

# PUESTA AL DÍA

## VALORACION DEL SCREENING METABOLICO NEONATAL

X PASTOR, J FIGUERAS, F BOTET, R JIMENEZ

### IMPORTANCIA DE LAS ENFERMEDADES METABOLICAS CONSIDERADAS COMO GRUPO

El capítulo de los errores innatos del metabolismo se incrementa progresivamente a medida que se profundiza en su estudio y técnicas diagnósticas. Son más de 250 las entidades descritas (1), la mayoría de las cuales se presen-

tan con una baja incidencia. Si a los clásicos errores innatos del metabolismo se añaden enfermedades cuya fisiopatología reside en trastornos moleculares, como las hemoglobinopatías, el síndrome adrenogenital, la fibrosis quística o déficit de alfa-1-antitripsina, por citar sólo los principales, el número de enfermos afectados aumenta considerablemente (Cuadro I).

**Cuadro I. Frecuencia de diversas afecciones susceptibles de screening metabólico neonatal**

	<b>Afección</b>	<b>Incidencia/RN vivo</b>
Errores innatos del metabolismo	Hipotiroidismo	1/4.000
	Fenilcetonuria	1/17.000
	Galactosemia	1/40.000
	Leucinosis	1/220.000
	Homocistinuria	1/230.000
Otra patología molecular	Déficit de alfa-1-antitripsina	1/1.400
	Fibrosis quística	1/2.000
	Sd. Adrenogenital	1/15.000

## IMPORTANCIA CUALITATIVA DE LAS METABOLOPATIAS COMO CAUSA DE AFECTACION NEUROLOGICA O ENFERMEDAD CRONICA

Cuantitativamente y consideradas en conjunto constituyen un grupo nada despreciable; si bien en algunos casos puede deberse a una lesión neurológica prenatal irreversible, en otros, el diagnóstico y tratamiento precoces pueden paliar o incluso evitar estas alteraciones. Enfermedades en las que se cumple dicho aserto son el hipotiroidismo congénito, la fenilcetonuria o la galactosemia, incluídas en los planes del screening neonatal.

En otros casos la metabolopatía puede conducir al paciente a una enfermedad crónica sin repercusión directa sobre la función neurológica pero con graves secuelas a otros niveles como el aparato digestivo y respiratorio (fibrosis quística) o sobre el crecimiento y desarrollo (síndrome adrenogenital).

## FISIOPATOLOGIA, DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DE LAS METABOLOPATIAS

En líneas generales, la fisiopatología de las principales metabolopatías se explica por un bloqueo de la cadena metabólica debida a defectos en el funcionamiento de un enzima determinado (Figura 1). Como consecuencia se produce un acúmulo de precursores o productos colaterales y un déficit de producto final. La clínica se derivará del posible efecto tóxico de los precursores, productos colaterales o por falta del producto final.

El diagnóstico puede establecerse por diferentes métodos (1, 2) (Cuadro II). El primer grupo de técnicas tienen un fundamento exclusivamente bioquímico. El sistema más directo consiste en la determinación de la actividad enzimática en líquidos biológicos (sangre, LCR) o tejidos (biopsia hepática, biopsia intestinal o cultivo de fibroblastos). Este método que sería

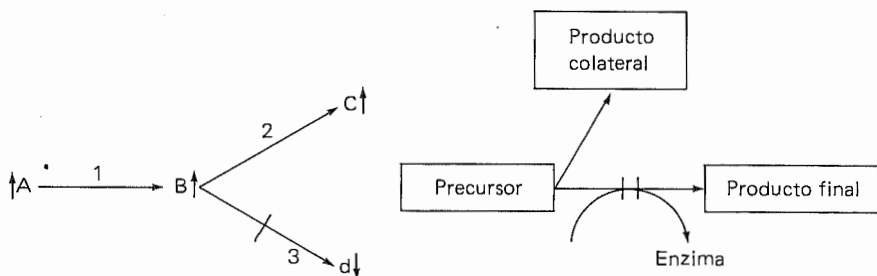


Figura 1. Enzima deficiente.

Cuadro II. Métodos diagnósticos de las metabolopatías

Cuadro II. Métodos diagnósticos de las metabolopatías	
Métodos bioquímicos	Enzimáticos
	Metabólicos } } Cualitativos } Cuantitativos
Métodos Biológicos	Inmunológicos
	Endonucleares de restricción
	Microbiológicos

el más específico es a su vez el más complejo. El método metabólico consiste en determinar el exceso de precursores o la ausencia de productos, bien por métodos cualitativos (colorimetría) o por métodos cuantitativos (RIA, cromatografía, espectrofotometría, fluorimetría). Un tercer sistema se basa en la inmunología para detectar diferencias estructurales de las proteínas anómalas mediante anticuerpos específicos. Por último cada vez se utilizan más los análisis con endonucleasas de restricción, enzimas que son capaces de reconocer secuencias génicas alteradas por las mutaciones espontáneas o heredadas de los progenitores.

El otro grupo de métodos son biológicos y se basan en la microbiología. Con ellos se intenta estudiar el efecto permisivo del metabolito acumulado sobre una población bacteriana dependiente de dicho metabolito. Su coste suele ser inferior al de los métodos bioquímicos y algunos son utilizados como pruebas de screening (3) (test de Guthrie, test de Paigen, etc.).

El tratamiento precoz consiste en la reducción, o incluso la exclusión

absoluta del precursor, o la suplementación del producto deficiente. Otras posibilidades incluyen la administración de cofactores que actúen de activadores o inhibidores enzimáticos. La cirugía puede colaborar con la inmunología para realizar alotransplantes de órganos que restauren la función metabólica perdida. Quizá en un futuro con la ingeniería genética sea posible administrar el propio enzima deficiente o modificarlo para lograr su buen funcionamiento.

## SCREENING NEONATAL

Cuando se plantea un cribado de la población neonatal para el diagnóstico precoz de metabolopatías, deben tenerse en cuenta algunas consideraciones para que sea realmente rentable. Para ello, la OMS, ha propuesto las siguientes condiciones (2, 3):

1) Las metabolopatías a estudiar en una población general deben ser relativamente frecuentes, constituir un problema sanitario grave y disponer de un tratamiento efectivo.

2) Utilizar un método diagnóstico

apropiado que sea sensible (mínimo número de falsos negativos), específico (mínimo número de falsos positivos), económico y aceptable por la población.

3) Disponer de métodos complementarios bien desarrollados y fiables para el diagnóstico definitivo de los casos positivos.

La puesta en marcha del screening neonatal requiere una infraestructura para que se cumplan los pasos sucesivos.

La recogida de la muestra debe realizarse en todas las unidades materno-infantiles por personal sanitario entrenado e informado. Así pueden llegar a estudiarse más del 95% de los niños. En nuestro medio se hace por punción de talón de las 72 horas de vida. Las muestras se depositan sobre una tira de papel secante especial donde quedan impregnadas. A las 48-72 horas de vida y cuando el recién nacido lleva por lo menos 24 horas de alimentación normal, se recoge la muestra de orina para determinar cuerpos reductores mediante Clinitest<sup>®</sup>. La experiencia española ha demostrado que si la recogida de la muestra se deja en manos de los padres, el screening de la población neonatal sólo alcanza el 30% (4). Pueden existir fallos en la recogida (muestra incompleta, extracción precoz, etc.) o incluso olvido de la recogida (alta voluntaria previa a las 72 horas, niños que ingresan por patología grave en unidades neonatales, etc.).

Por otra parte es comprensible que aún así se escapen algunos niños (partos domiciliarios, zonas rurales, etc.).

El paso siguiente consiste en el envío a un centro especializado. Esto suele realizarse por correo.

En la actualidad se buscan fundamentalmente el hipotiroidismo neonatal, utilizando como método la determinación en sangre de TSH y T<sub>4</sub> por radioinmunoensayo y la fenilcetonuria, siendo el método de elección la cromatografía en capa fina, que permite el despistaje de otras aminoacidopatías.

En caso positivo la notificación del resultado debe ser urgente (a ser posible por vía telefónica) a los padres y al Pediatra responsable del recién nacido. En caso negativo puede demorarse algo la notificación por lo que generalmente se utiliza el correo. No obstante existe riesgo de extravío con las consiguientes reclamaciones.

#### EXPERIENCIA ESPAÑOLA: PLAN DE PREVENCIÓN DE LA SUBNORMALIDAD

El screening metabólico neonatal se inició simultáneamente en Barcelona y en Granada en el año 1969, pero hasta diez años más tarde, no se extendió la práctica a todo el territorio estatal. Por tanto existe una experiencia de unos cuatro años (4). Se dispone de 14 centros regionales equipados para el diagnóstico de estas entidades.

**Cuadro III. Resultado de cuatro años de screening metabólico neonatal en España (1979-1983)**

	R.N. Estudiados	Positivos	Frecuencia
Hipotiroidismo	206.375	75	1/2.750
Aminoacidopatías	794.274	195	
Fenilcetonuria		80	1/9.900
Cistinuria		61	1/13.000
Leucinosis		20	1/40.000
Homocistinuria		6	1/130.000
Tirosinemia		5	1/150.000
Otras		23	

**Cuadro IV. Causas de falsos negativos en los test de screening metabólico neonatal utilizados actualmente**

	Parámetro esperado	Entidad	Parámetros hallados
Hipotiroidismo	↑ TSH	Inmadurez hipotalámica	TSH: "normal" T <sub>4</sub> : ↓
	↓ T <sub>4</sub>	Tiroides ectópico	TSH: ↑ T <sub>4</sub> : "normal"
	↑ TSH y ↓ T <sub>4</sub>	Hipotiroidismos de inicio tardío Madre tratada con warfarina Transfusión feto-fetal en embarazo	TSH y T <sub>4</sub> "normal"
Fenilcetonuria	↑ PKU	Dieta previa	PKU: "normal"

**Nota:** Si se utilizan métodos de screening basados en test microbiológicos, el resultado puede ser falsamente negativo por acción directa del antibiótico sobre el crecimiento bacteriano.

Desde entonces, de un total aproximado de 800.000 niños se ha hecho el diagnóstico de 270 trastornos endocrino-metabólicos (Cuadro III).

En el Servicio de Pediatría del Hospital Clínico y Provincial de Barcelona sobre un total de unos 8.000 recién nacidos vivos se diagnosticaron dos hipotiroidismos y una fenilcetonuria. En los dos primeros casos se administró

levotiroxina sódica y en la fenilcetonuria se indicó dieta adecuada.

Pueden existir falsos positivos que obligan a una serie de comprobaciones enojosas. En estos casos tras la notificación se practican nuevas extracciones para verificar el diagnóstico y se inicia de inmediato el tratamiento correspondiente a la espera de los resultados. Esta situación crea en la familia

**Cuadro V. Propuesta de screening neonatal para la década de los ochenta**

Metabolopatías a despistar en todo recién nacido	Hipotiroidismo Fenilcetonuria Leucinosi Galactosemia Sd. Adrenogenital	TSH y T <sub>4</sub> por RIA Cromatografía capa fina Cromatografía capa fina Cuerpos reductores orina 17-OH-progesterona por ELISA
Screening dirigido	Otras aminoacidopatías Acidemias orgánicas Trastornos ciclo de la urea Histidinemia Hipermetonimena Tirosinemia	Cromatografía en capa fina
	Fibrosis quística Hemoglobinopatías Déficit G6PD Distrofia muscular	Tripsina inmunoreactiva Electroforesis de HB* Determinación actividad enzimática CPK?
*El estudio debe demorarse hasta los 3 meses.		

un clima de angustia mientras no se aclara el diagnóstico. El problema más importante lo constituyen los falsos negativos que pueden presentarse por diversos motivos (Cuadro IV). Son situaciones raras que deben reducirse a un mínimo para que el método sea aceptable.

#### SITUACION GENERAL DEL SCREENING METABOLICO NEONATAL

En la actualidad se aceptan dos

grupos de enfermedades a incluir en el screening (5). El primero integrado por hipotiroidismo, fenilcetonuria, galactosemia, leucinosi y síndrome adrenogenital que debería hacerse extensivo a la población general. En un segundo grupo de afecciones (Cuadro V) sólo deberían incluirse en el screening de poblaciones de alto riesgo por sus características sociales, hereditarias, etc.

Cabe esperar de todo ello que aún se reduzca más el número de niños y adultos con déficits funcionales crónicos.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Stanbury JB et al. "The Metabolic Basis of inherited disease". 5ª Ed 1983. Mc Graw Hill. New York.
2. Cruz M. "Tratado de Pediatría". Volumen 1. 5ª Ed 1983. Espax. Barcelona.

3. Figueras J et al. "Valoración del screening endocrinometabólico neonatal". *Acta Ped Esp* 1983; 41 (6): 219-223.
4. Ugarte M. "Neonatal screening programme for aminoacid disorders and congenital hypothyroidism in Spain". Naruse H & Irie M Eds, *Neonatal Screening*, Excerpta Medica, International Congress Series 606, 1982; 491-2.
5. Hammersen G, Bickel H. "Priorities in neonatal mass screening for inborn errors of metabolism". Naure H & Irie M. Eds, *Neonatal Screening*, Excerpta Medica, International Congress Series 606, 1982; 496-7.