Detección precoz de errores congénitos del metabolismo (metabolopatías) en la comunidad de la Región de Murcia

Introducción

El Centro de Bioquímica y Genética Clínica tiene como objetivo realizar el diagnóstico y la prevención de enfermedades como metabolopatías, alteraciones cromosómicas y moleculares, así como la investigación sobre dichas enfermedades.

Los diagnósticos se realizan a través de:

a) Programas de cribado neonatal

Mediante detección sistemática precoz se diagnostican metabolopatías congénitas que no se manifiestan clínicamente en el nacimiento sino más tardíamente, y que si no son diagnosticadas a tiempo dejan secuelas neurológicas como el retraso mental. Son ejemplos la fenilcetonuria y el hipotiroidismo congénito primario. Las pruebas analíticas se realizan en la sangre de talón en papel especial, en todos los recién nacidos de la Región ("prueba del talón").

b) Estudios selectivos o específicos

Se realizan a partir de una sospecha diagnóstica formulada sobre la base de los signos y síntomas clínicos de alarma, para estudio de enfermedades hereditarias del metabolismo, cromosomopatías y alteraciones moleculares. Para cada paciente, se establece una estrategia analítica en base al criterio de los facultativos y la historia clínica.

Programa de screening o cribado neonatal de metabolopatías

En todas las Comunidades Autónomas se llevan a cabo los programas de detección precoz de metabolopatías. El programa para la detección de enfermedades endocrinas y metabólicas en periodo neonatal ha significado uno de los grandes logros asistenciales en pediatría, habiéndose podido prevenir gracias a su práctica generalizada numerosos casos de retraso mental por hipotiroidismo y, fenilcetonuria.

Entre 1-2 de cada mil recién nacidos, aunque aparentemente sanos, padecen trastornos del metabolismo que, de no tratarse adecuadamente, alguno de ellos puede ser causa de incapacidad.

El Diagnóstico se debe hacer en los primeros días de vida para iniciar el tratamiento cuanto antes.

Para saber si el recién nacido tiene alguna de estas enfermedades basta con impregnar en un papel especial, sangre de talón y orina.

Los criterios para que un error congénito del metabolismo (metabolopatía) esté incluido en el cribaje masivo (fenilcetonuria, hipotiroidismo congénito primario, etc.) deben de cumplir unas recomendaciones como:

- Que la gravedad de la enfermedad curse con morbilidad (retraso mental) o mortalidad si no se diagnostica en el período neonatal.
- Que exista un tratamiento eficaz.
- Que la frecuencia de la enfermedad sea relativamente elevada como para justificar su inclusión en el cribado neonatal.
- Exista un método analítico de cribado rápido, fiable y de bajo coste

Los programas de cribado neonatal nacionales tienen diferentes organizaciones, en base a su adaptación a las distintas estructuras sanitarias, características de la población y distribución geográfica de la comunidad autónoma correspondiente. Todos con la finalidad de obtener la máxima calidad analítica y cobertura.

Organización del programa

En relación a la Comunidad de Murcia la toma de sangre es a partir del tercer día de vida o tras 48 horas de inicio de alimentación, realizándose a la vez además una toma de muestra de orina.

En todas las maternidades de los Centros hospitalarios (públicos y privados) disponen de sobres conteniendo todo el material necesario para la toma de muestras de sangre y orina, ficha de recogida de datos [ver anexo](#), junto con las correspondientes instrucciones al procedimiento de toma de muestra (Ver [Vídeo de Toma de Muestras](#)).

La extracción de muestra de sangre las pueden efectuar los padres o mejor aún en cualquier Centro de Salud o Ambulatorio ([Vídeo de Toma de Muestras](#)) y, una vez realizada adecuadamente se remiten por correo en sobre previamente franqueado o se entregan, al Centro de Bioquímica y Genética Clínica ([Vídeo del Centro de Bioquímica y Genética Clínica](#). Hospital U. V. Arrixaca).

Las muestras remitidas son procesadas analítica e informáticamente. En el laboratorio de la Unidad de Metabolopatías se identifican las muestras para

su análisis y, en la secretaría del Centro se registra y procesa toda la información de la ficha de datos mediante un programa informático.

En el laboratorio analítico, integrado por técnicos especializados, se procesa diariamente las muestras, aplicando los procedimientos analíticos que son necesarios para llegar al diagnóstico. Los resultados analíticos son controlados e interpretados por los facultativos de la Unidad de Metabolopatías del Centro.

Si el resultado es normal, se emite el correspondiente informe y se remite al domicilio indicado por los padres. Los resultados analíticos anómalos y/o cualquier incidencia o posible alteración al respecto se le comunica a los padres y, al especialista del Servicio de Pediatría de su Hospital para que se inicie inmediatamente el tratamiento.

Objetivos del programa

Detectar en los primeros días de vida las enfermedades metabólico-endocrinas en los recién nacidos de la Región de Murcia, e instaurar el tratamiento adecuado en aquellos en los que se ha diagnosticado una metabolopatía con el fin de evitar alteraciones como retraso mental.

Entre los más de 30 trastornos del metabolismo detectados, se incluyen Hipotiroidismo Congénito Primario, Fenilcetonuria, Fibrosis Quística, etc.

En la Comunidad de Murcia, la cobertura del cribado metabólico está próxima al 100% (ver cobertura).

a) Detección de Fenilcetonuria (PKU)

La Fenilcetonuria afecta a 1 de cada 12000 recién nacidos. Es una alteración debida a mutaciones en el gen de la fenilalanilhidroxilasa. Esta proteína (enzima) hidroxila la fenilalanina y la convierte en tirosina. El déficit de esta proteína da lugar a un acumulo de fenilalanina. La consecuencia de esto es un cambio metabólico que origina la aparición de manifestaciones clínicas diversas, entre otras, retraso mental severo. Esta alteración se puede tratar eficazmente mediante restricción de la ingesta de fenilalanina. Pero este tratamiento dietético ha de iniciarse en los primeros días de vida y antes de que aparezcan los síntomas clínicos. Si no se instaura el tratamiento precozmente quedan secuelas neurológicas irreversibles y retraso mental. El método de diagnóstico es la determinación de fenilalanina en sangre de talón impregnada en papel.

b) Detección de Hipotiroidismo Congénito Primario (HC)

El Hipotiroidismo Congénito Primario afecta a 1 de cada 3500 recién nacidos.

Esta enfermedad se manifiesta por una hipoactividad de la glándula tiroides que se manifiesta por una deficiencia de hormonas tiroideas, tiroxina (T-4) y triiodotironina (T-3), y con la consiguiente elevación de tirotrópina (TSH). La falta de hormona tiroidea influye en la maduración del sistema nervioso central. Por tanto, su falta dentro de los primeros días de vida puede afectar de forma irreversible y causar retraso mental. El método de detección es la determinación de TSH como prueba primaria y, la T-4 como complementaria.

c) Detección de otras metabolopatías

En nuestra Comunidad, a parte del HC y la PKU, han sido incluidas otras metabolopatías en programas de cribado. La metodología utilizada en el Laboratorio de Metabolopatías del Centro de Bioquímica y Genética Clínica permite detectar, no sólo dos enfermedades (fenilcetonuria e hipotiroidismo), sino también otras metabolopatías como la enfermedad de Jarabe de Arce, tirosinemias, etc. y, cistinurias cuya detección se realiza en muestra de orina también impregnada en papel.

c) Detección de Fibrosis Quística (FQ)

La Fibrosis Quística es una enfermedad genética severa, que se caracteriza por anomalías electrolíticas y secreción aumentada de glándulas exocrinas, llevando a una obstrucción pulmonar crónica, infecciones y alteraciones digestivas. El diagnóstico precoz conlleva a disminuir la morbilidad y aumentar la esperanza de vida.

Esta enfermedad ha sido incluida recientemente (marzo 2007) en el programa de la Región de Murcia para la detección de enfermedades endocrinas y metabólicas en periodo neonatal.

El Cribado Neonatal para esta enfermedad debe realizarse antes del mes de vida del recién nacido.

Todo recién nacido con Screening positivo para FQ requiere de pruebas genéticas y son derivados a la Unidad de FQ para establecer el diagnóstico de la enfermedad.

Anexo: identificación y registro de la muestra

- Cumplimentación de la ficha de recogida de datos e identificación de la muestra.
- Registro en el programa informático.
- Cumplimentación de la ficha de recogida de datos: la tarjeta de identificación de la muestra debe ser llenada, sin omitir información alguna. En esta tarjeta de recogida de datos se solicita a) información para la identificación del recién nacido b) datos familiares (nombre padres, domicilio, teléfono, etc.) y c) datos que se requieren para una mejor interpretación de los resultados (transfusión, prematuro, desinfección con compuestos de yodo, etc.).
- Registro en el programa informático: a cada muestra y tarjeta de identificación recibidas, el laboratorio de Metabolopatías asignará un mismo número correlativo para su identificación inequívoca en lo sucesivo. La información contenida en cada tarjeta de identificación es transcrita a la base de datos que permite almacenar la información mínima necesaria para cumplir con los requisitos de un programa de screening neonatal.

Además el programa informático codifica inicialmente la validez de las muestras obtenidas, edad del recién nacido a la toma de muestra, etc. Estos indicadores permite evaluar tanto la calidad en sus resultados como en el rendimiento del programa.

- Por otra parte, los datos recogidos (identificación del niño, dirección familiar, etc.) en el sistema informático del Programa detección precoz de metabolopatías se aprovechan para otros programas de acción preventiva e interés sanitario de la Consejería de Sanidad, como es en el caso del [Programa de Vacunación de la Región](#).

La información acerca del uso de datos personales y muestras biológicas la obtienen en el sobre de toma de muestras facilitados por los Servicios Hospitalarios (maternidad). ***

Procedimiento de toma de muestra

1. La tarjeta de identificación de la muestra debe ser llenada sin omitir información alguna antes de proceder a la toma de muestra.
2. Preparar todos los elementos que se necesitan para la toma de muestra: lanceta estéril, alcohol, y algodón. Tarjeta de papel de filtro. Se practicará la toma de muestras a partir del tercer día de vida o tras 48h. del inicio de la alimentación.

3. Localización del sitio de punción. Los sitios ideales y recomendados internacionalmente son las áreas laterales mediales de la superficie plantar del talón del neonato.
4. Utilizar algodón y alcohol. Nunca usar alcohol yodado. Dejar que el pie termine de secarse al aire. Los residuos de alcohol pueden estropear la muestra: causar hemólisis o diluirla y alterar los resultados de la misma.
5. La punción debe hacerse con la lanceta estéril. Esperar que se forme la gota grande de sangre presionando y soltando suavemente el sitio de punción. Tocar la gota de sangre con el papel dejando que se impregne bien, para que lo traspase completamente.
6. Dejar secar la muestra al aire libre, lejos de la luz del sol o cualquier fuente de calor
7. Guardar en el sobre, previamente franqueado, para su envío (gratis) al Centro de Bioquímica y Genética Clínica o entregar personalmente.
8. **Atención:** Una muestra no adecuada (insuficiente, contaminada, conservada inadecuadamente, etc.) será rechazada para su análisis, esto conlleva solicitar nuevas muestras, lo que origina demora en análisis y por ello también en la detección una posible metabolopatía.

La detección sistemática de metabolopatías neonatales se inicia en Murcia en la década de los setenta. Desde entonces se han detectado varios casos de fenilcetonuria, hipotiroidismo y otras metabolopatías. La "prueba del talón" se realiza a la práctica totalidad de recién nacidos de la Región con la finalidad de reducir las graves discapacidades asociadas a estas enfermedades.

Documentos de interés

- [Vídeo con instrucciones para la toma de muestras de Orina y de Sangre](#)
- [Visita virtual al laboratorio de Metabolopatías-Genética Bioquímica](#)