



Prevención de Enfermedades Congénitas del Metabolismo



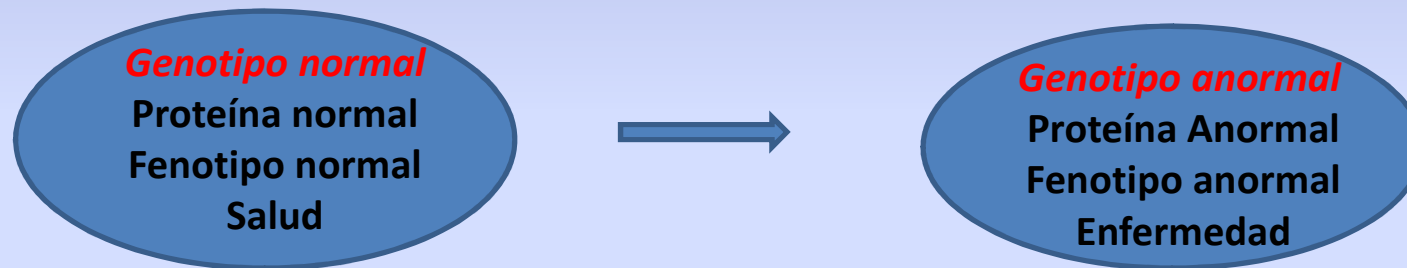
***2° Congreso Argentino de Discapacidad en Pediatría
27 – 19 de septiembre de 2012
Buenos Aires***

***Dra. Norma Spécola
Unidad de Metabolismo
Hospital de Niños de La Plata***

Enfermedades Genéticas del Metabolismo

Variaciones en la individualidad química que caracteriza a cualquier ser humano, siguiendo las leyes de Mendel.

Archibald Garrod, 1912



Frecuente sub-diagnóstico

Frecuencia individual baja (enf. raras prevalencia < 1 : 10.000)

Número elevado en conjunto. Más de 600 entidades (incidencia > 1 : 1.000)

Presentación en edad pediátrica 75% (5% prenatal, 20% adulto)

Diagnóstico de ECM

Clasificación

Bioquímica

- Moléculas simples
- Mol. complejas
- Otros

Fisiopatológica

- Intoxicación
- Desordenes energéticos
- Moléculas complejas

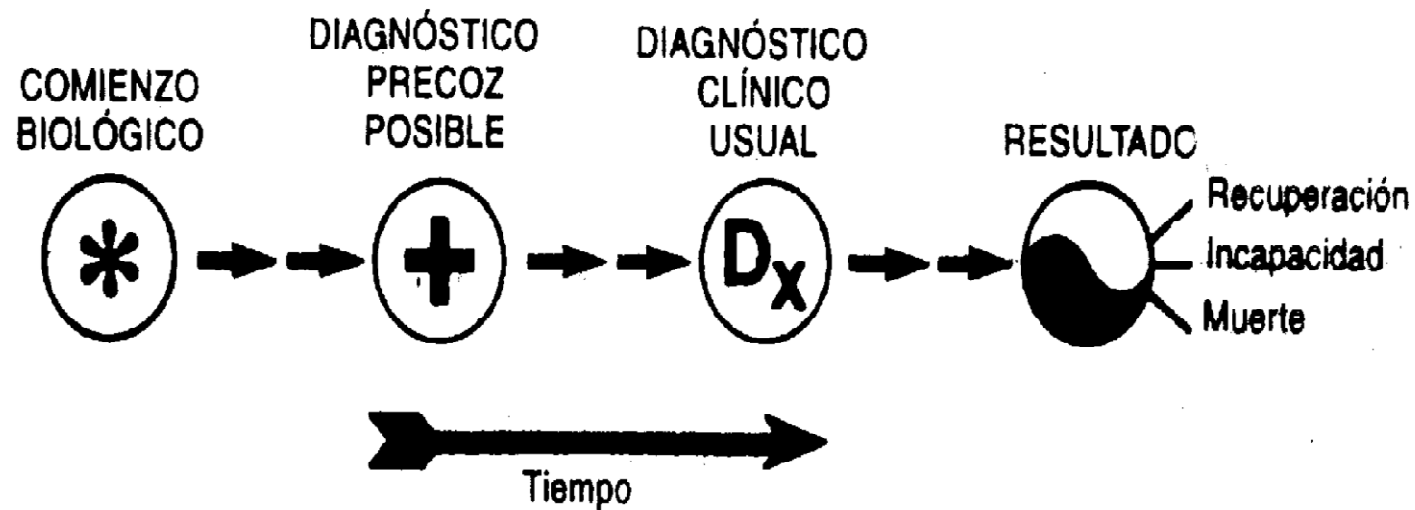
Por evolución/síntomas

- Fetopatía. Síntomas prenatales. Síntomas maternos
- Síntomas agudos neonatales
- Crisis agudas aisladas o recurrentes de presentación tardía (coma, ataxia, vómitos, acidosis, intolerancia al ejercicio y compromiso visceral)
- Síntomas progresivos y crónicos (principalmente digestivos y neurológicos)
- Síntomas crónicos de afectación tisular específicos orientadores de ECM (miocardiopatía, hepatopatía, tubulopatía, displasia ósea, etc)

Diagnóstico Clínico de ECM

- Considerar los ECM en paralelo con otras enf. más frecuentes
- Atención a síntomas persistentes o inexplicados, aún después del tratamiento
- Muerte neonatal o precoz pobremente explicada
- Síntoma o síndrome \neq etiología
- Presentación a cualquier edad
- Frecuente herencia recesiva \rightarrow casos aislados
- 1º pensar en ECM tratables
- Solicitar colaboración a especialistas

HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD



Fuente: Sackett, Haynes, Guyatt, Tugwell. *Epidemiología Clínica*. 2ªEd.

Niño de 13 años que consulta desde los 7 años por trastorno de la escritura, falta de atención y fracaso escolar progresivo. Varias evaluaciones psicopedagógicas con diagnósticos imprecisos.

A pesar de varias adecuaciones educativas el trastorno se agrava

9 años: estrabismo y letra incomprensible. Ex. Neurológico con hiperreflexia OT y disartria.

1° RMN

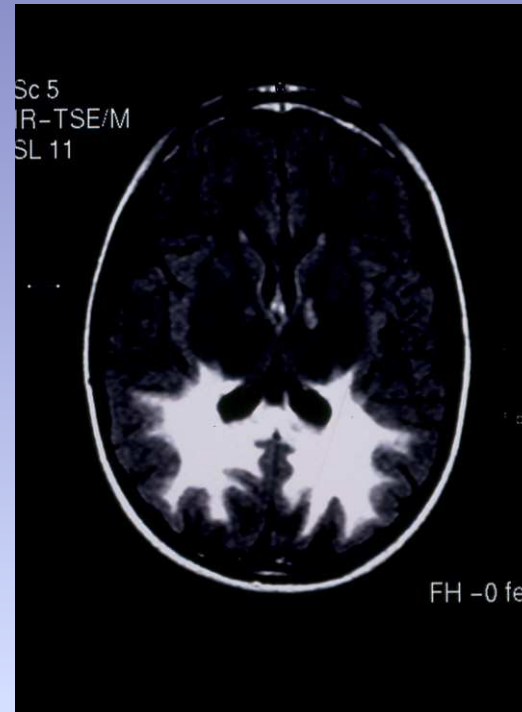
10 años: dosaje de ácidos grasos de cadena muy larga anormal

Diagnóstico:

Adrenoleucodistrofia ligada al X

RMN score de LOES > a 10

Solo tratamiento sintomático



ALD-X

Incidencia 1:17.000 varones

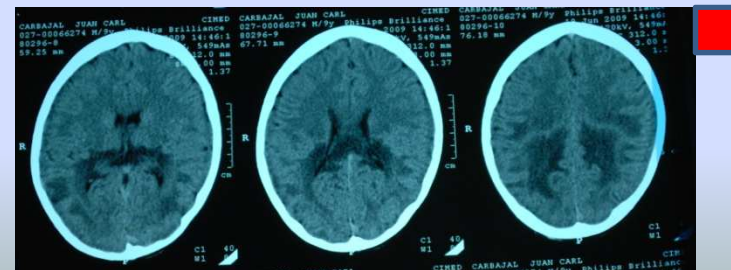
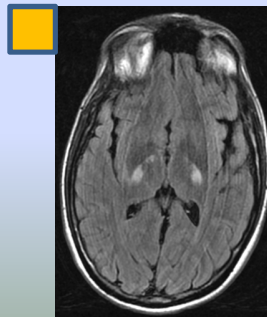
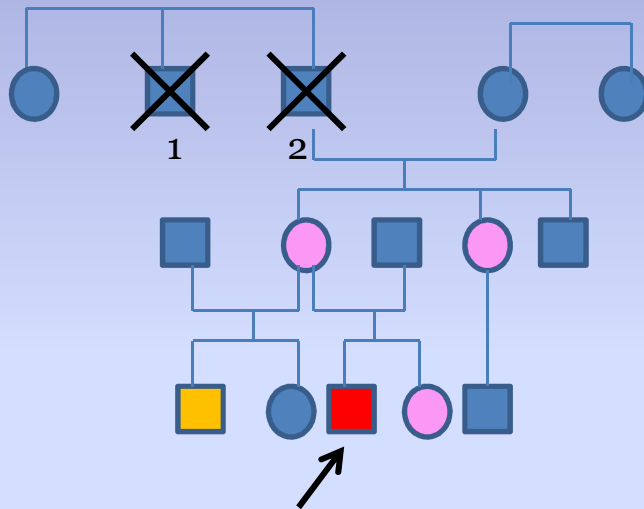
○ Portadora sana

■ 7 a: fracaso escolar, torpeza motora.
Disminución agudeza visual
TAC y RM. Desmielinización posterior
AGCML: anormales

■ Medio hermano de 14 a. con
AGCML anormales pero examen
neurológico normal.
Ambos con Addison

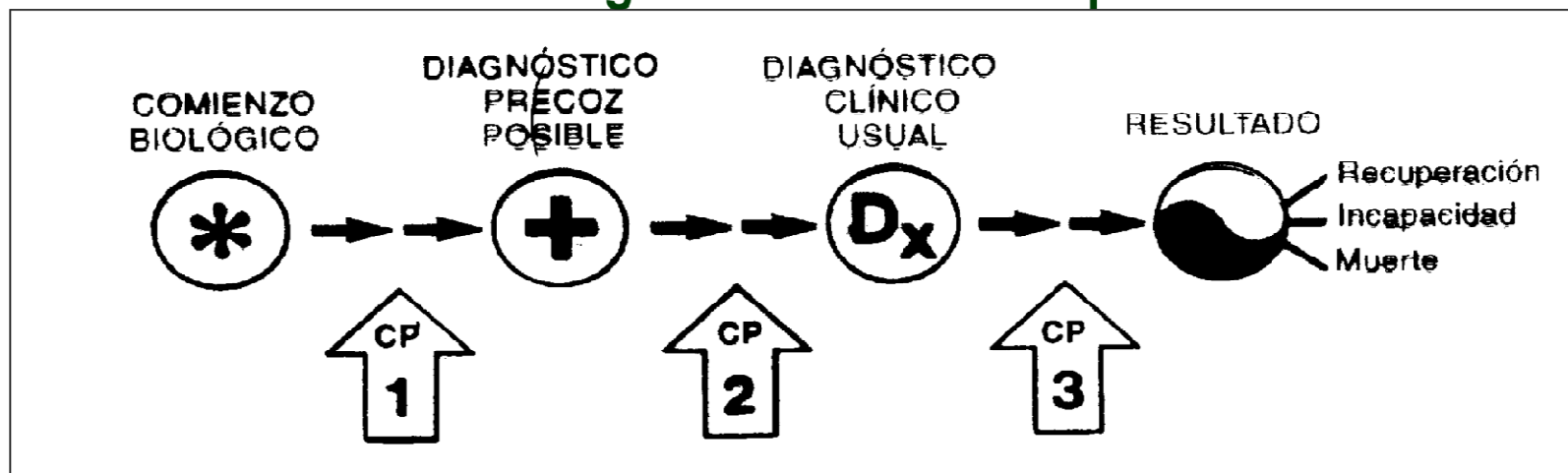
1 cardiopatía isquémica a los 50 años

2 enf. de Charcot. Muerte a los 56 años

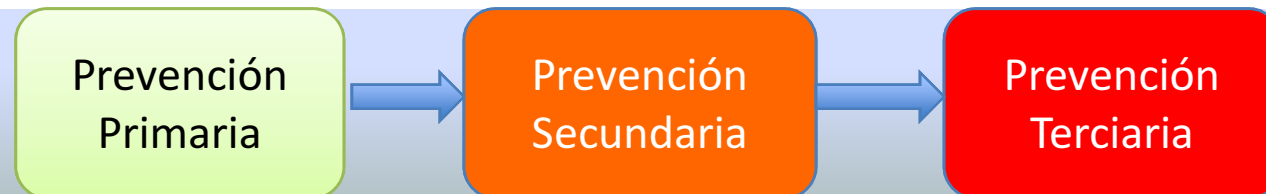


PUNTO CRÍTICO DE IRREVERSIBILIDAD

Para cada enfermedad existe un momento de su evolución en que las posibilidades terapéuticas no tienen un efecto clínicamente significativo sobre el pronóstico.



Fuente: Sackett, Haynes, Guyatt, Tugwell. *Epidemiología Clínica*. 2ªEd.



Pesquisa Metabólica Neonatal

CONCEPTO

Conjunto de actuaciones encaminadas a la detección sistemática de enfermedades congénitas endocrino-metabólicas en la edad neonatal. Se trata de buscar a individuos de “alto riesgo” estudiando a toda la población nacida, para que una vez hallados se realicen individualmente pruebas de confirmación y diagnóstico bioquímico y clínico. Relación costo-beneficio aceptable

Debe garantizarse

- a) Acceso equitativo universal. Programa preventivo de salud pública
- b) Participación informada a los padres.
- c) Protección de la confidencialidad.
- d) Servicios de tratamiento y seguimiento (incluso en edad adulta).

Debe ser respaldado por una decisión política

- a) Planificado por Gobierno Nación/Provincia.
- b) Financiado por la cobertura de salud según objetivos de salud (pública/ privada).
- c) Con cobertura universal y libre de cargo.

Desarrollo de programas de pesquisa neonatal

1982 – Programa CONEA – CEMIC (PKU - HCP)

1985 - Programa FEI

1986 - Ley nacional y en prov. de Bs.As

1990 – Programa Hospital Garrahan

1995 – PRODYTEC

1999 – Programa de Mendoza

2000 – Programa de Ciudad de Bs. As.

2006 – Prog. de Fortalecimiento de la Detección Precoz de Enfermedad Congénitas

2007 – Ley nacional 26.279/07 Pesquisa ampliada a 6 enfermedades

2008 – Ley prov. Bs. As 13905. Pesquisa ampliada a 7 enfermedades

Comparación entre los Programas de Pesquisa Latinoamericanos

LATINOAMERICA	% COBERTURA	QUE PESQUISAN
CHILE	98	HC, PKU, MASA (selectivo)
COSTA RICA	99.3	HSC, HC, MASA (24 enf.), FQ (ad)
CUBA	99.5	HSC, HC, PKU, GAL
URUGUAY	99.5	HC, PKU, HSC, FQ, MASA (PP)
BRASIL	80.2	HC, PKU, Hb, HSC(ad), GAL(ad) MSUD(ad)
MEXICO	70	HC, PKU(ad), HSC(ad), MSUD(ad)
ARGENTINA	85	HC, PKU, HSC, GAL, MSUD, FQ, BIOTINIDASA
COLOMBIA	80	HC, PKU(ad), HSC(ad), GAL(ad)
PANAMÁ	48	HC, G6PDH, HSC, GAL, PKU, Hb
PARAGUAY	30	HC, PKU, FQ, HSC(ad), FQ(ad)
VENEZUELA	25-30	HC, PKU, HSC(ad), GAL(ad)
NICARAGUA	6	HC
PERÚ	10	HC, HSC
BOLIVIA	A demanda	
GUATEMALA	A demanda	
ECUADOR	A demanda	
REPUBLICA DOMINICANA	A demanda	
EL SALVADOR	0	
HONDURAS	0	
HAITÍ	0	

ad: a demanda. PP: Programa Piloto. HC: Hipotiroidismo Congénito. HSC: Hiperplasia Suprarrenal Congénita. PKU: Fenilcetonuria. FQ: Fibrosis Quística. Gal: Galactosemia. Hb: Hemoglobinopatías. MSUD: Leucinosis. G6PDH: Glucosa 6-fosfato deshidrogenasa.

Datos solicitados a los efectos de esta publicación y proporcionados por: **Brasil:** Helena Pimentel, **Argentina:** Gustavo Borrajo, **Chile:** Verónica Cornejo, **Colombia:** Luis Alejandro Barrera, **México:** Marcela Vela, **Costa Rica:** Manuel Saborio, **Cuba:** René Robaina, **Perú:** Cecilia Bonilla, **Panamá:** Gladys Cossio, **Paraguay:** Marta Ascurra, **Rca. Dominicana:** Cella Perez, **Honduras:** Lesbi Espinosa, **Venezuela:** Antonieta Mahfaud, **Nicaragua y Guatemala:** Eladio Montoya y **Ecuador:** Tania Morales.

Fuente: Queiruga G. *La Pesquisa en Latonamérica. En:* Pesquisa neonatal: lo que puede prevenir una gota de sangre- Montevideo : BPS, Centro de Estudios en Seguridad Social, Salud y Administración, 2010.

Evolución de la Pesquisa Neonatal

El desarrollo de la pesquisa neonatal ha ido evolucionando con la aparición de las nuevas tecnologías, que han aumentado el conocimiento sobre la etiología de las enfermedades y propiciado avances en su tratamiento.

Pesquisa Clásica. Una determinación analítica/un analito/ una enfermedad

Fenilcetonuria: Phe

Hipotiroidismo congénito: TSH

Galactosemia: GALK, GALT, GALE (Galactosa, Gal-1P)

Déficit Biotinidasa: PABA

Hiperplasia adrenal congénita: 17-OH-Progesterona

Fibrosis quística: IRT

Pesquisa Ampliada. Desarrollo de la Espectrom. de masas en tándem (MS/MS) (1990s)

MS/MS: Varias enfermedades en 1 sola muestra

Concepto de “perfil metabólico”

Enfermedades a Pesquisar

- PANEL AMPLIADO:

- Enfermedades que requieren la utilización de métodos altamente sofisticados y costosos:

Espectrometría de Masa en Tándem

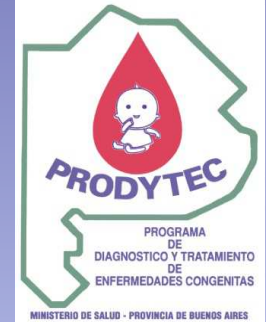
1 ensayo (Aminoácidos – Acilcarnitinas) → múltiples enfermedades

- Aminoacidopatías
- Defectos de la Oxidación de Acidos Grasos
- Acidurias Orgánicas

- ✓ Características clínicas y epidemiológicas.
- ✓ Características analíticas de las pruebas disponibles.
- ✓ Diagnóstico clínico, tratamiento y seguimiento.
- ✓ Equipos de salud entrenados en el manejo de estas enfermedades

Provincia de Buenos Aires

12 Regiones Sanitarias



Superficie: 307.571 km² (11,06%)

Población: 15.315.842 hab. (37,8%)

Recién Nacidos Vivos (2010) 288.831 (38,2%)

Subsector público (48%) 138.6340 RN/a:

- Hospitales Provinciales 59% 48 Hospitales
- Hospitales Municipales 38% 150 Hospitales
- Hospitales Nacionales 2,6% 1 Hospital

PRODYTEC (Programa de Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedades Congénitas)

Ley Nº 10.429 /86 HC y PK

Ley Nº 13.905/08 HC. PKU.HSC.FQP

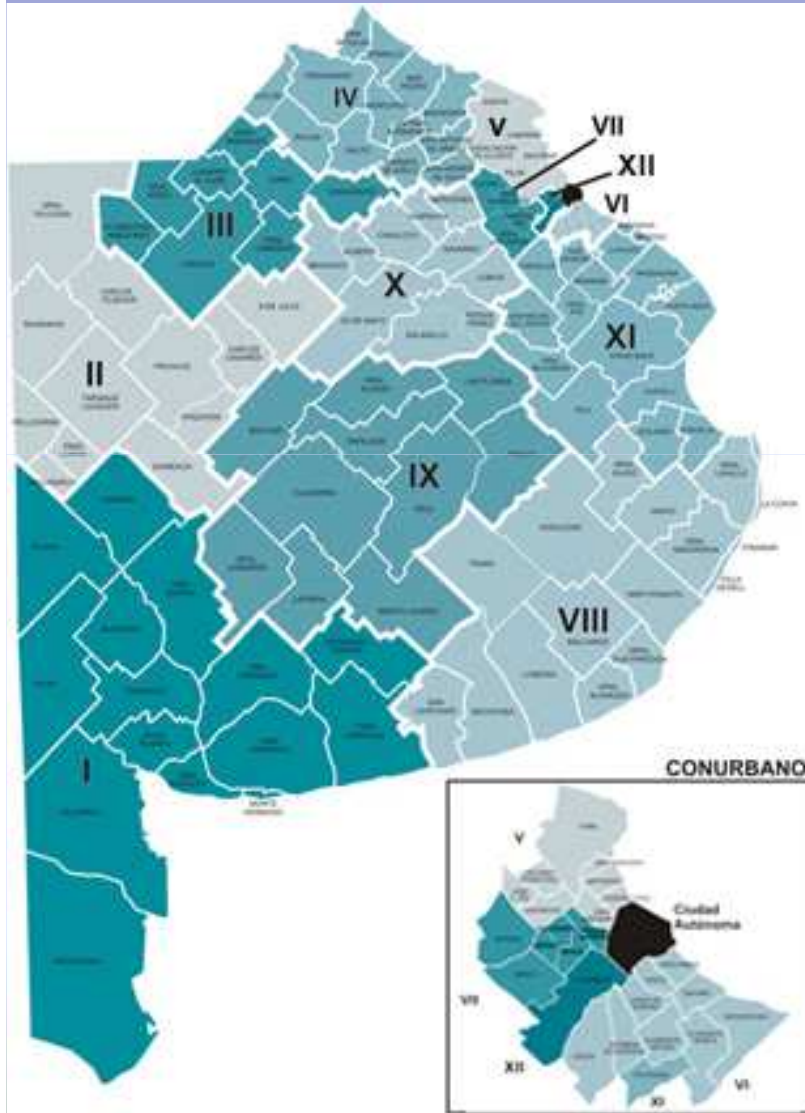
galactosemia, def. de

biotinidasa,

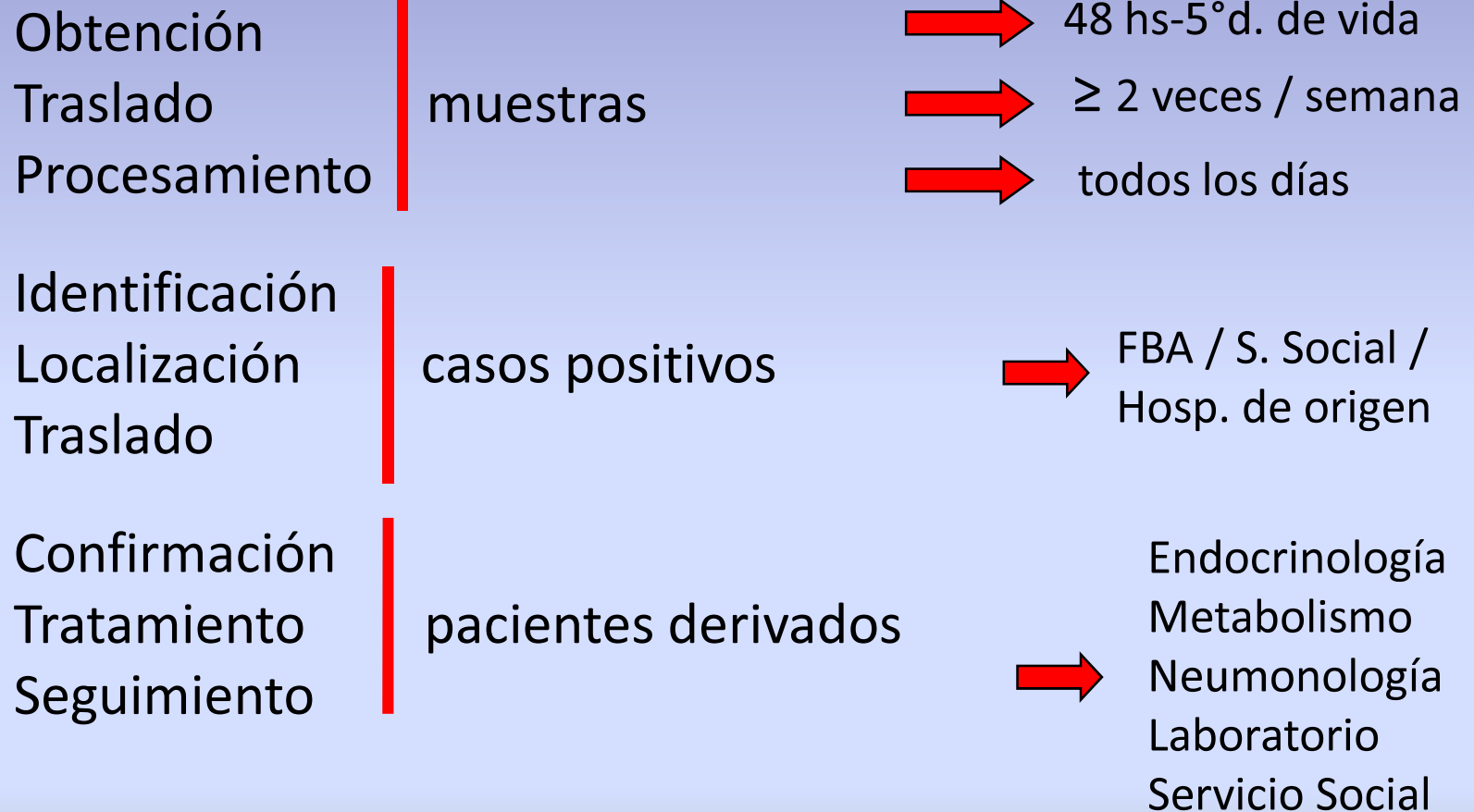
de arce

jarabe

Fecha de Inicio marzo 1995



PRODYTEC: organización



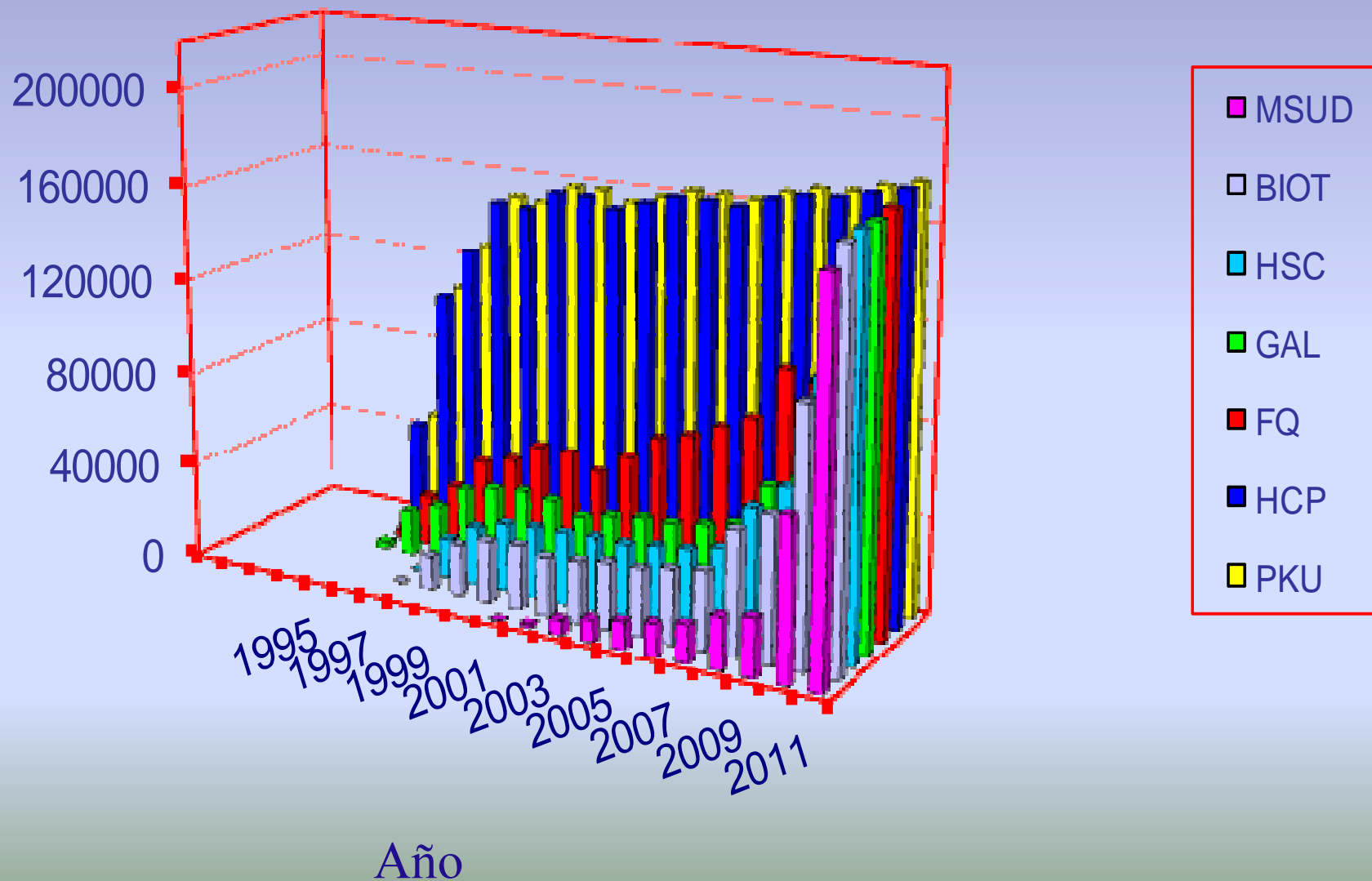
Otros temas a considerar

- Seguimiento de pacientes
 - Protocolos de contacto y derivación de pacientes
 - Protocolos de confirmación
 - Formación de grupos multidisciplinarios para el tratamiento y seguimiento
 - Obtención de medicamentos, alimentos y suplementos para el tratamiento
- Capacidad para identificar y reportar falsos positivos, negativos y VPP
- Evaluación de resultados a largo plazo

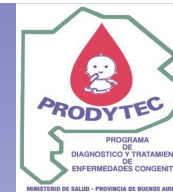


Evolución Pesquisa 1995-2011

M. recibidas



Pesquisa Neonatal en la Prov. de Bs. As. (1995-2011)



Enfermedad	RN evaluados	N° de casos	Incidencia
HC	2.533.385	1.165	1: 2.174
PKU / HPA		96 / 118	1: 11.838
FQ	1.186.563	160	1: 7.416
GAL	881.537	GALT: 16 GALK: 3 GALE: 3	1: 40.069
HSC	759.677	HSC FC: 61 HSC NC: 7	1: 11.171
D. Biotinidasa	713.531	4	1: 178.382
MSUD	453.670	5	1: 90.734

Hiperfenilalaninemia enviada para confirmación al HNSML

Resultado dudoso o patológico

citación doble (FBA y Hospital de Niños)

	1° muestra días	fenilalanina mg%	diagnóstico días	fenilalanina mg%
PKU	2	11,6 (8)	17	22,7 (11)
HPA	3	3,6 (0,9)	29	4 (1,2)

1° entrevista con la familia del paciente

Análisis de laboratorio

Examen del paciente:

clínico – neurológico – nutricional

evaluación social

PKU confirmación

Phe: > 7mg%

Rel Phe/Tyr: > 3

Inicia tratamiento



Cálculo de la dieta
Indicación y provisión
gratuita de la fórmula



Phe:> 2,5 a 7 mg%

Rel Phe/Tyr: < 3

No inicia tratamiento



Monitoreo de Phe
mensual-anual
Ingesta de Phe normal



**Material escrito a la familia, al hospital de origen
y al pediatra**

PKU seguimiento

En menores de 1 año

- ❖ Controles médicos: mensuales
- ❖ Control Bioquímico:
Phe: semanal a quincenal
Tyr: mensual
- ❖ Evaluación Social
- ❖ Evaluación Psicológica: 12 m.
escala Brunet- Lezine

En mayores de 1 año

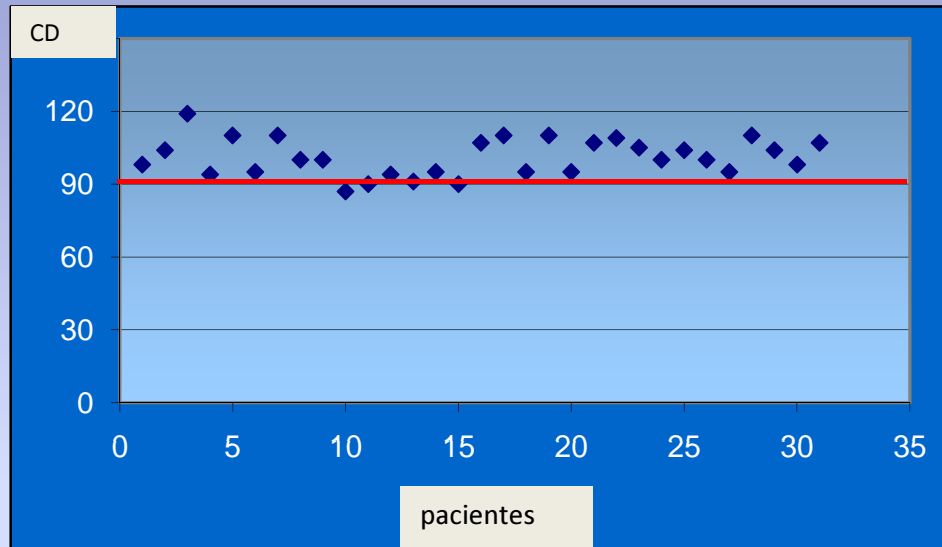
- ❖ Controles medicos:
trimestral
- ❖ Control bioquímico:
Phe: mensual
Tyr: trimestral
- ❖ Evaluación psicológica:
3a - ingreso escolar

valorar factores de riesgo

informes escolares
- ❖ Evaluación del metabolismo óseo:
>3 años

Pesquisa PKU

Desarrollo psicologico

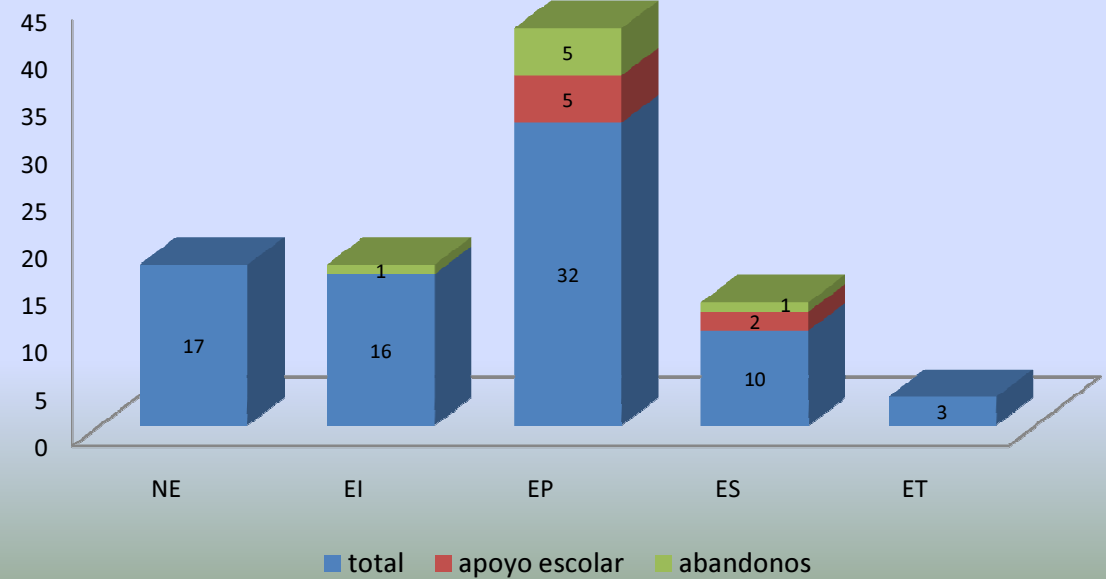


Escolaridad en
92 pacientes

Evaluación de desarrollo

1 año (Brunet Lezine)

31 pacientes

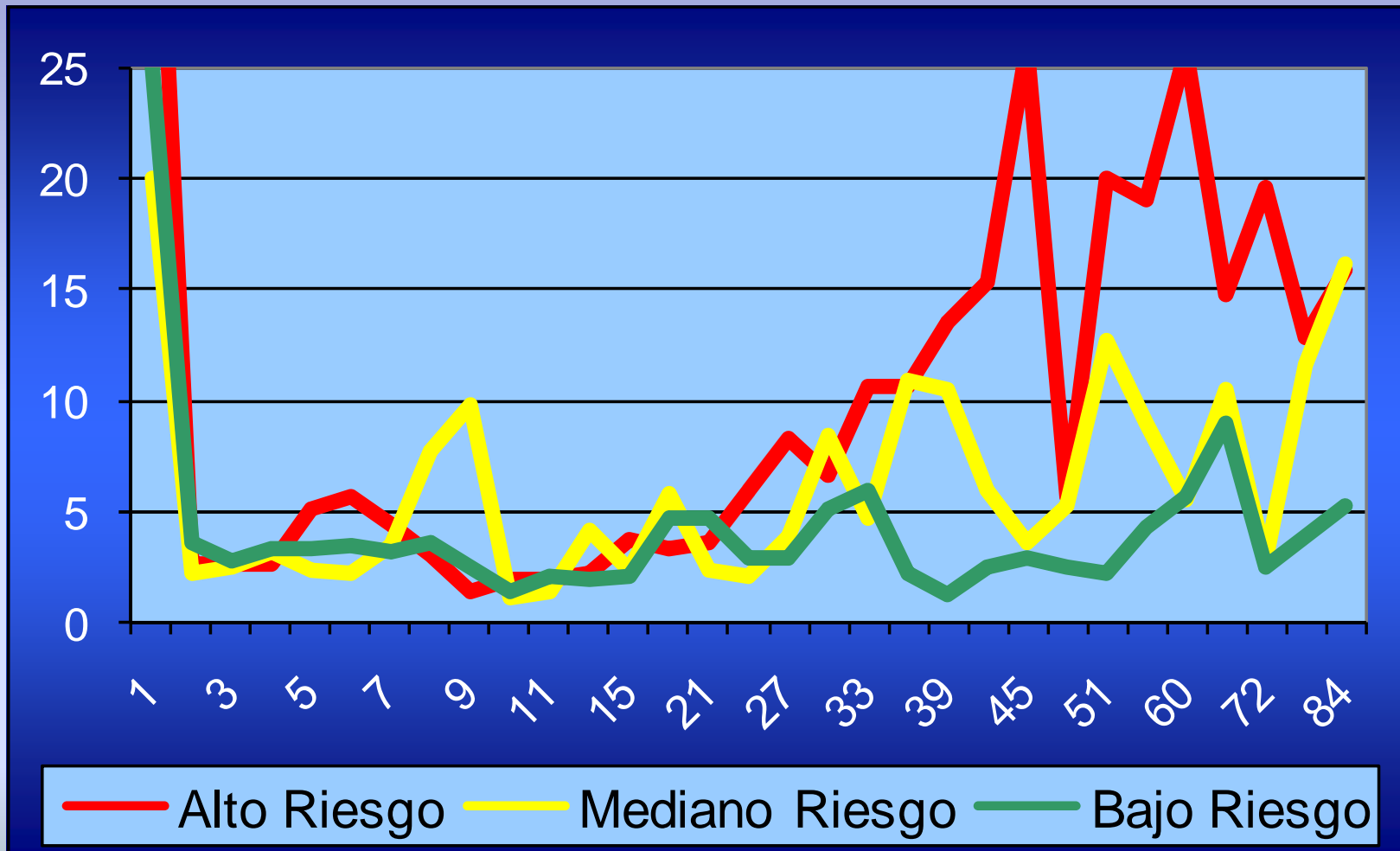


PKU

Adherencia al tratamiento

- Edad del paciente
- Tolerancia de fenilalanina
- Nivel socio-cultural de la familia:
 - ⇒ Frecuencia de los controles
 - ⇒ Enfermedades intercurrentes
 - ⇒ Pautas educativas: Concepto de límite
 - ⇒ Calidad de la dieta (valor calórico y proteico)

Control Metabólico en Pacientes PKU con Diferente Grado de Riesgo social



Programas de pesquisa neonatal

Nuevo contexto clínico

Sano que podría ser enfermo
vs
Enfermo que podría ser sano

Seguimiento

Control de “sanos”

Vigilancia de descompensaciones y adherencia

Tratamiento de por vida

Adaptación entorno social-cultural

Identificación de recursos propios

Disponibilidad de sustitutos/suplementos dietéticos y medicamentos

Educación/divulgación

- Población general
- Población afectada
- Estamento sanitario
- Salud Pública/política

Pesquisa Neonatal

- Ampliación de paneles
 - Dar 100% de cobertura para las pruebas clásicas
 - Asegurar disponibilidad de tratamiento a todos los individuos en forma igualitaria y sin límite de edad
 - Generar recursos humanos capacitados para el manejo de estas enfermedades
 - Asegurar la disponibilidad de presupuesto para la implementación sistemática