aires se registran 250.000 nacimientos por año aproximadamente. En los hospitales provinciales la pesquisa es sistemática, lográndose una cobertura del 98%, siendo para todo el ámbito provincial cercana al 65%. Protocolo de tratamiento y seguimiento: En la entrevista inicial del paciente se realiza la evaluación clínica, que incluye el cálculo de la ingesta de Phe, la evaluación social y el análisis de confirmación. Si se encuentran valores > 7mg/dL se inicia el tratamiento, y el programa contempla la provisión gratuita de la fórmula. Si los valores están entre 2,5 y 7 mg/dL se realizan monitoreos mensuales de Phe hasta los 3 años, a fin de evitar el subdiagnóstico de PKU atípica. Las mujeres > 3 años continúan realizando dosajes anuales, a efectos de prevenir la embriopatía fenilcetonúrica que podría producirse ante un embarazo y ausencia de restricción dietaria.

Tratamiento: El objetivo es lograr un control metabólico adecuado que asegure el desarrollo psicofísico normal del paciente. En niños de 0 a 10 años los niveles óptimos de Phe se hallan entre 2 y 6 mg/dL y en mayores entre 2 y 10 mg/dL. El

tratamiento consiste en restringir el aporte de Phe (disminuyendo la leche humana), cubriendo los requerimientos proteicos con una mezcla de aminoácidos libre de Phe y asegurando una ingesta calórica adecuada. Los dosajes se realizan cada 72 horas, hasta lograr el descenso, siendo luego quincenales. Para la diversificación alimentaria se utilizan tablas de alimentos con el contenido de Phe (sistema de partes ponderales) que implican el uso de balanza. Los alimentos hipoproteicos elaborados con almidones permiten asegurar el aporte calórico.

Seguimiento:

- Menores de 1 año: controles médicos: clínico, neurológico, nutricional, evaluación social mensual y controles bioquímicos: Phe (quincenal), tirosina (tyr) y nutricionales (bimensual). Evaluación psicológica: a los 12 meses (escala de Brunet Lezine).
- Mayores de 1 año: controles médicos y evaluación social: trimestral. Laboratorio: Phe (quincenal), tyr, nutricional, carnitina (semestral). Evaluación psicológica: 3 años e ingreso escolar. Valoración del metabolismo óseo en mayores de 3 años (densitometría ósea).

El control metabólico se evaluó en pacientes con diferente grado de riesgo social, siendo adecuado hasta los 2 años, encontrándose luego que pacientes con alto riesgo social presentan valores elevados. El desarrollo psicomotor fue normal a la edad de 1 año. Actualmente hay 20 niños en edad escolar que concurren al nivel de Educación General Básica, habiendo repetido 1^{er} año 5 de ellos (4 de ellos pertenecen al grupo de alto riesgo social).

Lograr buena adherencia al tratamiento es indispensable. Ésta depende de la edad, la tolerancia de Phe y principalmente del nivel sociocultural de la familia lo cual determina la frecuencia en los controles, las intercurencias infecciosas, las diferentes pautas educacionales (concepto de límites) y la calidad de la dieta (valor calórico y proteico, variedad). Sin un trabajo multidisciplinario y la presencia de grupos de padres se dificulta la atención de estos pacientes.

HIPERFENILALANINEMIA NO FENICETONÚRICA (HPA NO PKU): VALORACIÓN DE FORMAS INTERMEDIAS

Norma Spécola. Hospital de Niños "Sor María Ludovica". La Plata. PRODYTEC.

La PKU es una enfermedad muy heterogénea, tanto clínica como genéticamente. Al presente varios métodos se han utilizado para separar los pacientes PKU en categorías clínicas de acuerdo al grado de deficiencia de la fenilalanina hidroxilasa (PAH) en base a la cual se establecen pronóstico, severidad y duración de la restricción dietética, en especial en niñas PKU así como eventual indicación de otras modalidades terapéuticas. La correlación genotipo-fenotipo sería el método más adecuado, pero aún no es posible una interpretación adecuada de los resultados por ser un método no accesible universalmente y por sus costos. En segundo lugar se ubica la tolerancia de cada paciente a la fenilalanina, que sería el mejor parámetro correlacionable con la actividad residual de PAH, pero en la práctica resulta de difícil obtención y muy variable por los cambios en la adherencia al tratamiento y la calidad y variedad de la dieta. Otro método utilizado es la sobrecarga de fenilalanina aguda o crónica, prueba diversamente usada para detección de heterocigotos, confirmación de la enfermedad y clasificación de variantes.

La clasificación hoy aceptada de PKU toma como variable el nivel de fenilalanina con dieta normal, permitiendo dividir en tres formas clínicas: *clásica* (Phe > 20 mg/dL), *atípica o HPA no PKU* (Phe 10 - 20 mg/dL), e *HPA persistente benigna* (Phe 3 - 10 mg/dL). En la forma clásica no hay duda sobre la severidad y duración de la restricción dietética, por el contrario los otros dos grupos plantean más dificultad en el manejo y pronóstico. Sobre todo, los pacientes cuyos valores de fenilalanina oscilan entre 8 y 15 mg/dL.

Con el objeto de ayudar a establecer estos grupos en nuestra población, se planificó realizar una prueba de sobrecarga de fenilalanina en pacientes cuyas fenilalaninemias iniciales con dieta normal se hallaban entre 8 y 15 mg/dL. Para ello se realizó la prueba de sobrecarga aguda oral con 100 mg/kg/dosis de L-fenilalanina con controles basales y a los 90 minutos de fenilalanina, tirosina y la relación entre ambas.

La prueba se realizó en 9 pacientes a la edad de 3 años. Se tomaron como controles 15 pacientes no PKU (5 controles de la misma edad, 5 adolescentes y 5 adultos). En todos los pacientes se evaluó la tolerancia a la fenilalanina.

La única variable que permitió una diferencia significativa con el grupo control fue la relación fenilalanina/tirosina a los 90 minutos de la sobrecarga. De igual modo este método permitió dividir la muestra en dos grupos HPA no PKU y HPA benigna. Este dato fue correlacionado con la tolerancia a la fenilalanina.

La realización de esta prueba en pacientes de ambos grupos parece justificada, arrojando información valiosa con fines pronósticos y de elección terapéutica.

TRATAMIENTO CON LEVOTIROXINA (LT₄) EN NIÑOS CON HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO (HC) DIAGNOSTICADO POR PESQUISA NEONATAL.

Morin A^{1,2}, Santucci Z^{1,2}, González V^{1,2}, Apezteguía M^{2,3}, Guimarey, L^{1,2,3}. (1) Sala de Endocrinología y Crecimiento. Hospital de Niños "Sor María Ludovica". La Plata. (2) Fundación de Endocrinología, Nutrición Infantil y Crecimiento (FUN-DENIC). (3) Comisión de Investigaciones Científicas de la Provincia de Buenos Aires. Argentina.

Introducción: La dosis de LT₄ (dLT₄) óptima para mantener niveles adecuados de hormonas tiroideas y asegurar un cociente intelectual normal en niños con HC es aún controvertida.

Objetivo: Analizar la evolución de las hormonas tiroideas y de la dLT₄ en niños con HC diagnosticado por pesquisa neonatal, tratados con dLT₄ inicial de 10-15 µg/kg/día, seguidos longitudinalmente hasta el año y su relación con la etiología.

Materiales y Métodos: Se analizaron al momento del diagnóstico y al inicio del tratamiento (edad mediana: 16 días, Mn = 6, Mx = 29), al mes del mismo y a los 3, 6, 9 y 12 meses de edad (± 10 días) TSH, T₄, T₄I y dLT₄ en 97 niños con HC (23 varones y 74 mujeres), en tres grupos: G1 atireosis: (n = 18), G2: disgenesias (n = 71) y G3: trastornos disenzimáticos (n = 8). La dLT₄ fue 13,1 ± 2,1 µg/kg/día al inicio. Se modificó en 25 µg/semana, cuando la concentración de TSH fue > 5 ó < 0,1 µUI/mL. Se evaluó el porcentaje de niños con TSH alta (> 5 µUI/mL), normal (0,1- 5 µUI/mL) e inhibida (< 0,1 µUI/mL). En los pacientes con TSH normal se compararon T₄, T₄I y dLT₄ entre los grupos. Se comparó el peso entre niños con TSH inhibida y normal en cada control, para el total de los pacientes. Análisis estadístico: las comparaciones entre grupos se realizaron con el test de Kruskal Wallis. Se calculó el coeficiente de correlación de Spearman entre dLT₄ y T₄ al inicio.

Resultados: *Inicio del tratamiento:* los valores de T₄ y T₄I fueron menores en G1 que en G2 (p < 0,001) y G3 (p = 0,001 y p = 0,030). La dLT₄ mostró correlación negativa con el nivel de T₄ en todos los pacientes (p = 0,010) y fue > en G1 que en G2 (p = 0,050). *Seguimiento hasta el año:* TSH: hubo un alto porcentaje de niños con TSH inhibida al mes, 3, 6 y 9 meses en G2 (17, 50, 37 y 17%); al mes, 3 y 6 meses en G3 (29, 50 y 33%) y sólo al mes y 3 meses en G1 (20 y 58%). A los 12 meses el porcentaje de niños con TSH alta fue: G1 44%, G2 23% y G3 14%. Los niveles de T₄ y T₄I fueron mayores en niños con TSH inhibida, aunque sin clínica de hipertiroidismo. La primera alcanzó diferencias significativas a los 12 meses (p = 0,000) y la segunda, a los 3 y 6 meses (p=0,001 y 0,006). No hubo diferencias significativas en dLT₄ entre los niños con TSH inhibida, normal o alta, en cada grupo. T₄, T₄I y dLT₄ en niños con TSH normal: la T₄ disminuyó de 13,1 ± 2,7 al mes a 9,0±1,4 µg/dL a los 12 meses; la T₄I de 2,3 ± 0,8 a 1,3 ± 0,4 ng/dL y la dLT₄ de 10,0 ± 1,1 a 4,4 ± 0,8 µg/kg/día, sin diferencias significativas entre los grupos. El peso fue mayor en niños con TSH inhibida en todos los controles, excepto a los 9 meses, alcanzando diferencias significativas a los 3 y 6 meses (p = 0,017 y 0,037).

Conclusiones: i) La dLT₄ inicial >10 µg/kg/día condicionó un alto porcentaje de niños con TSH inhibida, situación más prolongada en los pacientes con disgenesias (G2). ii) La dLT₄ inicial fue mayor en los niños con atireosis (G1). Sin embargo, el porcentaje de TSH inhibida disminuyó más tempranamente en este grupo. iii) La dLT₄ utilizada en la evolución en niños con TSH normal fue igual en los 3 grupos etiológicos. iv) Al año de edad, el mayor número de pacientes que requirió aumento de dosis correspondió al grupo de las atireosis. v) La TSH inhibida en los niños con tendencia a mayor peso relativo sugeriría un menor requerimiento de LT₄ en estos pacientes.

HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO. DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO.

INFLUENCIA DE LOS FACTORES SOCIO-ECONÓMICOS EN LA ADHERENCIA AL TRATAMIENTO

Milman P¹, González V², Apezteguía M³, Santucci Z².

(1)Servicio Social. Hospital de Niños "Sor María Ludovico". La Plata. (2) Sala de Endocrinología y Crecimiento. Hospital de Niños "Sor María Ludovico". La Plata. (3) Comisión de Investigaciones Científicas.

La intervención del trabajador social en los pacientes con hipotiroidismo congénito (HC) detectados por el Programa de Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedades Congénitas de la Provincia de Buenos Aires (PRODYTEC) consiste en localizar y citar al recién nacido (RN) con resultado de pesquisa positivo para una rápida concurrencia al Centro Especializado (CE) y propiciar el cumplimiento del tratamiento en los casos confirmados. Las estrategias utilizadas son: trabajo en red con instituciones en el lugar de nacimiento; entrevista inicial para contención familiar y conocimiento de la familia; entrevistas ulteriores conjuntas en la información dada por el médico e individuales para evaluación del nivel de comprensión y organización de la accesibilidad al tratamiento. De acuerdo al cumplimiento de los controles y del tratamiento y a los resultados clínicos y de laboratorio se definen dos grupos para esta intervención: en los casos con evolución favorable se realiza la intervención convencional (IC) y en los casos con dificultades en la adherencia al tratamiento se realiza la intervención sostenida (IS). IC: entrevista de aproximación al grupo familiar y monitoreo de la evolución, en la que no se requiere un abordaje de intervención especial. IS: seguimiento del caso y diseño de estrategias de intervención de acuerdo a las dificultades sociales que se detecten en el cumplimiento del tratamiento. En 389 niños con HC diagnosticados entre abril '95 y abril '04, se evaluaron los requerimientos de IC e IS. Se dividió a la población de acuerdo a los siguientes factores:

Necesidades básicas satisfechas (NBS) e insatisfechas (NBI); responsable de la familia: ambos padres / madre / padre; N° de hijos; Nivel de instrucción de padre y madre; distancia desde la residencia del paciente al CE de atención. Se calculó el% de casos que requirieron IC e IS. En las comparaciones entre variables se utilizó el *test* de Chi-cuadrado y el modelo de regresión logística. Resultados: el porcentaje de IS en la población analizada fue 17%. El porcentaje de IS en pacientes con NBI fue 27%, mientras que en el grupo con NBS fue 9% ($p < 0,001$). El porcentaje de IS cuando el responsable de la conducción familiar fue la madre sola fue 42% mientras que fue del 13% en los casos con padre y madre. El porcentaje de IS de acuerdo al nivel de instrucción de la madre fue 39% en los casos con analfabetismo y educación primaria incompleta; 19% con educación primaria completa y secundaria incompleta y 5% con secundaria completa y nivel superior incompleto y completo ($p < 0,001$). El porcentaje de IS de acuerdo al nivel de instrucción del padre fue 35% en los casos con analfabetismo y educación primaria incompleta; 13% con educación primaria completa y secundaria incompleta y del 4% con secundaria completa y nivel superior incompleto y completo ($p < 0,001$). El nivel de instrucción del padre fue el factor más importante, cuando ambos padres estuvieron presentes en la conducción de la familia. El porcentaje de IS de acuerdo al número de hijos fue del 13% con 1 a 3 hijos y del 32% con 4 hijos o más ($p < 0,001$). Al ajustar un modelo de regresión logística con las variables analizadas, se observó que el orden de importancia de las mismas para determinar la necesidad de una IS fue el siguiente: Jefe de hogar; Número de hijos; NB; Nivel de instrucción. La necesidad de IS fue significativamente mayor en las familias con: madre sola como responsable del hogar; 4 ó más hijos; NBI; padres con bajo nivel de instrucción. La distancia no influyó en los requerimientos de IS. En la entrevista inicial sería aconsejable identificar la presencia de los factores de riesgo señalados, para organizar el monitoreo de los casos de acuerdo a las características detectadas en las familias.

DIAGNOSTICO DEFINITIVO EN NIÑOS CON HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO DETECTADOS POR EL PROGRAMA DE PESQUISA NEONATAL DE LA PROVINCIA DE BUENOS AIRES ENTRE 1995 Y 2001

González V^{1,2}, Morín A^{1,2}, Apezteguía M³, Ferrari C¹, Pattin J¹, Santucci Z^{1,2}.

(1) Hospital "Sor María Ludovica". La Plata. Argentina. (2) Fundación de Endocrinología, Nutrición Infantil y Crecimiento (FUNDENIC). (3) Comisión de Investigaciones Científicas (CIC).

El hipotiroidismo congénito (HC) ocurre en 1 : 2545 recién nacidos (RN) en la Provincia de Buenos Aires. Algunos niños con este diagnóstico original tendrán una forma transitoria (HCT). La misma representa inicialmente una condición que se asemeja al HC definitivo. Los objetivos de este trabajo fueron investigar el diagnóstico definitivo, las causas de HC y comparar las formas permanentes y las transitorias en 252 niños con HC (detectados entre 898.010 RN evaluados). Al inicio del tratamiento la dosis de levotiroxina (dLT) fue de 10 a 15 mg/kg/día. En ese momento se realizaron estudios por imágenes. En niños ≥ 3 años de edad cronológica sin una causa inicial identificada, el tratamiento fue suspendido durante 4 semanas y se realizaron pruebas de función tiroidea, ecografía y centellografía con ⁹⁹Tc. En los casos con resultados normales se diagnosticó HCT. Los niveles de TSH y T4 al inicio del tratamiento fueron comparados entre todos los grupos etiológicos. El porcentaje de niños con niveles de T4 ≤ 3 y > 3 mg/dL al inicio del tratamiento y la dLT en cada control cada 6 meses fueron comparados entre los niños con dishormonogénesis y con HCT. Se utilizó el *test* de Mann Whitney y Chi cuadrado para las comparaciones. Las etiologías encontradas fueron: atireosis (19,8%); disgenesias ectópicas (57,5%) y eutópicas (2,8%); dishormonogénesis (14,3%) y HCT (5,6%). Los niveles de TSH y T4 mostraron diferencias sólo entre las atireosis y los otros grupos ($p < 0,01$). El 48% de los niños con dishormonogénesis y el 78% con HCT tuvieron una T4 inicial > 3 mg/dL, sin alcanzar diferencias significativas. En el seguimiento, sin embargo, se hallaron diferencias entre estos dos grupos en la dLT, desde el control de los 6 hasta los 36 meses ($p < 0,05$). En resumen, la incidencia de HCT fue del 5,6% en los niños con HC. En el diagnóstico original ningún dato permitió distinguir entre los casos transitorios y permanentes de HC. Sin embargo, desde el control de los 6 meses ambos grupos mostraron diferencias en los requerimientos de levotiroxina.

EXPERIÊNCIA DO PROGRAMA NACIONAL DE TRIAGEM NEONATAL DO BRASIL

Tania Marini de Carvalho. Assessora em Triagem Neonatal/Ministério da Saúde - Brasil

Histórico - As primeiras ações de triagem neonatal no Brasil surgiram em 1976, quando a APAE de São Paulo montou o primeiro laboratório especializado em triagem neonatal do país, para detectar a Fenilcetonúria (1976) e o Hipotireoidismo Congênito (1986). Com o intuito de realizar um programa de prevenção da deficiência mental, outras APAEs seguiram o mesmo exemplo e implantaram seus laboratórios em seus estados. Estas e outras iniciativas isoladas acabaram por trazer algumas conseqüências tais como:

- falta de integração entre os diversos laboratórios – alguns eram públicos, outros filantrópicos ou privados, com enfoques e interesses diversos à respeito da triagem;
- ausência de rotinas uniformes – cada laboratório criou sua própria rotina;
- diversidade de patologias triadas – alguns rastreavam Fenilcetonúria e Hipotireoidismo Congênito enquanto outros rastreavam mais de 10 patologias diferentes;
- baixa cobertura populacional – sem a participação de um órgão público centralizador, não existia controle da cobertura populacional ou identificação de áreas sem cobertura.

O Ministério da Saúde decidiu no ano de 2001, inserir a Triagem Neonatal no contexto da Saúde Pública como um Programa Nacional. Foi constituído um grupo técnico assessor para avaliar as ações de triagem neonatal existentes e propor um modelo para o Programa Nacional. Em março de 2001 foram apresentados os primeiros resultados:

- O governo pagava apenas os exames iniciais de triagem neonatal. De acordo com os pagamentos efetuados pelo Sistema Único de Saúde, alguns estados apresentavam boa cobertura populacional, enquanto em outros a triagem neonatal era inexistente:

Tab1 - Cobertura por região geográfica – mar 2001

Região	Norte	Nordeste	Sudeste	Sul	Centro-Oeste	Total
Cobertura (%NV)	47,0	24,2	81,6	70,0	26,6	56,8

- Não haviam dados disponíveis sobre a realização de exames confirmatórios, número de casos confirmados ou sobre o acompanhamento dos pacientes detectados.

Frente a estas informações, a missão recebida foi desenhar um modelo de Programa Nacional que pudesse ser implantado um processo uniforme em todo o país, considerando toda a sua diversidade característica e que garantisse:

- A busca da cobertura de 100% dos nascidos vivos e
- O tratamento e o acompanhamento de todos os casos positivos detectados.

Implantação do PNTN - O novo modelo proposto (Figura 1) é baseado num núcleo operacional credenciado, responsável por todas as ações de Triagem Neonatal em sua área de abrangência, composto por:



- Rede de Coleta – composta de postos de coleta em Hospitais-/Maternidades ou Unidades de Saúde, de forma a permitir o acesso com facilidade a cada RN;
- Laboratório Especializado em Triagem Neonatal – um laboratório próprio do Serviço de Referência ou um parceiro contratado para a realização dos exames de triagem;
- Ambulatório Multidisciplinar – equipe mínima do SRTN composta de pediatra, endocrinologista, nutricionista, psicólogo e assistente social, responsável pelo acompanhamento de pacientes com Fenilcetonúria, Hipotireoidismo Congênito e pelo 1º atendimento de orientação a pacientes com Hemoglobinopatias e Fibrose Cística;

- Rede Complementar – instituições parceiras contratadas para prestar os serviços necessários aos pacientes detectados, não disponíveis no SRTN;
- Sistema de Registro e Informações – sistema informatizado implantado no SRTN e seu Laboratório, onde ficam registradas todas as informações do Programa Nacional em seu estado, imprescindível para o gerenciamento e acompanhamento do PNTN.

Muitas das organizações existentes tiveram que se adaptar ao novo modelo proposto e após o envio de documentação comprobatória e vistorias realizadas pelos técnicos do Ministério da Saúde, foram credenciados 33 SRTNs em 25 dos 27 estados brasileiros. Alguns destes serviços já trabalhavam de acordo com o modelo proposto e portanto suas equipes tinham mais experiência. Outros serviços recém montados, possuíam pouca experiência na área. Para conceituar a responsabilidade do atendimento de cada membro da equipe, transmitir alguma experiência (estudo de casos), uniformizar nomenclaturas e procedimentos, o Ministério da Saúde proporcionou um curso de capacitação a cerca de 220 profissionais dos SRTNs envolvidos.

Foi estabelecido também um outro mecanismo importante de gerenciamento e acompanhamento do programa: relatórios de envio mensal ao Ministério da Saúde. Todos os serviços credenciados utilizam o mesmo modelo de relatório, contendo informações sobre todas as etapas do programa, tais como exames realizados, pacientes detectados no mês e o total com

acompanhamento regular no SRTN. Desta forma foi possível a utilização de uma nomenclatura única, com discriminação clara de conceitos nem sempre utilizado da mesma forma entre os diversos serviços do país, tais como:

- exames de triagem (1ª amostra) x exames confirmatórios (2ª amostra)
- exames de repetição (mesma amostra) x exames reconvocados (nova amostra)
- resultados alterados x diagnóstico (inclui avaliação clínica)

A falha no envio regular de relatórios assim como a demora na correção das informações detectadas como não consistentes, que compromete a qualidade das informações, resultou em dificuldades no processamento dos dados para compor o Banco de Dados Nacional.

Como consequência, só após 4 anos da implantação do Programa Nacional podemos começar a avaliar os indicadores do programa.

Situação do PNTN em 2005

COBERTURA DO PNTN (%)

REGIÃO	INICIAL	2001	2002	2004
NORTE	47	50,4	52,4	61,1
NORDESTE	24,2	26,7	47,2	58,3
CENTRO-OESTE	26,6	50	83,7	87,4
SUDESTE	81,6	72,2	70,1	87
SUL	70	70	78,8	88,3
MÉDIA	56,8	53,9	66,4	76

Fonte: Ministério da Saúde (SIA/SUS)



Hoje temos uma cobertura populacional mais homogênea por todo o Brasil, com significativo aumento principalmente nas regiões onde a cobertura era mais baixa (Nordeste e Centro-Oeste). Na região Sudeste houve uma aparente diminuição inicial da cobertura pois, com a criação de serviços de referência em cada estado, as amostras coletadas não foram mais encaminhadas para os estados da região sudeste pioneiros na triagem neonatal.

O Ministério da Saúde trabalha agora para:

1. Melhorar os indicadores do programa, reduzindo: a idade da criança na data da coleta; o tempo decorrido entre a coleta da amostra até o diagnóstico final; a idade da criança na primeira consulta
2. Estudar a possibilidade de inclusão de outras patologias no Programa Nacional de Triagem Neonatal.

Contato: taniamc@ccti.com.br

PROGRAMA DE PESQUISA NEONATAL DE FENILCETONURIA DE LA FUNDACIÓN DE ENDOCRINOLOGÍA INFANTIL (FEI)

Ana Chiesa. *Fundación de Endocrinología Infantil. Buenos Aires.*

El programa de pesquisa neonatal de fenilcetonuria desarrollado por la Fundación de Endocrinología Infantil comenzó en agosto de 1985 de la mano de la pesquisa masiva de hipotiroidismo congénito cuando la prevalencia de la fenilcetonuria no era conocida en nuestro medio y tampoco su impacto en nuestra sociedad.

Desde entonces hasta junio de 2005 se estudiaron 928.615 recién nacidos detectándose 42 niños con la forma clásica de la enfermedad y 46 niños con hiperfenilalaninemias de distinta magnitud (frecuencia de 1 : 22109 y 1 : 20100 respectivamente), En todos ellos la enfermedad fue inaparente en el período neonatal. Además se detectaron en estos años 25 individuos con diagnóstico tardío por falta de pesquisa o fallas en el rastreo neonatal

El programa, enmarcado dentro de las actividades de una ONG, tuvo desde sus comienzos un área de cobertura que comprendía el ámbito público, privado y de obras sociales que fue modificándose de acuerdo a las iniciativas que surgieron desde otros programas o intentos de cobertura, .

El método de detección inicial fue el bacteriológico de Guthrie y en el año 1995 se cambió al método fluorométrico con un corte de 2 mg/dL que correspondía al percentilo 99 de distribución normal de los valores de fenilalanina en nuestra población. Un estudio retrospectivo de 131.566 recién nacidos estudiados permitió adoptar un corte de 2,5 mg/dL de fenilalanina en sangre conservando una sensibilidad del 100% y duplicando el valor predictivo positivo.

Los indicadores de funcionamiento de la etapa preanalítica, edad de toma de muestra, tiempo de transporte, procesos de laboratorio y localización para la confirmación, funcionaron dentro de tiempos considerados aceptables para llegar a una edad de diagnóstico media de 20 ± 10 días

Por su parte, el proceso de confirmación diagnóstica comprendió la determinación sérica de fenilalanina y tirosina y la clasificación del trastorno en permanente o transitorio y leve, moderado o severo.

El tratamiento se basó en la dieta hipoproteica selectiva, la indicación de un sustituto de proteínas libre de fenilalanina y el control bioquímico frecuente así como en la valoración médica y psicológica periódica.

Todos los niños, tanto los fenilcetonúricos clásicos como los hiperfenilalaninémicos crecieron normalmente bajo tratamiento, alcanzando talla, peso, índice de masa corporal y perímetro cefálico normales para la edad sin evidenciar atrasos en la maduración esquelética.

El coeficiente intelectual realizado con método de WISC III R en niños mayores de 7 años fue normal tanto en el área ejecutiva como en la verbal con algunas dificultades en la organización del trabajo escolar complejo y simultáneo. Sin embargo, esta disfuncionalidad leve no retrasó el nivel escolar

Las actividades educativas constituyeron el eje del trabajo en equipo y se destinaron a lograr la mejor inserción psicosocial de nuestros pacientes

El mantenimiento de la lactancia materna y la actualización de tablas de contenidos acordados de fenilalanina mejoraron el manejo nutricional. Así se realizaron talleres de pesas y medidas, reuniones de intercambios de recetas y educación, jornadas de juego didáctico, talleres de escolares y, en los niños más cercanos a la adolescencia, la introducción al sistema de intercambios de fenilalanina para lograr mayor independencia.

Los pacientes con diagnóstico tardío que realizaron adecuadamente el tratamiento propuesto mejoraron su conducta y sus posibilidades de rehabilitación.

PROGRAMA DE PESQUISA NEONATAL - PPN

Claudio Aranda, Héctor Berzel. Coordinación Redes de Salud. Secretaría de Salud. Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires

El programa se inició en diciembre de 2000, en el marco de las políticas de Salud orientadas a la detección y prevención temprana de patologías inaparentes.

El 30 de noviembre de 2000 la Legislatura de la Ciudad de Buenos Aires sanciona la Ley 534 que enmarca el Programa toda vez que promulga la obligación de realizar la Pesquisa neonatal de Hipotiroidismo Congénito (HC) y Fenilcetonuria (PKU) en todos los establecimientos públicos, de la seguridad social y privados en el ámbito de la Ciudad de Buenos Aires. Al tiempo presente (octubre de 2005) se aprueba la Ley 534 modificada que contempla la Pesquisa de Fibrosis Quística (FQ), Enfermedad de Chagas Congénito, Sífilis Congénita, Hiperplasia Suprarrenal Congénita (HSC) y Galactosemia, entre otras.

La misión principal del Programa es la prevención, mediante el diagnóstico y tratamiento precoz de enfermedades que si no son tratadas a tiempo, pueden causar daños irreversibles del sistema nervioso central o daños irreparables en la salud del recién nacido.

El objetivo inicial del programa fue alcanzar la máxima cobertura de los recién nacidos de todas las maternidades de los hospitales del Gobierno de la Ciudad.

En la actualidad abarca tres redes de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de HC, HSC, PKU y Galactosemia; Red de FQ; Red de Enfermedad de Chagas y Sífilis Congénita.

En el transcurso de los primeros 55 meses se han detectado las siguientes enfermedades sobre un total de 134.509 nacimientos (una enfermedad por cada 247 nacimientos).

<i>Enfermedad</i>	<i>Casos detectados</i>	<i>Prevalencia</i>
Hipotiroidismo Congénito	69	1 : 1949
Fenilcetonuria	5	1 : 26902
Fibrosis Quística	18	1 : 4288
Chagas Congénito	45	1 : 1715
Sífilis Congénita	406	1 : 190

La interrelación de los Servicios de Laboratorio, de Neonatología, de Servicio Social y de Servicios de Tratamiento está encuadrada en una logística predeterminada y enmarcada bajo un Proyecto de Gestión Integral de Calidad basado en la norma ISO 9000-2000.

Este sistema nos garantiza el control de todos los procesos involucrados en el Programa de Pesquisa Neonatal y una prestación homogénea en todos los efectores, permitiendo referenciar el programa con estándares internacionales. Este sistema involucra el proceso de medición de eficacia y eficiencia de cada una de las actividades del Programa y la elaboración de Indicadores de Gestión en los distintos procesos que lo conforman.

Indicadores de Calidad	Año (N° de nacimientos)				
	2001 (28.012)	2002 (29.302)	2003 (29.577)	2004 (30.774)	2005* (16.884)
Tasa de cobertura (%)	99,2	100,2	99,3	103,1	99,6
Tiempo de concurrencia a la recitación (días)	20,7	18,0	14,0	9,7	8,7
Edad de diagnóstico y tratamiento en HC (días)	25,0	18,2	14,9	9,9	11,0
Tasa de recitación (%)	0,62	0,46	0,64	1,37	1,96
Rendimiento de reactivos (%)	72,0	72,9	82,1	82,1	74,2
Tarjetas con datos incompletos (%)					49
Cumplimiento de envío de formularios (%)					80,4

Los Programas de Pesquisa son una herramienta fundamental de prevención de enfermedades inaparentes en los recién nacidos. Las actividades y resultados generados en este programa son una consecuencia de la acción mancomunada de las autoridades de la Secretaría de Salud y de la interrelación de los diferentes efectores y niveles de salud.

PROGRAMA PROVINCIAL DE HIPOTIROIDISMO Y FENILCETONURIA - PROVINCIA DE MENDOZA.

Pablo S. Caligiore. Programa Provincial para la Detección y Seguimiento del Hipotiroidismo (HCP) y Fenilcetonuria (PKU). Departamento de Bioquímica – Hospital Pediátrico Humberto J. Notti. Ministerio de Salud – Provincia de Mendoza.

El programa fue creado por Ley 6.424 – Dto. N° 1081/98 dependiendo, al igual que otros programas preventivos provinciales, de la Dirección de Promoción y Protección de la Salud del Ministerio de Salud de Mendoza. Se instrumenta a través del CEPEII (Centro de Prevención de Enfermedades Inaparentes de la Infancia) que actúa como centro de referencia y funciona en el Hospital Pediátrico Dr. Humberto J. Notti e interactúa con las maternidades que efectúan la toma de muestra y la remiten al CEPEII para su procesamiento.

El número de nacimientos de la Provincia de Mendoza asciende aproximadamente a 30.000/año. El CEPEII atiende a las 15 maternidades estatales (55% recién nacidos [RN]); a esta cifra se le suman los nacimientos en aquellas maternidades privadas con convenio (10 a 15%), lo que totaliza aproximadamente 20.000 RN /año.

La misión del programa es esencialmente preventiva de las discapacidades que dichas enfermedades producen si no son diagnosticadas y tratadas a tiempo. Para lograr esto se fijan los siguientes objetivos: cobertura, accesibilidad, oportunidad, eficiencia y centralización. Estos se cumplen satisfactoriamente en las 15 maternidades estatales debido a que las mismas están bajo programa.

El CEPEII debe observar las acciones de toma de muestras en la maternidad, envío, recepción, circuito analítico y postanalítico tendientes a que la *DETECCIÓN PRECOZ, CONFIRMACIÓN DIAGNÓSTICA E INICIO DE TRATAMIENTO*, se efectúen en un plazo ≤ 15 días de vida del RN y gracias a la interrelación con los servicios del Hospital (endocrinología, neurología, crecimiento y desarrollo, bioquímica, farmacia y salud mental), las maternidades de origen y la familia del RN, lograr el *SEGUIMIENTO EFECTIVO*.

Desde julio/99 a la fecha han sido estudiados 130.000 RN entre los cuales se han detectado 69 HCP y 2 PKU. Actualmente se encuentran bajo seguimiento 65 niños con HCP y 4 con PKU (2 de ellos son previos a la instalación del programa).

El programa cuenta con equipamiento apropiado para el tamizaje y confirmación, controles de calidad externos nacionales e internacionales y capital humano capacitado para llevar a cabo eficientemente la función asignada además de una red consolidada con las maternidades de la provincia.

Conclusiones: La incidencia calculada 1:1884 para HCP y 1:65.000 para PKU es la que corresponde a los nacimientos en las maternidades estatales de la provincia, que han adherido plenamente a los objetivos planteados, e incluso, en maternidades periféricas se agregan muestras de RN que nacieron en otros efectores o partos no institucionales.

El elevado porcentaje de cobertura y los indicadores de efectividad en la *DETECCIÓN PRECOZ, CONFIRMACIÓN DIAGNÓSTICA, INICIO DEL TRATAMIENTO* y *SEGUIMIENTO*, sumado a las ventajas analíticas, de accesibilidad, económicas, de calidad, etc., certifican lo favorable de la ecuación costo/beneficio de la Pesquisa Neonatal Programada.

PESQUISA NEONATAL DE FIBROSIS QUÍSTICA

Luis G. Pistaccio. *Detección de Errores Congénitos. Fundación Bioquímica Argentina. La Plata, Argentina.*
lgpistaccio@netverk.com.ar

La Fibrosis Quística (FQ) es una enfermedad multisistémica con un patrón de herencia autosómico recesivo y una prevalencia variable por etnias. Refleja las mutaciones en un único gen ubicado en el brazo largo del cromosoma 7 que codifica para una glicoproteína de membrana y se conoce como regulador de conductancia de transmembrana de la FQ (CFTR). Actualmente se conocen más de 1.000 mutaciones de dicho gen siendo la $\Delta F 508$ la más frecuente. En general estas mutaciones producen una alteración en el transporte de cloruros y en la reabsorción de sodio determinando la producción de un moco viscoso en los pulmones y ductos pancreáticos y el aumento de electrolitos en el sudor. El principal *test* diagnóstico utilizado, el *test* del sudor (TS) se fundamenta en esta última alteración. A pesar de que en la década del 60 se ensayaron distintos análisis para usar en la pesquisa neonatal (PN) de FQ, no fue hasta 1979 cuando Crossley y cols. observaron que los niños con FQ presentaban niveles elevados de Tripsina Inmunorreactiva (TIR) en su sangre, que se consideró factible la realización de la PN masiva de FQ. La TIR es una familia de moléculas producida por el páncreas exócrino constituida por tripsina y distintas formas de tripsinógeno de los cuales, en condiciones normales, menos del 0,1% de la producción diaria alcanza la circulación y presentan como principal vía de eliminación el riñón. Si bien la TIR se encuentra aumentada en individuos con FQ, a causa principalmente del bloqueo de los ductos pancreáticos y su posterior regurgitación a sangre, también se ha observado un incremento de TIR en individuos normales con inmadurez del sistema ductular, en portadores de FQ y en neonatos con otras patologías como: trisomías del 13, 18 y 21, infecciones congénitas, insuficiencia renal y perfusión pancreática deficiente. Además de este hallazgo que afecta la especificidad de la TIR como marcador de FQ, esta familia de moléculas presenta otras limitaciones: 1) el aumento en FQ no es permanente y su determinación más allá del primer mes de vida puede arrojar resultados falsos negativos; 2) su estabilidad en sangre colectada en papel de filtro es limitada (15 días); 3) presenta resultados falsos negativos y falsos positivos; 4) tiene una alta variabilidad analítica y 5) no existen materiales internacionales de referencia. A pesar de estas limitaciones distintos laboratorios realizan la PN de FQ utilizando principalmente dos tipos de estrategias: A) TIR/TIR que es la más sencilla y actualmente sólo realizada por laboratorios sin acceso a técnicas de biología molecular, en la cual ante un resultado elevado de TIR en la muestra inicial, se solicita una segunda muestra en papel y si en ésta la TIR permanece por encima del valor de corte se procede a la derivación del neonato a un centro diagnóstico para su confirmación, generalmente mediante TS. B) TIR/ADN en la cual ante un resultado anormal de TIR se realiza la búsqueda de mutaciones en la misma muestra. Las mutaciones buscadas dependen de su prevalencia en la población estudiada y los costos involucrados. Esta última estrategia mejora notablemente la especificidad del sistema debido a que los aumentos de TIR en individuos sin FQ son rápidamente detectados, además permite establecer el diagnóstico definitivo más rápidamente debido a que no es necesario estudiar una segunda muestra, posibilita la realización de consejo genético al detectar portadores y permite mejorar la sensibilidad del sistema si se disminuye el valor de corte de TIR utilizado en la PN. Como contrapartida, esta última estrategia presenta generalmente un aumento en los costos del programa y tiene una aplicabilidad limitada dependiendo de la prevalencia y la frecuencia de las diferentes mutaciones en la población a analizar. Sin importar la estrategia utilizada, la PN de FQ parece haber superado las controversias iniciales debido a la realización de diversos estudios que han demostrado beneficios asociados al diagnóstico neonatal (mejorar calidad de vida, prevenir desnutrición, disminuir mortalidad temprana, disminuir subdiagnóstico, realizar consejo genético, etc.) los cuales parecen sobrepasar los riesgos de perjuicios ocasionados por esta pesquisa, justificando de esta forma su realización.

PESQUISAS NO OBLIGATORIAS EN LA PROVINCIA DE BUENOS AIRES: GALACTOSEMIA

Norma Spécola. *Hospital de Niños "Sor María Ludovica". La Plata. PRODYTEC.*

Los defectos del metabolismo de la galactosa comprenden un grupo de enfermedades genéticas que corresponden a las deficiencias de las tres enzimas involucradas (galactoquinasa, galactosa-1-P uridiltransferasa (gal-1-PUT) y UDP-galactosa epimerasa). Estas condiciones difieren en síntomas y severidad, pero un tratamiento precoz puede prevenir las secuelas o la muerte del paciente. Si bien la descompensación metabólica en los pacientes de la variante clásica por deficiencia de gal-1-PUT ocurre en los primeros días de vida un diagnóstico rápido en este período permite una buena evolución. Se presentan los datos de la pesquisa neonatal de galactosemia iniciada en 1995 entre la Fundación Bioquímica Argentina como centro de pesquisa y el Hospital de Niños de La Plata como centro de confirmación. No se trata de un programa sistemático sino a demanda. La toma de la muestra se realiza en período neonatal de 48 h a 5 días de vida, teniendo como requisito haber iniciado la alimentación láctea. El método de pesquisa utilizado fue enzimático colorimétrico y en la actualidad es enzimático-fluorométrico. El valor de *cut-off* es de 8 mg/dL. Los pacientes se citan para confirmación ante 3 muestras entre 8 y 20 mg/dL o ante cualquier valor superior a 20 mg/dL. Como métodos de confirmación se realiza dosaje de galactosa libre y galactosa-1P eritrocitaria (método enzimático -UV), *test* de fluorescencia para gal-1-PUT y epimerasa, dosaje cuantitativo de gal-1-PUT (*test* de consumo de UDP-glucosa) y ecografía Doppler hepática.

En 10 años de Programa se analizaron 292.937 recién nacidos, de los que se derivaron para confirmación 51 pacientes, con una edad mediana de confirmación de 20 días (para todas las formas) y 8 días para la variante clásica.

Se diagnosticaron 7 formas clásicas de gal-1-PUT, 35 formas parciales y 1 deficiencia de galactoquinasa. Dos pacientes fueron hipergalactosemias transitorias, 6 arrojaron datos normales en la confirmación y en sólo 2 pacientes no pudo realizarse la confirmación.

La incidencia global de defectos genéticos del metabolismo de la galactosa se ubica en 1 : 6.812 y para la forma clásica 1 : 41.000 como refiere la literatura internacional.

Todos los pacientes con formas clásicas se hallan en tratamiento, evidenciando sólo 3 de ellos retraso del desarrollo leve, sin otras secuelas discapacitantes. Ningún paciente con forma parcial ha sido sintomático. Todos ellos han realizado tratamiento en los primeros años de vida, pudiendo liberar su dieta después del 3º año. De acuerdo al nivel de actividad residual de la enzima se revela la heterogeneidad de este grupo.

Nuestra conclusión en 10 años de pesquisa de galactosemia es que la misma permite un diagnóstico precoz, aun en pacientes sintomáticos, lo que acorta los plazos de inicio del tratamiento y asegura un mejor pronóstico a corto y largo plazo. Por otro lado se debe manejar con precaución el pronóstico a largo plazo de los pacientes galactosémicos, ya que algunos pueden mostrar signos de disfunción neurológica y gonadal, aun con tratamientos bien realizados y controlados.

PESQUISA NEONATAL DE HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA EN LA PROVINCIA DE BUENOS AIRES: CORRELACIÓN ENTRE FORMAS CLÍNICAS Y BIOLOGÍA MOLECULAR DESDE 1999-2005

Balbi V¹; González V¹; Pattin J¹; Tournier A¹; Borrajo G²; Pistaccio L²; Marino R³; Belgorosky A³; Rivarola MA³; Santucci Z¹. (1) Hospital de Niños "Sor María Ludovica". La Plata. (2) Fundación Bioquímica Argentina. (3) Hospital JP Garrahan. Buenos Aires.

Introducción: La pesquisa neonatal de la forma clásica de hiperplasia suprarrenal congénita (HSCFC) por déficit de 21-hidroxilasa se inició en la década de 1980, mediante el dosaje de 17-hidroxiprogesterona (17 OHP) en sangre seca. La misma también permitió detectar en un escaso número de pacientes la forma no clásica (HSCNC). En la Provincia de Bs. As. la Fundación Bioquímica Argentina (FBA) inició este método de pesquisa a demanda en 1997.

Objetivo: 1) Evaluar el porcentaje de casos de hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) diagnosticados entre los RN con resultados de pesquisa positivos, entre enero/99 y junio/05. 2) Calcular el porcentaje de distribución de las HSCFC y HSCNC. 3) Evaluar la incidencia de presentación de HSCFC. 4) Evaluar la edad cronológica (Ec) media al diagnóstico y compararla con la etapa previa a la pesquisa. 5) Comparar el porcentaje de descompensaciones metabólicas presentes en ambas etapas. 6) Describir las mutaciones halladas en los estudios por biología molecular y relacionarlas con las formas clínicas.

Materiales y Métodos: En el período analizado se evaluaron en el Laboratorio de Pesquisa de la FBA 203.575 RN y se detectaron 65 niños con resultados positivos, los que fueron derivados para su confirmación. El diagnóstico se confirmó cuando la 17 OHP medida post-extracción en suero fue > 8 ng/mL. En 15 de los 16 casos diagnosticados en la Sala de Endocrinología y Crecimiento del Hospital de Niños de La Plata se realizó el estudio del gen CYP21B por biología molecular en el Hospital "JP Garrahan".

Resultados: Se confirmó el diagnóstico de HSC en 26 pacientes (11 en otros centros) lo que representa el 40% de los casos derivados. La HSCFC se diagnosticó en 22 (85%) de los cuales 19 (73%) fueron perdedoras de sal y 3 (12%) formas virilizantes simples, y la HSCNC en 4 (15%). La incidencia de la HSCFC fue 1 : 9253 RN vivos y para el total de HSC 1:7.829. La Ec del diagnóstico en los niños en la etapa previa a la pesquisa fue de 40 días y durante la misma de 16 días. En la etapa previa a la pesquisa el 70% presentaron descompensación metabólica, y sólo la manifestaron el 6% durante la misma. Entre las HSCNC, 3 casos presentaron In2/V281L y 1 V281L/Q318X. Las mutaciones halladas se relacionaron con la forma clínica descripta.

Conclusiones: El valor predictivo de la pesquisa fue mejorando en los últimos años siendo actualmente del 40%. La incidencia de HSCFC es similar a la referida por la literatura internacional, sin embargo se halló un porcentaje elevado de formas NC. Se mejoró fundamentalmente el porcentaje de casos con descompensación metabólica y la edad cronológica del diagnóstico y tratamiento. La biología molecular permitió relacionar las formas clínicas halladas con las mutaciones clásicamente descriptas para las mismas. En las HSCNC la biología molecular permitió diagnosticar heterocigotas compuestas, lo que podría explicar su detección por pesquisa neonatal ya que estos pacientes podrían presentar niveles de 17-OHP moderadamente elevados en el nacimiento.

PESQUISA NEONATAL COMPLEMENTARIA (PNC) POR ESPECTROMETRÍA DE MASA EN TANDEM (EMT)

Andrea B Schenone. Fundación para el Estudio de las Enfermedades Neurometabólicas (FESEN).

Buenos Aires, Argentina.

Introducción: La rápida divulgación de la PNC ha sido posible gracias a los avances tecnológicos que permiten detectar múltiples compuestos, marcadores de distintas patologías, en un único análisis realizado en gotas de sangre impregnadas en papel de filtro (GSPF). Hoy son reconocidos mundialmente los beneficios de la identificación temprana y del tratamiento pre-sintomático de los errores congénitos del metabolismo (ECM), incluyendo aminoacidopatías, acidosis orgánicas y trastornos de la beta-oxidación, los cuales de no ser tratados precozmente producirán daño clínico irreversible. La frecuencia aproximada de este grupo de enfermedades es de 1 : 3.445 recién nacidos (RN).

Objetivo: Presentar los resultados de la primera y única experiencia en Argentina, en la detección precoz de ECM por EMT.

Materiales y Métodos: Recolección de 2 gotas de sangre en papel S&S # 903 en RN. Preparación de las muestras según el método desarrollado por Millington y colaboradores. Análisis de aminoácidos y acilcarnitinas en un espectrómetro de masa en *tándem* con electrospray (Quattro II-Micromass-UK).

Resultados: Entre el 01/01/96 y el 01/01/2004 (7 años) se estudiaron 16.254 RN, diagnosticándose 8 neonatos con ECM: 3 Deficiencia de acil-CoA-dehidrogenasa de cadena media, 1 PKU, 1 Deficiencia de Múltiples Acil-CoA-Dehidrogenasas, 2 Leucinosis y 2 Hiperfenilalaninemias. Todos los pacientes tratados desde el diagnóstico, presentan crecimiento y desarrollo normal para su edad, entre 10 meses y 8 años. Se examinaron además de manera retrospectiva las muestras neonatales originales de 14 pacientes que luego desarrollaron: 2 PKU, 2 acidemias metilmalónicas, 2 acidosis glutáricas tipo 1, 1 acidemia isovalérica, 1 tirosinemia tipo 1, 1 leucinosis, 1 Deficiencia de acil-coA-dehidrogenasa de cadena muy larga, 2 acidemias propiónicas, 1 citrulinemia y 1 Deficiencia de hidroximetil-CoA-liasas. En todos los casos se hallaron las anomalías diagnósticas características que hubieran permitido su detección neonatal. No se conocen falsos negativos.

Conclusiones: La EMT es una técnica altamente sensible y selectiva para la detección precoz de los ECM. Si bien está establecida la toma de muestra a las 48 h de vida, en el caso de PKU y leucinosis las anomalías aparecen claramente en muestras tomadas a las 24 h de vida. El número de muestras analizadas no permite aún establecer una incidencia de estas enfermedades en nuestro país.

PESQUISA NEONATAL DE ENFERMEDADES LISOSOMALES

Mariana Blanco. Fundación para el Estudio de las Enfermedades Neurometabólicas (FESEN). Buenos Aires.

Las enfermedades de depósito lisosomal (EDL) son un grupo de más de 40 desórdenes metabólicos hereditarios que se caracterizan por el acumulo de material no degradado en el compartimiento lisosomal, causado por la deficiencia de una de las hidrolasas ácidas o de su activador o de un transportador, quienes intervienen en el normal funcionamiento del lisosoma.

Se clasifican de acuerdo al material acumulado en mucopolisacaridosis, esfingolipidosis, glicoproteinosis y glucogenosis. Las EDL tienen un amplio espectro de fenotipo clínico, edad de presentación, severidad de los síntomas y manifestaciones a nivel del SNC. Las formas más graves evolucionan progresivamente al deterioro y la muerte.

Aunque individualmente son raras, como grupo tienen una frecuencia de 1 : 8000 nacidos vivos. Pacientes con formas de presentación más benignas están siendo identificados, por lo que se cree que está subestimada la frecuencia actual de las EDL.

Hasta hace poco era mínima la posibilidad de alterar el curso natural de estas patologías, pero con la reciente disponibilidad de enzimas recombinantes, varias de estas entidades son ahora pasibles de intervención terapéutica.

La detección temprana, además de permitir el consejo genético a la familia, puede ser un factor clave para el tratamiento efectivo en algunas de estas patologías. Actualmente los estudios bioquímicos para la detección de las EDL son limitados, dada la ausencia de marcadores generales, debidos en parte a la heterogeneidad del material acumulado.

El hallazgo aportado por el Dr. Néstor Chamoles mostrando que era posible estudiar las enzimas lisosomales en gotas de sangre en papel de filtro, abrió un nuevo camino en la detección de las EDL; permitiendo pensar en la posibilidad de realizar un programa de *screening* neonatal para detectar pacientes pre-sintomáticos.

FESEN realizó una validación diagnóstica a una escala pre-piloto para el dosaje de alfa iduronidasa (Mucopolisacaridosis tipo I, MPSI) y para alfa-glucosidasa ácida (Glucogenosis tipo II, GDII) por métodos fluorométricos (1)(2). Para tal fin se estudiaron muestras de 1.000 recién nacidos (RN) con edad de toma de muestra < 8 días, las cuales fueron puncheadas en la Fundación Bioquímica Argentina dentro de los 15 días de su recolección y analizadas en nuestro centro dentro de las 72 horas de ser recibidas. Por otra parte, también fueron analizadas muestras de individuos adultos sanos, individuos afectados y portadores obligados para MPS I y GDII, los cuales habían sido diagnosticados previamente con metodologías clásicas. Las actividades enzimáticas de todos los RN evaluados estuvieron comprendidas dentro del rango de los indivi-

duos sanos, excepto un caso que presentó un resultado anormal en la enzima alfa-glucosidasa ácida, siendo confirmado posteriormente por metodología clásica. La distribución de actividades enzimáticas en la población neonatal mostró una clara diferenciación con respecto a la de los individuos afectados. Los resultados obtenidos permitieron comprobar la factibilidad del dosaje de enzimas lisosomales en GSPF y su estabilidad en este tipo de muestras, demostrando que los métodos utilizados cumplen con los requerimientos analíticos, diagnósticos, operativos y de costos para ensayos de pesquisa neonatal.

Referencias:

1. Chamoles NA, Blanco MB, Gaggioli D. Diagnosis of α -iduronidase deficiency in dried blood spots on filter paper: the possibility of newborn diagnosis. *Clin Chem* 2001;47:780-1
2. Chamoles NA, Niizawa G, Blanco MB. Glycogen storage disease type II: enzymatic screening in dried blood spots on filter paper. *Clin Chim Acta* 2004;347:97-102

ORGANIZAÇÃO DO PROGRAMA NACIONAL DE TRIAGEM NEONATAL DO BRAZIL – PARTICIPAÇÃO DO ESTADO

Tania Marini de Carvalho. Assessora em Triagem Neonatal/Ministério da Saúde - Brasil

Fundamentos do programa - Para que se possa pensar na organização de um programa de triagem neonatal (TN) a nível nacional, deve-se considerar as particularidades características daquele país, para que se consiga sua implantação e implementação com sucesso.

O Brasil é o maior país da América Latina e possui 27 estados com estrutura político administrativa independente, localizados em 5 regiões geográficas. Cada uma destas regiões possui características bastante distintas entre si, tais como clima, vegetação, densidade demográfica ou índices de escolaridade de nível superior. Possuímos 8.511.965 km², 187.552.942 habitantes, distribuídos numa média de 20,5 habitantes/km² (maior concentração nas cidades do litoral) e 3.059.402 nascidos vivos por ano. As maiores regiões metropolitanas são: São Paulo com 19,7 milhões de habitantes; Rio de Janeiro com 11,6 milhões de habitantes e Belo Horizonte com 4,6 milhões de habitantes. Nossa capital se encontra na região mais central do país, no estado de Goiás, tem o nome de Brasília e possui 1.923.946 de habitantes.

A primeira iniciativa isolada de TN ocorreu em 1976, na cidade de São Paulo (APAE de São Paulo). Depois disso alguns estados criaram sua legislação tornando obrigatório a realização dos exames para diagnóstico de Fenilcetonúria e Hipotireoidismo Congênito, porém, apenas em 1990 a TN se tornou obrigatória em todo o país através do Estatuto da Criança e do Adolescente.

Em janeiro de 2001, o Ministério da Saúde decidiu estabelecer a TN como um programa de Saúde Pública. Para isto constituiu um grupo técnico assessor para avaliar as ações existentes na área e estudar uma proposta de programa nacional. O grande desafio era criar um processo que fosse uniforme em todo o país e que permitisse alcançar uma alta cobertura populacional. A missão recebida era atingir 100% dos nascidos vivos e também garantir o tratamento e acompanhamento de todos os casos positivos detectados no programa. Num estudo inicial constatou-se que a cobertura era muito desigual por todo o país, alguns estados com quase 100% enquanto que em outros a TN era inexistente. Não haviam dados oficiais disponíveis sobre os casos positivos detectados, tornando impossível qualquer avaliação da efetividade da TN durante estes 10 anos.

Para dar fundamento ao programa, procurou-se estabelecer ações coordenadas de forma a se buscar a efetividade nas várias etapas tais como: (I) a coleta de amostras, o transporte e a análise laboratorial; (II) a localização dos casos com resultados anormais para exames confirmatórios; (III) o acompanhamento dos casos positivos; (IV) a avaliação sistemática do programa. Na seleção de patologias, foram consideradas as características étnicas, a composição genética, a incidência regional e a relação custo-benefício para a implantação de cada uma delas. Foi considerado que o Laboratório deveria ser centralizado ou pelo menos regionalizado, dedicado à triagem neonatal, fazer uma quantidade adequada de amostras por ano e utilizar equipamentos/métodos dedicados à triagem neonatal. Para o diagnóstico final dos indivíduos com resultados anormais, seriam disponibilizados os testes confirmatórios e a avaliação clínica.

O Ministério da Saúde criou o Programa Nacional de Triagem Neonatal em junho de 2001, baseado:

- num modelo de Serviço de Referência em TN baseado em 5 elementos: rede de coleta, laboratório especializado, ambulatório multidisciplinar, rede complementar (internação, UTI ou exames não disponíveis no SRTN) e sistema informatizado;
- na implantação do PNTN em fases, de acordo com o nível de organização de cada estado: (I) – diagnóstico de Fenilcetonúria e Hipotireoidismo Congênito; (II) – diagnóstico também da Anemia Falciforme e outras Hemoglobinopatias (III) diagnóstico também da Fibrose Cística;
- num processo de credenciamento para os serviços de referência (SRTN) que estivessem dentro do modelo do PNTN;
- na definição da equipe multidisciplinar mínima de cada SRTN: endocrinologista, pediatra, nutricionista, psicólogo e assistente social.

Para que tudo isso fosse possível, o Ministério da Saúde disponibilizou novos recursos federais para o financiamento do programa, garantindo: (I) os testes de triagem; (II) os testes confirmatórios; (III) acompanhamento dos pacientes pela equi-

pe multidisciplinar; (IV) Insumos básicos para o tratamento: fórmula de aminoácidos, levotiroxina sódica, hidroxiuréia e enzimas pancreáticas.

Resultados alcanzados em 4 anos - Estão credenciados 25 de 27 estados brasileiros (92%) com 33 serviços de referência e 31 laboratórios de TN, sendo que: 25 estados realizam TN para a Fase I; 13 estados realizam TN para a Fase II e 3 estados realizam TN para a Fase III.

A cobertura populacional está mais uniforme (média de 76%), com garantia de realização de exames de triagem e confirmatórios.

Houve um alto ganho qualitativo com o acompanhamento dos pacientes e o fornecimento da medicação necessária para o tratamento.

Alguns dos indicadores do Banco de Dados Nacional apontam resultados satisfatórios, quando consideramos as dificuldades decorrentes da extensão territorial e transporte:

1. Tempo decorrido entre: (a) Coleta e chegada da amostra ao laboratório: 9,5 dias; (b) Chegada da amostra ao laboratório e liberação do resultado: 11,7 dias; (c) Liberação do resultado e recebimento da 2ª amostra reconvocada: 16,4 dias.
2. Idade do paciente na primeira consulta:
 - Fenilcetonúria: 40 dias;
 - Hipotireoidismo Congênito: 35 dias;
 - Hemoglobinopatias: 70 dias.



cuando se imprime, se ve bien

O Ministério da Saúde disponibilizou 2 materiais de referência: Manual de Normas Técnicas e Rotinas Operacionais do PNTN e os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. Realizou também um curso de capacitação para as equipes multidisciplinares dos SRTNs atingindo 220 profissionais. Hoje trabalhamos para a melhoria dos indicadores do programa para reduzir: a idade da criança na coleta, o tempo total de processamento para 1ª e 2ª amostras e a idade do paciente na primeira consulta

Impacto do programa - Em 2004 foram gastos com exames e consultas R\$ 41.892.997,50, cerca de US\$ 16,757 milhões (2,5 R\$ = 1 US\$). Foram detectados e estão em acompanhamento nos SRTN, um total de 9.049 pacientes (jul05), sendo: PKU = 990; HC = 4.733; Hb = 3.133 e FC = 193. Como benefícios diretos temos: mais de 75% cobertura nacional (2.325.000 RN/ano); garantia de tratamento e acompanhamento a todos os pacientes detectados no programa e 9.049 famílias beneficiadas.

Contato: taniamc@ccti.com.br

PROBLEMÁTICA DE LA PESQUISA NEONATAL EN LA PROVINCIA DE BUENOS AIRES: EXPERIENCIA EN EL HOSPITAL SAN FELIPE DE SAN NICOLÁS

Adriana Raquel Tron. Servicio de Laboratorio. Hospital Zonal General de Agudos "San Felipe"-San Nicolás (Prov. de Buenos Aires)

El Hospital "San Felipe" se encuentra ubicado en la ciudad de San Nicolás, al norte de la Provincia de Buenos Aires. Dispone en la actualidad de 158 camas. El número promedio de nacimientos en el Servicio de Obstetricia es de 120 por mes. El PRODYTEC fue implementado en 1995, y el Hospital "San Felipe" comenzó a participar en el mismo en noviembre de ese año.

Este programa geográficamente regionalizado y funcionalmente centralizado comprende las siguientes actividades:

- Recolección de muestras
- Transporte de las mismas al Laboratorio de Pesquisa Neonatal
- Análisis de las muestras
- Localización de recién nacidos con resultados dudosos, patológicos o en caso de inconvenientes en la recolección de muestras
- Confirmación diagnóstica
- Tratamiento y seguimiento de los casos detectados

Teniendo en cuenta los aspectos del Programa anteriormente mencionados, el Hospital interviene en varias actividades del mismo en forma directa, como son la recolección de muestras, la localización de recién nacidos y en algunas ocasiones en el tratamiento y seguimiento de los casos detectados. Lo hace a través de recursos humanos de tres servicios del Hospital: Neonatología, Laboratorio y Servicio Social, los cuales se interrelacionan en sus tareas para llevar a cabo sus funciones.

En un principio surgieron algunas dificultades en la implementación del programa pero se superaron concientizando a cada una de las áreas que intervienen en el funcionamiento del mismo, por ejemplo, el pedido de análisis por parte de los neonatólogos o la necesidad de localizar a la familia del bebé por parte de la acción conjunta del laboratorio y el asistente social.

El número de tarjetas enviadas al PRODYTEC con respecto al total de nacimientos por año fue en 1997 del 70,3%. Luego entre los años 1998 y 2004 alcanzó valores del 87,0 al 96,9%.

El transporte de las muestras al Laboratorio de Pesquisa Neonatal es realizado con eficiencia por el transporte sanitario (SODIC).

Los resultados informados "patológicos" por el Laboratorio de Pesquisa Neonatal fueron confirmados como tales en el Laboratorio del Hospital de Niños "Sor María Ludovica" de La Plata y llevaron al diagnóstico de Hipotiroidismo Congénito o Fenilcetonuria según el caso. Los resultados informados "dudosos" resultaron normales al repetirlos con nueva muestra. Desde la implementación del programa en 1995 hasta la fecha, entre los recién nacidos en el Hospital "San Felipe" se han detectado y diagnosticado cinco (5) casos de *Hipotiroidismo Congénito* y un (1) caso de *Fenilcetonuria*. Dichos pacientes fueron tratados convenientemente y son controlados periódicamente.

El balance final es que el PRODYTEC ha funcionado adecuadamente en el Hospital "San Felipe" de San Nicolás en estos 10 años. Esperamos que continúe desarrollándose como hasta ahora por la salud de los niños, evitando el retardo mental de los afectados para su incorporación activa y normal al seno de su familia y de la comunidad.

SEGUIMIENTO DEL PROGRAMA DE DETECCIÓN DE ERRORES CONGÉNITOS EN UN HOSPITAL MUNICIPAL MATERNO INFANTIL. PERÍODO 1995-2004

Nora Jurado, Dora Bassi, Analía Traverso, Roberto Enz. Hospital Materno Infantil Dr. Pedro Chutro. Municipalidad de Merlo. Buenos Aires.

Introducción: Las alteraciones hereditarias del metabolismo en el Recién Nacido no tratado precozmente ocasionan daños neurológicos irreversibles y originan la necesidad en Salud Pública de desarrollar Programas de Control masivos de enfermedades, como la Fenilcetonuria (PKU) y el Hipotiroidismo Congénito Primario (HCP), para impedir así el retardo mental de los afectados.

Objetivos: Conocer el diagnóstico de situación a través de los estudios estadísticos correspondientes.

Evaluar la optimización del Programa.

Materiales y Métodos: Se evaluaron recién nacidos vivos de nuestro hospital, en los que se realizó el control necesario para evaluar la PKU y el HCP. Centro Asistencial de Origen: Servicio de Laboratorio Hospital Materno Infantil Dr. P. Chutro. Laboratorio de Rastreo: Fundación Bioquímica Argentina (FBA). Período: 1995-2004. Población estudiada: 20.247 Recién Nacidos (RN) Vivos.

Resultados y Conclusiones: Desde el año 1995 hasta el año 2004 el porcentaje de cobertura fue del 61,00% al 99,00%. Causas: en nuestro hospital las muestras eran tomadas por el Servicio de Laboratorio hasta el año 2001. Al comienzo las muestras eran tomadas al 5to. día de vida y los RN no volvían a realizarse el control. Falta de tarjetas suficientes. Error en la toma de muestra. Problemas para la remisión de las tarjetas.

Luego se comenzaron a tomar las muestras a las 48 horas de vida del RN. Se tomaron medidas precautorias más intensas: mayor toma de conciencia de los trabajadores de la salud, implementación de conductas de seguridad para evitar que los RN se fueran de alta sin la correspondiente toma de muestra. Se mejoró el transporte de muestras, la reposición de tarjetas y el envío de resultados a través del SODIC.

Los porcentajes fueron en aumento. En el año 2001 Neonatología se hizo cargo de las extracciones y el laboratorio de la parte administrativa.

En el año 2002 hubo un descenso de la cobertura al 93,0%, los hospitales Municipales debieron adecuarse a un nuevo contrato con la FBA y el Municipio de Merlo, los cuales a partir de dicho momento a fin de cumplir con la ley vigente se hicieron cargo del pago de dichas determinaciones.

Total de Hipotiroidismo Congénito: 4 cuatro (1 : 4.000 RN Vivos).

Total de Hiperfenilalaninemias persistentes: 3 tres (1,7 : 10.000 RN Vivos).

Actualmente se están alcanzando los niveles de cobertura esperados.

EXPERIENCIA EN EL HOSPITAL ZONAL GENERAL DE AGUDOS MI PUEBLO DE FLORENCIO VARELA

Rubén Porto. Servicio de Neonatología, Hospital Mi Pueblo. Florencio Varela - Buenos Aires.

El 1° de julio de 2005, el Hospital Zonal General de Agudos MI PUEBLO de Florencio Varela (FV), se incorpora al Programa de Detección y Tratamiento de Enfermedades Congénitas. Representa un logro importante que se materializa transcurridos seis meses de la transferencia del hospital, de la dependencia municipal al Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires.

Se solicitó, a partir de la sanción de la Ley 10.429 ocurrida en 1996, el pedido de implementación de los procedimientos de pesquisa de las afecciones Hipotiroidismo Congénito y Fenilcetonuria considerando el artículo 2° de la Ley, que señala como responsables del cumplimiento de las pruebas de rastreo a los médicos que actúan en la atención de los recién nacidos y a los jefes de servicio.

Este Servicio de Neonatología comenzó su actuación en el mes de diciembre de 1992. La producción hospitalaria, en particular en el área perinatal, fue progresivamente creciente. En los doce años de funcionamiento, entre el 01/01/93 y 12/12/04 fueron asistidos 49.818 nacidos vivos, que representa un promedio anual de 4.151 nacimientos.

Distribución epidemiológica de morbimortalidad neonatal

La incidencia de Bajo Peso al nacer se ubica por arriba de la media provincial, siendo mayor al 8%. La incidencia de Muy Bajo Peso es de 1,5%. La Tasa de Mortalidad Neonatal Global del período fue de 8,5 por mil. Las Tasas de Morbilidad para ROP, DBP, HIV, Trastornos del Neurodesarrollo son analizadas anualmente. Los registros se ajustan a estándares nacionales.

Oportunidades Perdidas

A partir de la sanción de la Ley 10.429, se gestionó ante las Autoridades de Salud del Municipio de FV, se autorice el cumplimiento de la citada norma legal, creando las respectivas partidas presupuestarias. Este monto, en el caso del hospital Mi Pueblo, nunca superaría el 0.5% del presupuesto global anual.

Con relación a hipotiroidismo y fenilcetonuria se recomendaba a los padres que sus niños fuesen evaluados en forma ambulatoria, tras hacerles conocer la importancia de la detección precoz de estas afecciones. Sin embargo, no se pudo conocer que grado de receptividad y cumplimiento generaba esta propuesta.

Con una incidencia de un caso cada 2.500 nacidos vivos para hipotiroidismo congénito, es posible que al menos 16 pacientes no hayan sido oportunamente diagnosticados. En el caso de fenilcetonuria, al menos 10 pudieron no haber tenido diagnóstico ni tratamiento oportuno. Ello representa un elevado costo humano y genera también un costo económico en la reparación de lesiones que se instalan precozmente, evitables, precisamente por métodos de pesquisa como el del programa de Enfermedades Congénitas.

A partir del 1/7/2005 nuestro Servicio comenzó la tarea cotidiana de obtener muestras a los 12 recién nacidos (valor promedio) que egresan cada día. A poco más de un mes de experiencia puede comprobarse la solidez del programa, con mecanismos ajustados que permite se ejecuten las distintas etapas del proceso.

Para las madres, cumplir al egreso hospitalario con el rastreo de estas enfermedades, representa una ventaja en términos de economía y ahorro de esfuerzos que generaban el desplazamiento a otros distritos, además de la certeza que la totalidad de los recién nacidos serán evaluados.

En este corto período hubo sólo un paciente que requirió se obtengan nuevas muestras y fue recitado con éxito por el Servicio Social.

La devolución de los primeros resultados normales se realizó en forma semanal.

Resulta estimulante la incorporación a este Programa, con la rigidez operativa que presenta y que permite se cumpla una intervención preventiva esencial en salud pública infantil.

LEY 10.429

Salud Pública – Se declara obligatoria la investigación masiva con la finalidad del diagnóstico precoz de todo tipo de anomalías para el desarrollo del sistema nervioso de los niños recién nacidos y el consecuente tratamiento de los enfermos detectados.

Sanción: 3 de julio de 1986

Promulgación: 1 de agosto de 1986

Publicación: BO 15/08/86

ARTÍCULO 1°: Es obligatoria en todo el territorio de la Provincia de Buenos Aires, la investigación masiva con la finalidad del diagnóstico precoz de todo tipo de anomalías para el desarrollo del sistema nervioso de los niños recién nacidos y el consecuente tratamiento de los enfermos detectados por esa pesquisa.

ARTÍCULO 2°: Quedan sujetos a las disposiciones de esta ley, los servicios hospitalarios públicos de la Provincia; las obstetras y los profesionales médicos que asistan al nacimiento o que con posterioridad presten asistencia a los recién nacidos.

ARTÍCULO 3°: Los padres, tutores, curadores y guardadores de los recién nacidos, son responsables con respecto a las personas a su cargo, de requerir el cumplimiento de lo dispuesto en esta ley y su correspondiente Decreto Reglamentario.

ARTÍCULO 4°: El Ministerio de Salud será el organismo de aplicación de la presente ley y tendrá a su cargo la programación, implementación y desarrollo de las actividades necesarias a efectos de realizar la educación sanitaria, detección masiva, diagnóstico precoz y tratamiento correspondiente de las enfermedades pesquisables que se determinan en la presente ley.

ARTÍCULO 5°: El Ministerio de Salud, coordinará con las autoridades sanitarias nacionales, municipales, Colegios Profesionales, entidades gremiales del área de la salud, instituciones de bien público, las actividades a que hubiere lugar para su mejor cometido.

ARTÍCULO 6°: A los fines de la aplicación de la presente ley, se consideran comprendidos, el hipotiroidismo congénito y la fenilcetonuria, quedando el Poder Ejecutivo, facultado para ampliar esta nómina, cuando razones de política sanitaria lo justifiquen.

ARTÍCULO 7°: Autorízase al Poder Ejecutivo a crear la Partida Presupuestaria correspondiente y a realizar las adecuaciones necesarias para atender los requerimientos de la presente ley.

ARTÍCULO 8°: Comuníquese, etc.