

TEMAS DE ACTUALIDAD

**Sistema Nacional de Pesquisa Neonatal en Uruguay**

**National System of Newborn Screening in Uruguay**

**\*Queiruga G, Queijo C, Lemes A, Machado M, Garlo P**

Laboratorio de Pesquisa Neonatal, Instituto de la Seguridad Social,  
Montevideo, Uruguay

**RESUMEN**

En la década del 60 se gestó la idea de detectar enfermedades prevenibles, modificando los factores ambientales para atenuar el curso natural de la enfermedad. Muchos países en América en la década del 90 comenzaron sus programas, Uruguay entre ellos. Hoy el Sistema Nacional de Pesquisa Neonatal en este país es una realidad. Se detectan de forma obligatoria 4 enfermedades y defectos de la audición. Además está en marcha un programa piloto por Espectrometría de Masa para 20 enfermedades: aminoacidopatías, defectos de la beta oxidación y acidemias orgánicas. Se presentan los algoritmos utilizados y los resultados obtenidos en nuestro país.

**ABSTRACT**

In the 60's, it was conceived the idea of detecting preventable diseases, modifying environmental factors to attenuate the disease natural course. In Latin America, many countries started their programs in the 90's and Uruguay was one of them. Nowadays, the National Newborn Screening Program is a reality in this country. The detection of four diseases is mandatory as well as hearing defects. There is also an ongoing pilot program using mass spectrometry to detect 20 diseases: aminoacidopathies, beta-oxidation defects and organic acidemias. This work presents the algorithms used and the results obtained in our country.

**INTRODUCCIÓN**

Hace más de 40 años, el Dr. Robert Guthrie concibió la posibilidad de mediante una prueba bioquímica detectar la fenilcetonuria antes de que esta ejerciera su acción devastadora. Con esto nace la idea de la pesquisa neonatal (PN) como búsqueda masiva de individuos portadores de enfermedades congénitas que no presentan clínica al momento de nacer pero que existen pruebas bioquímicas que las detectan y una vez halladas requieren pruebas confirmatorias. Esto se expande rápidamente en los países desarrollados (1,2).

En 1968 la Organización Mundial de la Salud (OMS) solicita a Wilson y Jungner la definición de los primeros criterios para incluir una enfermedad en los programas de pesquisa neonatal, que se actualizan en el 2008 (3,4). En el 2006 el American College of Medical Genetics publica una lista de enfermedades con mayor necesidad de ser pesquisadas, en base a una serie de condiciones evaluadas. Es una guía invaluable para quienes trabajan en esta área pero deberán ser estudiadas de acuerdo a las etnias y condiciones ambientales de cada país (5).

Los defectos congénitos como causa de mortalidad neonatal empiezan a ser relevantes cuando los programas de salud infantil logran combatir las causas ambientales como infecciones, desnutrición, enfermedades transmisibles etc.

La implementación de un sistema de pesquisa neonatal se inicia con la voluntad política de apostar a la prevención en salud y debe incluir educación, pesquisa, seguimiento, diagnóstico, gestión y evaluación (6).

---

Autor Correspondiente: **Graciela Queiruga**, Laboratorio de Pesquisa Neonatal, Instituto de la Seguridad Social, Montevideo, Uruguay

Email: [gqueiruga@bps.gub.uy](mailto:gqueiruga@bps.gub.uy).

Fecha de recepción: Setiembre de 2011, Fecha de aceptación: Noviembre de 2011

La tecnología ha venido en ayuda de estos programas haciéndolos más económicos y permitiendo en una sola gota de sangre la detección de muchas enfermedades, a diferencia del comienzo, cuando en cada ensayo se estudiaba un analito y por tanto se buscaba una sola enfermedad. La Espectrometría de Masa es el futuro de estos programas, pero es necesario personal muy capacitado para que los mismos funcionen con eficiencia y eficacia (7, 8).

### **EVOLUCION DE LA PESQUISA NEONATAL EN URUGUAY**

Uruguay a través de su historia se ha caracterizado por desarrollar políticas públicas de protección a la infancia y promover programas de prevención de enfermedades infantiles. Sumado a que es un país de baja natalidad (aproximadamente 48000 nacimientos/año), cada niño se constituye en un capital valioso para el futuro del país

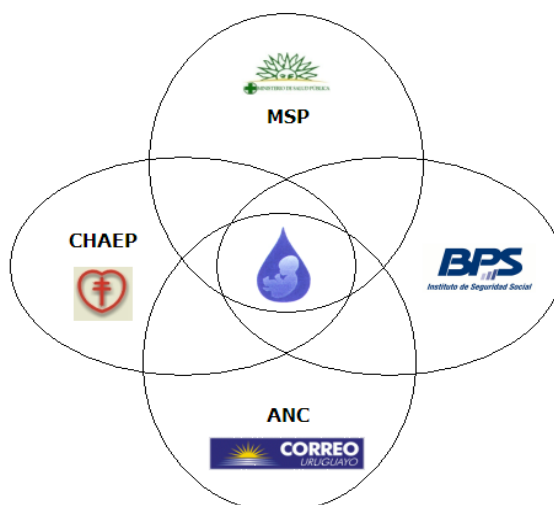
En 1990, el Laboratorio del Banco de Previsión Social (BPS), comenzó la detección precoz de hipotiroidismo congénito (HC), mediante la realización de dosificación de TSH en suero obtenido de sangre de cordón. Se eligió como muestra la sangre de cordón porque dicha muestra ya venía a todos los laboratorios del país para realizar VDRL, como detección de sífilis congénita.

En 1994 se aprueba el Decreto 183/94 por parte del Ministerio de Salud Pública (MSP) el cual obliga a todas las Instituciones donde ocurren nacimientos, a realizar la determinación de TSH en sangre de cordón (9).

En Noviembre del 2007, se hace obligatoria la PN para Fenilcetonuria (PKU) y para Hiperplasia Suprarrenal Congénita (HSC) por el decreto del MSP número: 416/07. Se inicia entonces el uso de otro tipo de muestras: gotas de sangre entera tomada sobre papel de filtro por punción de talón. Se realiza en forma inmediata, una campaña de educación a nivel nacional dirigida a los diferentes efectores de salud vinculados con la toma de muestra para lograr una buena calidad de la misma y número de gotas. Es entonces que se comienza a recibir, en el laboratorio de PN (LPN), las muestras de la totalidad de los recién nacidos del país, del sector público y privado.

A partir de esto, se comienza a consolidar el Sistema Nacional de Pesquisa Neonatal (SNPN). En 2009 se aprueba el decreto del MSP 389/09 referido a la obligatoriedad en la detección de los defectos de la audición y el decreto 677/09 que hace obligatoria la pesquisa de Fibrosis Quística (FQ).

Como puede verse en la figura 1, actualmente las instituciones públicas comprometidas con el SNPN son: MSP decretando cuales afecciones son de detección obligatoria, la Comisión Honoraria para la Lucha Antituberculosa y Enfermedades Prevalentes (CHLAEP) supervisando y controlando que todos los recién nacidos tengan la pesquisa y recaptando a los pacientes que requieren repetición, la Administración Nacional de Correos (ANC) transportando las muestras y el Banco de Previsión Social-Instituto de la Seguridad Social (BPS) aportando además del LPN, todo lo detallado en la figura 2(10).



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

---

Laboratorio de PN: equipamiento, reactivos y técnicos  
 Equipo técnico multidisciplinario de policlínica de seguimiento y tratamiento  
 Capacitación de los técnicos: laboratorio, clínicos.  
 Fórmula especial libre Phe  
 Fórmulas comunes  
 Harina hipoproteica  
 Pasaje para traslados de la familia para la consulta programada (uno o dos acompañantes por paciente), en ciudad de Montevideo y desde el interior del país.  
 Envío de fórmulas y/o medicación a domicilio (todo el país excepto Montevideo)  
 Lancetas para toma de muestra  
 Tarjetas para toma de muestra  
 Secadores de muestras  
 Sobres especiales para traslado de las tarjetas con las muestras  
 Otras medicaciones que requiera el paciente para su tratamiento específico  
 Interacción hospitalaria

---

**Figura 2.** Aportes del BPS al SNPN para PKU en Uruguay

**Los objetivos planteados en el SNPN son:**

- Diagnóstico precoz en el recién nacido portador de las patologías pesquisadas
- Tratamiento específico y seguimiento de los niños diagnosticados
- Abordaje integral de la enfermedad con énfasis en la familia brindando educación respecto a la enfermedad y la importancia de la adherencia al tratamiento y seguimiento
- Apoyo psicológico y social al niño y su familia
- Asesoramiento genético

### HIPOTIROIDISMO CONGENITO

Para la detección de HC el LPN recibe dos tipos de muestra, suero de sangre de cordón umbilical y gotas de sangre de cordón umbilical en papel de filtro.

La TSH se determina por electroquimioluminiscencia en suero y por ELISA en sangre entera en papel de filtro.

A partir del 2007, con la incorporación de las gotas de sangre de talón en papel de filtro se dispone de una segunda muestra a las 40 horas de vida del recién nacido por lo que se diseña un nuevo algoritmo de trabajo (figura 3), buscando disminuir la tasa de recitación. Como resultados de la pesquisa neonatal de HC, en 20 años se han estudiado 805460 niños detectándose 403 casos confirmados (11).

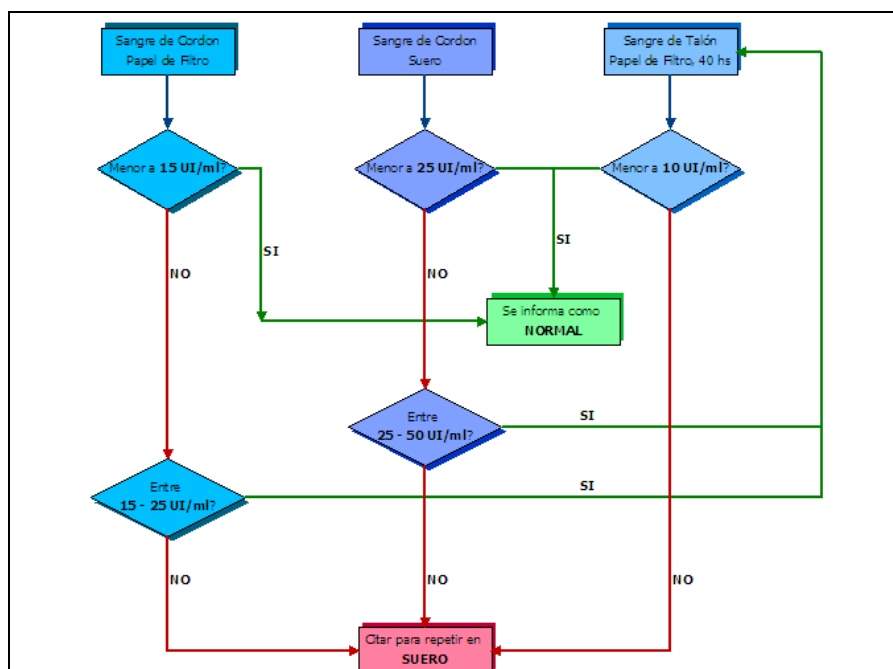


Figura 3. Algoritmo actual utilizado para la detección de HC

### HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGENITA

Para la detección de HSC por deficiencia de la enzima 21 hidroxilasa se determina 17-OH progesterona por ELISA en la muestra de sangre de talón tomada en papel de filtro a las 40 horas de vida. Se han estudiado los valores de corte respecto a la edad gestacional, hallándose 12ng/mL para 39-40 semanas, 16,3 ng/mL para 36 semanas, 24,7 ng/mL para 35 semanas y 27,4 ng/mL para 34 semanas. Desde Junio de 2007 a 15 de Octubre de 2011 se analizaron las muestras de 183 462 recién nacidos, con 23 casos confirmados de HSC (12).

### FIBROSIS QUISTICA

Para la detección de FQ se determina la tripsina inmunoreactiva (TIR) por ELISA. Este metabolito es estable solo 15 días en la muestra. El mismo va disminuyendo su valor en sangre, no siendo un marcador bioquímico útil luego de los 30 días de vida. La TIR es un marcador altamente sensible pero poco específico, es por esto que el SNPN incorpora la determinación de la proteína asociada la pancreatitis (PAP) como segundo marcador (figura 4). Desde Junio de 2010 a Julio 2011 se analizaron 55865 muestras obteniendo 9 casos confirmados de FQ.

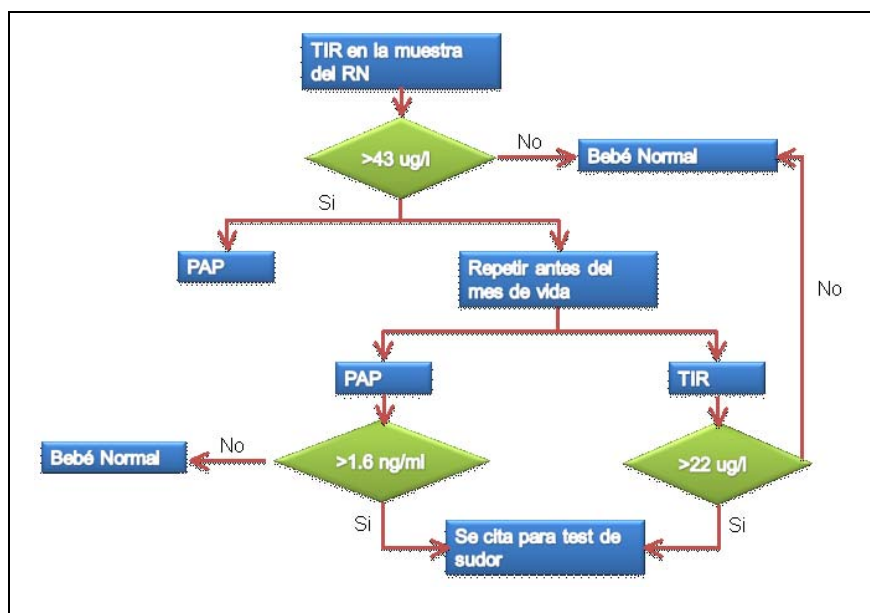


Figura 4. Algoritmo actual utilizado para la detección de FO

### PESQUISA AMPLIADA

En el año 2008 se incorpora un espectrómetro de masas en tandem (MS/MS) al SNPN. La PKU, una de las patologías obligatorias, se comienza a estudiar por este método. La muestra utilizada es sangre de talón en papel de filtro tomada a las 40 horas de vida en recién nacidos que reciben por lo menos 24 horas de alimentación proteica.

La ventaja de la MS/MS es que simultáneamente se obtiene el resultado de la fenilalanina (Phe) y la tirosina (Tyr) y por tanto su relación (Phe/Tyr). De acuerdo al algoritmo de trabajo (figura 5), todos los pacientes con más de 150  $\mu\text{mol/l}$  de Phe en sangre de la segunda muestra son remitidos a la policlínica de seguimiento y tratamiento del BPS. Desde Enero del 2007 hasta Agosto 2011, han sido detectados: 7 pacientes con PKU los cuales están en tratamiento y seguimiento, 5 hiperfenilalaninemia persistente o sea pacientes con cifras de Phe menores a 360  $\mu\text{mol/L}$  que están en seguimiento, 3 hiperfenilalaninemias transitorias y una deficiencia del cofactor tetrahidrobiopterina.

Los hermanos menores y mayores fueron estudiados y tienen cifras normales de Phe.

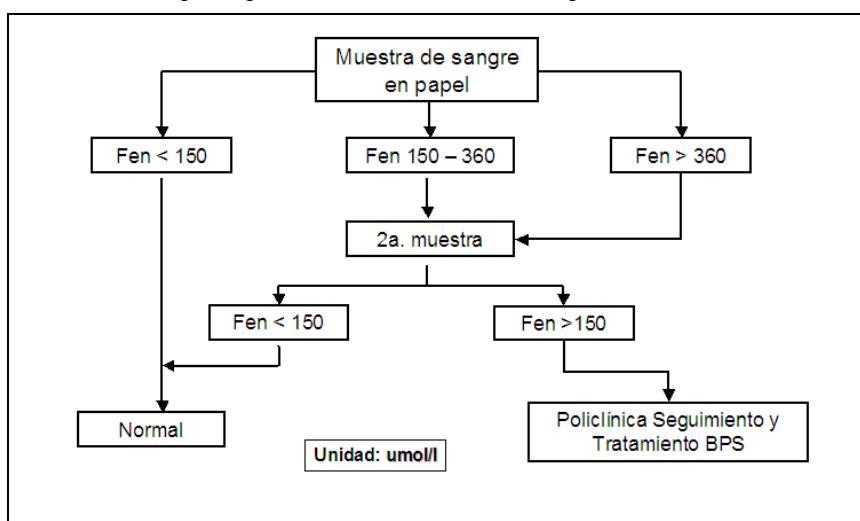


Figura 5. Algoritmo para PN de PKU en Uruguay. Unidades:  $\mu\text{mol/l}$

Paralelamente, al contar con el MS/MS se inicia un plan piloto para la detección de 19 enfermedades más distribuidas entre errores congénitos del metabolismo de aminoácidos, beta-oxidación de ácidos grasos y acidosis orgánicas.

Los resultados hasta el momento de este plan piloto son: 1 citrulinemia, 2 déficit de Acil-CoA deshidrogenada de cadena media (MCAD), 2 acidemias metilmalónicas y 1 deficiencia de B12 materna (13,14).

## CONCLUSIONES

En Uruguay, al momento actual, el SNPN tiene una cobertura mayor al 99 % de los recién nacidos siendo obligatoria la detección de HC, HSC, PKU, FQ y defectos de la audición. Se está terminando la planta física que albergará el nuevo Laboratorio de Pesquisa Neonatal en el cual se aspira además de la Pesquisa conformar un Laboratorio de referencia nacional de Errores Congénitos del Metabolismo. Hay mucho trabajo por realizar, nuestra imaginación es la que nos permite vislumbrar proyectos, la razón nos dice lo que es factible, hacerlos realidad depende en buena medida del esfuerzo que pongamos en hacerlos posibles. El futuro lo construimos hoy, los niños sanos de mañana nacen del esfuerzo que pongamos en lograr el proyecto de Pesquisa Neonatal.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Guthrie R. Blood screening for phenylketonuria. JAMA 1961; 178:863.
2. Guthrie R, Susi A. A simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large populations of newborn infants. Pediatrics 1963 32:338-43.
3. Wilson JMG, Jungner G. Principios y práctica de la evaluación de la enfermedad. Ginebra : OMS, 1968.
4. Andermann A, Blancquaert I, Beauchamp S, Déry V. Revisiting Wilson and Jungner in the genomic age: a review of screening criteria over the past 40 years et al. Bulletin of the World Health Organization. Abril 2008, 86 (4):317-19.
5. Watson M, Lloyd-Puryear M, Mann M, Rinaldo P, Howell R. Newborn Screening: Toward a Uniform Screening Panel and System. Genet Med 2006;8(5, Suppl):S12-S252.
6. Miller J. Newborn Screening Guidelines for Premature and/or Sick Newborns; Proposed Guideline. I/LA31-P - Vol. 28 No. 34.
7. Chace DH. Mass spectrometry in the clinical laboratory. Chem Rev. 2001;101(2):445-77.
8. Chace D, Barr J, Duncan M, Matern D, Morris M, Palmer-Toy D, et al. Mass Spectrometry in the Clinical Laboratory: General principles and guidance; approved guideline. In: Clinical and Laboratory Standard Institute; Pennsylvania: IFCC;2008: p.9-76. C50-A Vol. 27 N° 24. ISBN: 1-56238-648-4
9. Queiruga G. Detección sistemática de hipotiroidismo congénito a todos los recién nacidos de Uruguay. Revista de la Asociación de Química y Farmacia del Uruguay. 1994: 7 -11.
10. Queiruga G, Lemes A, Ferolla C, Machado M, Queijo C, Machado P, Parallada Pesquisa G. Neonatal: lo que puede prevenir una gota de sangre. Montevideo, Uruguay, Editorial Centro de Estudios en Seguridad Social, Salud y Administración, 2010. ISBN: 978-9974-8277-0-7
11. Queiruga G, Machado M, Lemes B, Lombardo R, Pacheco A, Soria A, et al. Congenital hypothyroidism: 18 years of program in Uruguay. Revista de Investigación Clínica 2009; 61(supl.1): 79.
12. Garlo P, Machado M, Queijo C, Corbo L, Franca F, González F, Lemes A, Queiruga G. 17-hydroxyprogesterone cut off evaluation for the congenital adrenal hyperplasia screening. Revista de Investigación Clínica 2009; 61(supl.1): 81.
13. Queijo C, Machado M., Franca F, Corbo L, González F, Lemes A, Queiruga G. Pilot Programme for newborn screening using mass spectrometry in Uruguay. Revista de Investigación Clínica 2009;61(supl. 1): 90.
14. Queijo C, Lemes A, Machado M, Garlo P, González F, Franca K, et al. Newborn screening of medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency in Uruguay. Acta Bioquím Clín Latinoam 2011; 45 (1): 87-93.