H. C. DE DIPUTADOS FOLIO 1 Pcia. BS. AS.

Honorable Cámara de Diputados
Provincia de Buenos Aires

PROYECTO DE LEY

EL SENADO Y LA HONORABLE CÁMARA DE DIPUTADOS DE LA PROVINCIA DE BUENOS AIRES SANCIONAN CON FUERZA DE

L E Y

ARTÍCULO 1°: Institúyase en la Provincia de Buenos Aires la "**Semana de detección temprana y de lucha contra la leucinosis**", que tendrá lugar en la semana que comprende al 22 de noviembre de cada año, a fin de garantizar la visibilización, difusión y actuación necesaria para la detección temprano y la lucha contra la enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce o leucinosis.

ARTÍCULO 2°: Durante la "Semana de detección temprana y de lucha contra la leucinosis" se llevarán a cabo distintas acciones para visibilizar, informar, difundir, capacitar, prevenir y detectar oportunamente la enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce o leucinosis en todo el territorio de la Provincia de Buenos Aires.

ARTÍCULO 3°: El Poder Ejecutivo incorporará en el calendario oficial de actividades de concientización del Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires, la fecha consignada en el artículo 1° de la presente.

ARTÍCULO 4°: El Poder Ejecutivo de la Provincia de Buenos Aires establecerá cual será el organismo de aplicación de la presente Ley.

ARTÍCULO 5°: La Autoridad de Aplicación de la presente Ley tendrá a su cargo:

a) Diseñar y ejecutar todas las acciones contempladas en el artículo 2° y todas aquellas otras iniciativas que considere necesarias para el cumplimiento de la presente Ley;
b) Promover la formación, capacitación y perfeccionamiento constante de los profesionales de la salud que asistan al nacimiento o que, con posterioridad al

H. C. DE DIPUTADOS
FOLIO
2
Pcia. BS. AS.

mismo, brinden asistencia a los recién nacidos, en lo que hace a la detección temprana y al tratamiento general de la enfermedad, con protocolos actualizados y vigentes a nivel mundial;

c) Garantizar la implementación de los protocolos pertinentes para la detección temprana en todos los establecimientos de salud públicos y privados de la Provincia de Buenos Aires;

d) Garantizar la implementación de los protocolos terapéuticos establecidos para el tratamiento de las enfermedades poco frecuentes;

e) Establecer los mecanismos necesarios para garantizar el derecho de los padres, tutores y guardadores de los recién nacidos, a recibir toda la información sanitaria del caso.

ARTÍCULO 6°: Invítese a los Municipios a adherir a la presente Ley.

ARTICULO 7°: Se autoriza al Poder Ejecutivo a crear las partidas presupuestarias correspondientes y a realizar las adecuaciones necesarias para atender los requerimientos de la presente Ley.

ARTÍCULO 8°: Comuníquese al Poder Ejecutivo.

Dra. Abigail Gómez
Diputada Provincial

H. C. DE DIPUTADOS
FOLIO
3
Pcia. BS. AS.

Honorable Cámara de Diputados
Provincia de Buenos Aires

FUNDAMENTOS

El presente proyecto de Ley tiene por objeto visibilizar, difundir, informar y establecer acciones que contribuyan a la detección temprana de la enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce o leucinosis, en todo el territorio de la Provincia de Buenos Aires.

Para ello, y como primera medida, este proyecto propone establecer la "Semana de detección temprana y de lucha contra la leucinosis", que tendrá lugar entre el 22 y el 29 del mes de noviembre de cada año. La semana elegida para visibilizar y concientizar sobre esta enfermedad, refiere a la fecha de fallecimiento del Dr. John H. Menkes.

John H. Menkes, fue uno de los padres de la Neurología Pediátrica mundial contemporánea. Falleció en Los Ángeles el 22 de noviembre de 2008 a los 79 años, debido a complicaciones de cáncer.[1]

En 1951 John Menkes era interno de pregrado en el Boston Children's Hospital cuando describió el primer caso de enfermedad de jarabe de arce o "maple syrup disease". Durante su residencia de Neurología Pediátrica (1957- 1960) y gracias a su talento, perseverancia y a sus conocimientos en química orgánica, John identificó el defecto enzimático de esta enfermedad.

Como antecedente legislativo, podemos mencionar a nivel provincial la Ley 13.905, sancionada en 2008, por la cual se establece la *obligatoriedad de la investigación masiva con la finalidad del diagnóstico precoz, de todo tipo de anomalías metabólicas congénitas o errores congénitos de metabolismo, de los niños recién nacidos*, entre los que se incluye a la enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce o leucinosis, entre otras enfermedades.

[1] http://www.scielo.org.co/pdf/med/v16n1/v16n1a13.pdf

H.C. DE DIPUTADOS FOLIO 4 Pcia. BS. AS.

A nivel nacional, el Congreso de la Nación sancionó en el año 2011 la Ley 26.689, sobre "el cuidado integral de la salud de las personas con Enfermedades Poco Frecuentes", incluyendo dentro del listado de las EPF a la enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce o leucinosis.

Como material complementario a lo desarrollado en estos fundamentos, adjuntamos como ANEXO I, el material "Pesquisa neonatal: invalorable ejemplo de prevención en salud pública", de los autores Rosario Gómez Galzerano, Lucila Fernie y Pablo Young.

La leucinosis, también conocida como enfermedad de la orina olor a jarabe de arce, EOJA o MSUD, es un error innato del metabolismo de los aminoácidos de cadena ramificada valina, isoleucina y leucina, debido a la deficiencia del complejo multienzimático deshidrogenasa de los cetoácidos de cadena ramificada. Como consecuencia del fallo metabólico se produce la acumulación en plasma, orina y tejidos de estos aminoácidos y cetoácidos que son neurotóxicos, que de no ser diagnosticada y tratada de forma precoz y oportuna puede generar encefalopatía neonatal grave, coma y posterior desenlace letal.

Es una enfermedad de herencia autosómica recesiva con una frecuencia media en todo el mundo de 1/185.000 recién nacidos, es decir, ambos padres sin saberlo son portadores de la enfermedad y en cada gestación tienen un 25 % de probabilidad de que el niño presente esta condición.

Cabe mencionar que recién en el año 2013 se incorporó en la Provincia de Buenos Aires como pesquisa prenatal, siendo parte de las siete enfermedades que se buscan. Sin embargo, lamentablemente en la mayoría de los casos, no se detectan o se detectan tardíamente no logrando prevenir las secuelas neurológicas (retardo en el crecimiento y discapacidad intelectual), ya que existe demora en la toma y análisis de muestra de pesquisa dado que no es obligatorio en todos los hospitales.

H.C. DE DIPUTADOS FOLIO 5 Pcia. BS. AS.

Una vez que la pesquisa es positiva, es decir que hay que utilizar otro método diagnostico más específico, surgen más demoras, ya que solo hay aproximadamente tres máquinas en el país que analizan estos resultados.

Estas demoras, generadas por la falta de equipamiento, información, capacitación y las propias demoras del sistema de salud, significan para el paciente daño cerebral irreversible.

Como se menciona en el párrafo precedente, hay falta de instrucción en el conocimiento de la patología por parte del personal sanitario y ausencia de protocolos terapéuticos establecidos para el tratamiento de las enfermedades poco frecuentes.

Esta enfermedad es una entidad muy grave, muy compleja e infrecuente. Su tratamiento consta principalmente de un aporte nutricional especifico "una leche medicamentosa", que no solo es su nutrición, sino que además en casos de descompensación de la enfermedad es también su tratamiento. Este suplemento, que no es más que un producto exento de los aminoácidos de cadena ramificada (leucina, isoleucina y valina) que no puede metabolizar el paciente por su enfermedad, solo se produce en países desarrollados, a un elevado costo en moneda extranjera. A modo de ejemplificación, al día de le fecha, los 400 gr. de esta "leche medicamentosa" cuestan aproximadamente $56.000 pesos argentinos.

Desde un punto de vista clínico, se identifican 5 formas de presentación:

1. Clásica o neonatal: se manifiesta entre los 5 y 10 días de vida, con rechazo de la alimentación, somnolencia y coma. Posteriormente, aparece falta de regulación neurovegetativa, distress respiratorio, apnea, bradicardia e hipotermia. Destaca una hipotonía axial con episodios de hipertonía que puede llegar incluso al opistótono; se desarrolla edema cerebral y hay fontanela abombada, lo que se confunde con una meningitis. Tienen un olor característico a azúcar quemada o jarabe de arce en piel y orina. El diagnóstico se confirma al encontrar elevación de los aminoácidos valina, leucina e isoleucina (VIL) en sangre

H. C. DE DIPUTADOS FOLIO 6 Pcia. BS. AS.

y orina, y por la presencia del metabolito Laloisoleucina, patognomónico en esta patología. Recientemente se ha demostrado que el ácido a-cetoisocaproico derivado de la leucina causa apoptosis tanto en células gliales como neuronales, lo que podría explicar el daño neurológico producido por la descompensación metabólica en cualquier momento de la vida.

2. Intermitente: se manifiesta en etapa preescolar o en la adolescencia, con episodios recurrentes desencadenados por infecciones e ingesta alta de proteínas. Los síntomas más importantes son letargia, vómitos, ataxia, deshidratación, cetoacidosis e hipoglicemia. La elevación de los aminoácidos VIL en suero se detecta solo en los períodos de descompensación y dependiendo de la gravedad de la crisis pueden quedar secuelas neurológicas.
3. Intermedia: presentan anorexia persistente, vómitos crónicos, retardo de crecimiento y retardo mental. Los aminoácidos VIL están elevados permanentemente, pero en menor grado que la forma clásica y hay L-aloisoleucina. Estos pacientes son diagnosticados entre el quinto mes y los 7 años, por retardo en el desarrollo y por un olor especial. Los episodios de encefalopatía aguda son raros.
4. Respondedora a tiamina: es similar a la forma intermedia, y es dependiente de tiamina (suplementación con 10 y 1000 mg/día). No se ha descrito ningún paciente tratado exclusivamente con tiamina, requiriéndose la complementación con la dieta restringida en los aminoácidos ramificados.
5. Deficiencia en la subunidad E3: es muy poco frecuente y el cuadro clínico es similar a la forma intermedia, con aumento de los aminoácidos VIL, ácido láctico, ácido pirúvico y α-cetoglutárico. Entre los 2 y 6 meses se produce una importante acidosis láctica, con deterioro neurológico, hipotonía y movimientos anormales.

El manejo terapéutico incluye tres premisas fundamentales: 1. Medidas de desintoxicación. 2. Evitar el catabolismo. 3. Favorecer el anabolismo.

H.C. DE DIPUTADOS FOLIO 7 Pcia. BS. AS.

Por otro lado, es importante mencionar que la persona que padece esta enfermedad, además de la leche medicamentosa que deberá consumir de por vida para poder cumplir con una nutrición adecuada, debe consumir "alimentos aproteicos", como sustitutos de huevo y de harina y fideos, por ejemplo, que también se importan, siendo elevado su costo.

Que ante causas como el estrés y enfermedades que generen un aumento del metabolismo el paciente puede descompensarse, requiriendo de una rápida actuación del sistema de salud para evitar complicaciones.

Cabe mencionar que, en la mayoría de las provincias de nuestro país, no se realiza la pesquisa prenatal. Por eso, el acompañamiento y aprobación de este proyecto de Ley, significará sin lugar a duda un aporte en lo que respecta a la detección temprana de esta enfermedad y sentará un precedente para que otras provincias se comience a legislar en la materia.

Sin lugar a duda, visibilizar y dar a conocer esta enfermedad y establecer e implementar los protocolos de actuación en los hospitales, es imprescindible para mitigar y evitar daños a los recién nacidos.

Entendemos que un gran paso hacia esa dirección es la capacitación constante del personal de la salud, es garantizar los controles de detección temprana e informar correctamente al entorno familiar del paciente para la mejor toma de decisión, ya que, en la mayoría de los casos, se desconoce la existencia de esta enfermedad.

Por todo lo expuesto es que solicito a los Sres. Legisladores acompañen con su voto la presente iniciativa.

Dra. Abigail Gómez
Diputada Provincial

EXPTE. D- 2237 /22 - 23

H. C. DE DIPUTADOS
FOLIO
8
Pcia. BS. AS.

Honorable Cámara de Diputados
Provincia de Buenos Aires
ANEXO I

Pesquisa neonatal: invalorable ejemplo de prevención en salud pública

Neonatal research: an invaluable example of prevention in public health

Rosario Gómez Galzerano[1], Lucila Fernie[2], Pablo Young[3]

RESUMEN

La pesquisa neonatal fue pensada y diseñada en Estados Unidos en la ciudad de Nueva York, en la década de 1960. Robert Guthrie fue el creador de un test para el diagnóstico neonatal de fenilcetonuria y desarrolló un novedoso y eficaz sistema de toma, almacenamiento y transporte de muestras de sangre consistente en la recolección de una gota de sangre de talón del neonato sobre papel de filtro. Este gran invento comenzó a recorrer el mundo, hasta llegar a instalarse en Argentina en 1979, gracias a la Fundación de Endocrinología Infantil (FEI).

Palabras clave: pesquisa neonatal, Robert Guthrie, Fundación de Endocrinología Infantil.

ABSTRACT

Newborn screening was designed in New York, USA, in the 1960s. Robert Guthrie was the creator of a test for the neonatal diagnosis of phenylketonuria, and who developed a new and effective system for taking, storing and transporting blood samples consisting of collecting on filter paper a drop of blood from the newborn's heel. This great invention spread world-wide, until it was installed in Argentina in 1979, thanks to the Fundación de Endocrinología Infantil (FEI).

Keywords: newborn screening, Robert Guthrie, Children's Endocrinology Foundation.

Fronteras en Medicina 2020;15(3):209-215. https://DOI.org/10.31954/RFEM/202003/0209-0215

INTRODUCCIÓN

El programa de pesquisa neonatal es el conjunto de acciones coordinadas que permiten detectar entre los recién nacidos sanos, aquellos sospechosos de padecer enfermedades que causan una severa discapacidad mental o física que puede ser evitada con medidas de tratamiento. Por definición, son acciones fundamentalmente preventivas de la atención primaria de salud. Los individuos detectados son sospechosos de padecer la enfermedad y deben confirmarla con métodos adecuados antes de iniciar el tratamiento. Sin embargo, un programa de pesquisa neonatal es mucho más que un simple análisis de sangre en papel de filtro. Comprende tareas como la educación de los padres y del equipo de salud sobre la pesquisa, la recolección y transporte confiables de las muestras de papel, la realización rápida y confiable del test de la pesquisa, la pronta ubicación y seguimiento del individuo con test anormal, el diagnóstico de certeza con test confirmatorios, la educación, consejo genético y apoyo psicológico de las familias con niños afectados, el manejo y tratamiento adecuados de los pacientes y evaluación sistemática de la evolución. Cada uno de estos aspectos requiere una acción sincronizada y responsable para llevar a término la detección adecuada y el tratamiento oportuno. A tal efecto, los programas de pesquisa neonatal requieren un sólido equipo profesional-técnico-administrativo con amplios conocimientos de gestión, capaz de establecer una óptima efectividad, eficiencia y eficacia, que favorezca la calidad y desarrollo del programa[1,2].

La pesquisa neonatal está dirigida principalmente a aquellas enfermedades que son asintomáticas en el período neonatal y por ende el pediatra o neonatólogo no puede identificar clínicamente, pero mediante la determinación de marcadores bioquímicos en sangre es posible aproximar el diagnóstico y confirmarlo posteriormente. En consecuencia, al detectarlos es posible implementar un tratamiento adecuado y disminuir los daños neurológicos severos o irreversibles o la eventual muerte del recién nacido. Ejemplos de estas enfermedades son: fenilcetonuria, hipotiroidismo congénito, fibrosis quística.

1. Alumna de Medicina de la Pontificia Universidad Católica Argentina.
2. Servicio de Pediatría, Hospital Británico de Buenos Aires.
3. Servicio de Clínica Médica, Hospital Británico de Buenos Aires. Profesor Titular de Historia de la Medicina de la Pontificia Universidad Católica Argentina.

Correspondencia: Pablo Young. Servicio de Clínica Médica. Hospital Británico de Buenos Aires. Perdriel 74 C1280AEB CABA. Rep. Argentina. Tel.: 5411 43096400; Fax: 5411 43043393; pabloyoung2003@yahoo.com.ar

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

Recibido: 05/08/2020 | Aceptado: 13/09/2020

EXPTE. D- 2237 /22-23

H.C. DE DIPUTADOS FOLIO 9 Pcia. BS. AS.

Honorable Cámara de Diputados
Provincia de Buenos Aires

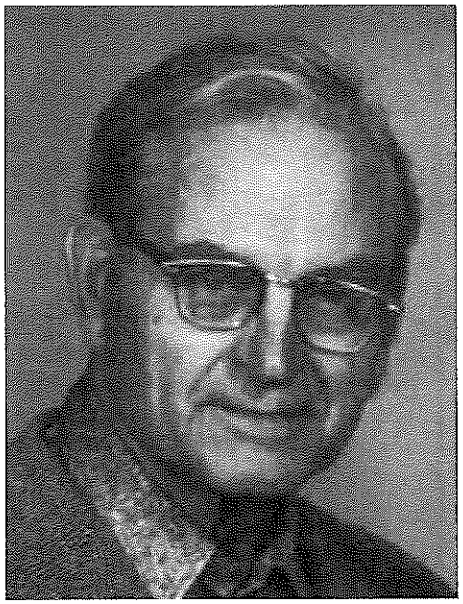


Figura 1. Robert Guthrie[2].

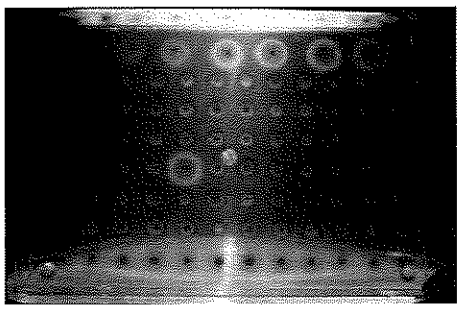


Figura 2. La línea superior son las muestras de control con concentraciones crecientes de fenilalanina. En el centro puede observarse la muestra de sangre de un paciente con posible fenilcetonuria[1].

LOS COMIENZOS DE LA PESQUISA NEONATAL

La historia comienza con el Dr. Robert Guthrie (**Figura 1**). El Dr. Guthrie nació en Marionville, Missouri, Estados Unidos, en 1916 y creció en Minnesota. Una vez terminado el secundario, soñó con entrar a la Universidad, pero la "Crisis del 29" parecía querer frustrar su sueño. Gracias al programa *National Youth Administration*, que comenzó con la presidencia de Roosevelt, logró ahorrar algo de dinero para poder aplicar a la Universidad de Minnesota. Pasando por el estudio de Ingeniería Química y Astronomía, obtuvo su título de médico en 1942 y su doctorado en bacteriología en 1946 en la Universidad de Minnesota[3,4].

Durante estos años conoció a Margaret Flagsted con quien se casó y tuvo 6 hijos. Uno de ellos, llamado John, fue quien lo estimuló a interesarse e investigar en el campo del retraso neuromadurativo, por lo que participó activamente en la *Buffalo Chapter of the New York City State Association for Retarded Children*". Como vicepresidente de esta asociación, debía organizar reuniones mensuales donde invitaba doctores renombrados en el tema. En uno de estos encuentros, el Dr. Warner habló sobre el seguimiento y tratamiento de aquellos niños con discapacidades causadas por enfermedades metabólicas no detectadas en el momento del nacimiento. A partir de este momento, creció el interés del Dr. Guthrie en la investigación y desarrollo de un método diagnóstico para estas enfermedades[5].

Dentro de los errores congénitos del metabolismo encontramos la fenilcetonuria (PKU), que ya había sido descripta y podía ser tratada. El tratamiento consistía, y consiste hoy en día también, en realizar una dieta restringida en fenilalanina. El problema de aquella época era que se requería el control estricto de fenilalanina en sangre, y el método de la época era muy laborioso. Se realizaba "la prueba del pañal" que había sido descubierta por el Dr. Willard Centerwall. Consistía en detectar la presencia de ácido fenilpirúvico, un metabolito de la fenilalanina, en la orina. Se añadía al pañal del niño en estudio una solución de cloruro férrico que producía un color verde si hubiera una cantidad excesiva del ácido. Esta prueba podía realizarse cuando el niño tenía cinco o seis semanas de edad porque era el tiempo suficiente para que la fenilalanina se acumule en el sistema del bebé y se elimine en la orina como ácido fenilpirúvico. Además de la necesidad de que transcurran varios días hasta poder realizar el diagnóstico, tenía el defecto de que a veces los niños iban a las consultas y no tenían sus pañales mojados y, por ende, no se podía realizar la detección[3,6].

Dado que este método no resultaba cómodo ni lo suficientemente específico y sensible, el Dr. Warner incentivó al Dr. Guthrie para intentar encontrar un método más simple de medir la fenilalanina en los pacientes en tratamiento.

Para ese entonces (1957), Robert Guthrie tenía una trayectoria de 12 años dedicados a la investigación sobre el tratamiento para el cáncer en el *Roswell Park Center Institute* de Buffalo. Por tal motivo, su idea consistió en adaptar los métodos de "inhibición competitiva" que estaba utilizando en sus trabajos en este campo (utilizaba ensayos de *Bacillus subtilis o Escherichia coli* para detectar antimetabolitos en la sangre de pacientes con cáncer), para poder cumplir su nuevo objetivo[5].

El método adaptado que desarrolló para detectar niveles aumentados de fenilalanina usando la "inhibición bacteriana" parecía simple: incubó un cultivo de *B. subtilis* en agar. Para que esta bacteria crezca requiere fenilalanina, por ende, la inoculó con un antagonista conocido de fenilalanina (β-2-tienilalanina), que impedía que la bacteria creciera. Se le tomaba al paciente una muestra de sangre, y se colocaba 0.01 milímetros de este en discos de papel de

EXPTE. D- 2237 /22-23

H.C. DE DIPUTADOS FOLIO 10 Pcia. BS. AS.

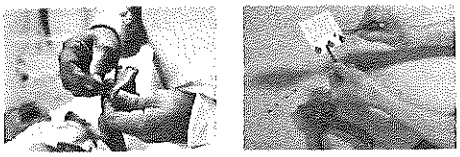


Figura 3. En la imagen de la izquierda se encuentra Robert Guthrie tomando una muestra del talón de un niño. A la derecha, se puede observar cómo se toman las muestras a partir del papel de filtro[9].

filtro impregnados con el agar. La presencia de fenilalanina superaba la inhibición del crecimiento, lo que permitía determinar el exceso de fenilalanina en función de la cantidad de crecimiento bacteriano. Para saber los niveles aproximados de fenilalanina en sangre, se realizaba una comparación con el crecimiento obtenido por una concentración conocida (**Figura 2**)[3,7,8].

Dado que esta técnica parecía poder utilizarse, en 1958 empezó a trabajar al respecto en el *Children's Hospital* de Buffalo. Durante los años en los cuales se dedicó a perfeccionar el método para el seguimiento de los niños con fenilcetonuria, nació una sobrina a la cual se le diagnosticó tardíamente dicha enfermedad. Habían pasado 15 meses entre el nacimiento y el comienzo de la dieta adecuada, por lo que ella presentó déficit madurativo y autismo.

Fue entonces cuando se le planteó un nuevo objetivo: idear un método sencillo, rápido y efectivo para detectar tempranamente la fenilcetonuria con una muestra de sangre, para poder mejorar el diagnóstico y pronóstico de todos aquellos niños con esta enfermedad.

La prueba original utilizaba papel de filtro empapado con suero. Sin embargo, era evidente que el suero sería difícil de obtener para el cribado de rutina del recién nacido porque necesitaba ser procesado. El Dr. Guthrie comenzó a pensar que la recolección de sangre completa de un talón de bebé recogido con papel de filtro también podría funcionar (**Figura 3**).

Para el otoño de 1961 comenzó a recibir muestras en papel de filtro (**Figura 4**) que pertenecían a niños recién nacidos de hospitales de Jamestown, Nueva York. Los pediatras querían probar los últimos métodos diagnósticos motivados por una charla del Dr. Guthrie sobre PKU en la asociación para niños con retraso madurativo de esa ciudad[5].

"Estaba convencido de que mi ensayo iba a ser útil para la pesquisa de niños con PKU. Por eso dediqué la mayor parte de mi charla a este tema" (Dr. Guthrie, 1961).

Como todos los pioneros, Robert Guthrie debió enfrentarse a la incredulidad y oposición, pero se negó a ser disuadido. No permitió que ningún obstáculo le impidiera hacer lo que sabía que era correcto. Gracias a congresos y charlas en hospitales, logró conseguir apoyo monetario para construir un laboratorio cerca del *Children's Hospital* de Buffalo, Nueva York. Brindó cursos a múltiples técnicos de laboratorio y médicos de diversos estados de Estados Unidos, a quienes luego proveyó el *PKU Test Kit*, que contenía todo lo necesario para poder realizar los ensayos de forma sencilla[5,9].

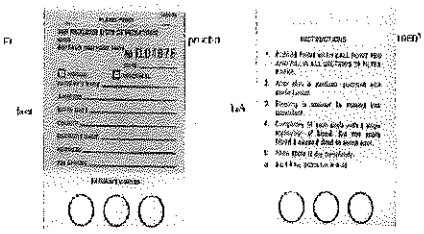


Figura 4. Papel de filtro utilizado para las pruebas de PKU por el Hospital de Buffalo en 1960[4].

"Siempre he considerado que la muestra de sangre de papel de filtro es mi contribución más importante. En la simplicidad de su colección, la facilidad de su transporte y la facilidad con la que puede manipularse y procesarse en la muestra de laboratorio, ha hecho posible el cribado múltiple de recién nacidos realizado hoy. Este espécimen también facilita el monitoreo de niños en tratamiento dietético para PKU y otras afecciones, ya que puede ser fácilmente recolectado por la madre o por el niño mismo y enviado por correo al laboratorio. Es evidente que incluso se pueden realizar pruebas moleculares genéticas en la muestra de sangre de papel de filtro.

Me complace que estos y otros desarrollos hayan jugado un papel en la prevención del retraso mental y otras discapacidades" (Dr. Guthrie)[5].

A comienzos de 1963, comenzó a realizar más estudios orientados al desarrollo de pruebas diagnósticas para otras enfermedades congénitas aparentemente asintomáticas en el nacimiento. Las primeras pruebas adicionales a la detección de PKU fueron para la galactosemia, la enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce y la homocistinuria. Diversos doctores colaboraron con el desarrollo de una batería de exámenes de *screening* neonatal y se calcula que para 1978 se habían realizado 30 *tests* para 30 condiciones distintas. El sistema de toma de muestra en tarjetas de papel filtro hizo posible la implementación masiva de estos programas[3,5].

Desde el descubrimiento de la posibilidad de medir metabolitos en papel de filtro con gran sensibilidad y especificidad, los programas de pesquisa neonatal fueron instalándose lenta y progresivamente en diversas regiones, estados y países de Europa, Oceanía y América latina.

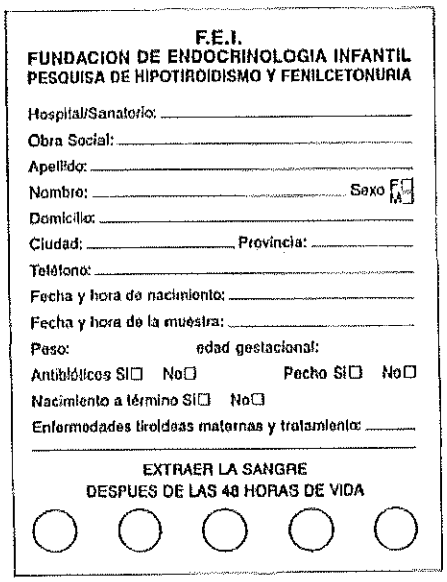
DE NUEVA YORK A ARGENTINA

El 19 de abril de 1960, en Buenos Aires, la señora Mercedes Artayeta de Cullen y un grupo de mujeres firmaron el acta fundacional de la Fundación de Endocrinología Infantil (FEI). Se creó con el objeto de prevenir las consecuencias de las enfermedades endocrinas de la infancia en los propios pacientes enfermos y en su posible descendencia. Desde ese entonces, hasta hoy en día, se dedica a la prevención, asistencia, docencia e investigación de la infancia y la adolescencia en el ámbito de la Endocrinología[10,11].

EXPTE. D- 2237 /22-23

H.C. DE DIPUTADOS
FOLIO
11
Pcia. BS. AS.

Honorable Cámara de Diputados
Provincia de Buenos Aires



F.E.I.
FUNDACION DE ENDOCRINOLOGIA INFANTIL
PESQUISA DE HIPOTIROIDISMO Y FENILCETONURIA

Hospital/Sanatorio: _____
Obra Social: _____
Apellido: _____
Nombre: _____ Sexo F☐ M☐
Domicilio: _____
Ciudad: _____ Provincia: _____
Teléfono: _____
Fecha y hora de nacimiento: _____
Fecha y hora de la muestra: _____
Peso: edad gestacional:
Antibióticos SI☐ No☐ Pecho SI☐ No☐
Nacimiento a término SI☐ No☐
Enfermedades tiroideas maternas y tratamiento: _____

EXTRAER LA SANGRE
DESPUES DE LAS 48 HORAS DE VIDA

Figura 5. Papel de filtro utilizado por FEI en 1985[11].

No tardaron mucho en llegar todas aquellas ideas y progresos llevados a cabo en Buffalo en ese mismo año. Al igual que en Nueva York, no fue fácil convencer a los médicos y las autoridades argentinas que era necesario imitar e implementar aquellos avances que se habían desarrollado y que estaban cambiando la vida de miles de niños.

Alrededor del mundo millones de recién nacidos habían sido testeados y esto había permitido determinar que el hipotiroidismo congénito era el más frecuente de los defectos metabólicos detectables en el recién nacido que podía ser tratado con éxito por medios simples y accesibles[12].

Ante la indecisión y las dificultades económicas se hacía difícil gestar un programa de pesquisa masiva. Fue entonces que, a comienzos de 1979, FEI se unió con la División de Endocrinología del Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez de Buenos Aires para comenzar a realizar una pesquisa de hipotiroidismo congénito limitada a una población de recién nacidos que presentaban por lo menos uno de los signos precoces inespecíficos de hipotiroidismo congénito.[11] Los Dres. Laura Gruñeiro de Papendieck, Sonia Jorcansky, Marco A. Rivarola y César Bergadá pusieron en marcha el proyecto, que parecía ser una buena alternativa frente a la pesquisa masiva ya que permitía disminuir la edad de diagnóstico del hipotiroidismo congénito y así crear conciencia en el pediatra y en los padres, de la importancia de la detección y tratamiento precoces en estos niños que, de otro modo, desarrollarían daño mental irreversible[12].

El programa fue planeado para el período neonatal; sin embargo, se recibieron muestras de niños de hasta 1 año.

Las muestras eran tomadas en papeles de filtro, y se me-

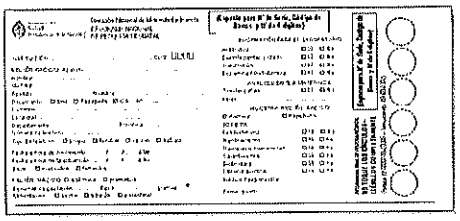


Figura 6. Papel de filtro propuesto en el Programa Nacional de Pesquisa Neonatal[12].

día la tirotrofina (TSH) por radioinmunoensayo (RIA) por método de doble anticuerpo. Entre el 11 de enero de 1979 y el 31 de octubre de 1984 se detectaron 72 hipotiroideos congénitos en 2508 muestras estudiadas[12].

El estudio realizado, efectivamente, mostró que era posible disminuir la edad del diagnóstico del hipotiroidismo congénito y comprobó la necesidad crear conciencia de su importancia.

En 1985, la FEI instrumentó un programa de pesquisa neonatal que abarcaba todo el país. La mayor parte de los involucrados eran de Capital Federal y provincia de Buenos Aires, por cercanía al hospital y a la Fundación. Se estudiaba a los recién nacidos para la detección de hipotiroidismo congénito y fenilcetonuria (**Figura 5**)[13].

La FEI tuvo el honor de recibir al Dr. Guthrie, quien colaboró en forma personal y cálida en la implementación de la pesquisa relacionada con la detección de la fenilcetonuria, momento que se recuerda en la FEI con mucha emoción, respeto y afecto.

Los papeles de filtro que llegaban a la FEI para ser analizados provenían de aquellos centros médicos que realizaban "la prueba del talón" a todos los nacidos o por demanda espontánea.

Estos últimos aparecieron porque la Fundación realizó un arduo esfuerzo de difusión y promoción con el objetivo de abarcar a la mayor cantidad de recién nacidos. Informaron sobre la pesquisa a través de diversos medios de comunicación. Tanto los padres como los pediatras que entendieron la importancia del diagnóstico temprano aprovecharon la posibilidad de la "demanda espontánea" para realizar la pesquisa neonatal.

En los estudios realizados, se determinaba el valor de TSH por métodos de RIA hasta 1992, inmunorradiométrico hasta 1995 y luego inmunofluorométrico. La determinación de fenilalanina se realizaba por el método bacteriológico de Guthrie. Ambas patologías requerían de una confirmación diagnóstica: dosaje sérico de TSH y T4 para la primera y dosaje sérico de fenilalanina y tirosina para la segunda. Una vez que los pacientes eran diagnosticados, todos los niños eran tratados y controlados por sus pediatras de su lugar habitual de atención y en la División de Endocrinología del Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez. Además, para mejorar la contención del niño, formaban parte del equipo una nutricionista y una psicóloga[13].

H. C. DE DIPUTADOS
FOLIO
12
Pcia. BS. AS.

En un principio, los tiempos entre extracción, transporte de la muestra, procesamiento en laboratorio, localización del paciente y tratamiento rondaban el mes. Gracias al esfuerzo de los médicos y bioquímicos, todo esto fue disminuyendo año a año ya que se pudo comprobar que aquellos que eran diagnosticados y tratados de forma temprana, maduraban normalmente.

"Se requirió del análisis científico de distintos temas, como la oportunidad en la toma de la muestra, los valores de referencia desde edades muy tempranas, la adaptación de la pesquisa a niños muy prematuros o pequeños al nacer, el ajuste metodológico de acuerdo a las variables de la población estudiada, la eficacia de la confirmación diagnóstica bioquímica y por imágenes, la valoración de resultados a largo plazo con la búsqueda retrospectiva de predictores de evolución y la adecuación del tratamiento. Todas estas investigaciones estuvieron dirigidas a solucionar problemas reales que fueron surgiendo en la implementación masiva del programa de *screening* y se desarrollaron en forma paralela al esfuerzo incesante por difundir en la población la importancia de estos estudios y motivar a las autoridades para la implementación generalizada de estos programas"[13].

Tanto esfuerzo fue valorado tanto en Argentina como mundialmente. En 1998, las Dras. Laura Gruñeiro y Ana Chiesa, y la bioquímica Laura Prieto, de la FEI Buenos Aires, fueron galardonadas con el premio "Reina Sofía" en España, por el trabajo «Prevención de la discapacidad mental y física que originan enfermedades genéticas y metabólicas inaparentes al nacimiento: experiencia argentina»[14].

Más adelante, a partir de junio de 1997, se implementa el rastreo neonatal de galactosemia, hiperplasia suprarrenal congénita y fibrosis quística. Antes de agregarlas de forma definitiva al *screening* neonatal, se requirió de un programa piloto para investigar la prevalencia de estas patologías en la población argentina y para seleccionar cuál es el método adecuado para implementarlas. Hoy en día se mide sobre el papel de filtro la galactosa en sangre, la 17OH progesterona y la tripsina inmunorreactiva[13,15-17].

Desde el año 2005 se implementa el rastreo neonatal de deficiencia total de biotinidasa y desde el año 2013 se suma la pesquisa de leucinosis o enfermedad de la orina con olor a jarabe de Arce (MSUD)[18].

Al mismo tiempo que se fue logrando compromiso por parte de los médicos, se buscaron aunar fuerzas para que la pesquisa sea obligatoria para todos los recién nacidos. El 10 de octubre de 1986 se sancionó la primera Ley, La Ley Nacional 23413, que establecía la obligatoriedad de realizar la pesquisa neonatal de fenilcetonuria. La Ley Nacional 23874, sancionada el 28 de septiembre de 1990, agrega la detección precoz de hipotiroidismo congénito. Cuatro años más tarde, la Ley Nacional 24438 es sancionada, y allí se establece la obligatoriedad de la detección de fibrosis quística[19-21].

Finalmente, en 2006, por Resolución 1.612, el Ministerio de Salud aprueba el Programa Nacional de Fortalecimiento de la Detección Precoz de Enfermedades Congénitas[22].

LA PESQUISA NEONATAL HOY

Hoy en día, son decenas las patologías que pueden ser pesquisadas con una simple muestra del talón del recién nacido en un papel de filtro. Algunas de ellas se mencionana continuación[23]:

- Enfermedades metabólicas
  - Acidemias orgánicas:
    - Acidemia propiónica
    - Acidemia metilmalónica
    - Acidemia glutárica tipo I
    - Acidemia isovalérica
    - Deficiencia de 3-metilcrotonil-CoA carboxilasa
    - Deficiencia de 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA liasa
    - Deficiencia de holocarboxilasa sintetasa
    - Deficiencia de betacetotiolasa
  - Desordén de la oxidación de lípidos
    - Deficiencia de carnitina
    - Defecto del transportador de carnitina
    - Deficiencia de 3-hidroxi de cadena larga de acil-CoA deshidrogenasa
    - Deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media
    - Deficiencia de proteína trifuncional
  - Desorden en los aminoácidos
    - Aciduria argininosuccínica
    - Citrulinemia
    - Deficiencia de isobutiril-CoA deshidrogenasa
    - Deficiencia de 3-metilcrotonil-CoA carboxilasa
    - Deficiencia de 2-metilbutiril-CoA deshidrogenasa
    - Deficiencia de 3-metilglutaconil-CoA hidratasa
    - Enfermedad de orina de jarabe de arce
    - Fenilcetonuria
    - Homocistinuria
    - Tirosinemia tipo 1
- Enfermedades endocrinas
  - Hiperplasia adrenal congénita
  - Hipotiroidismo congénito
- Hemoglobinopatías
  - Anemia falciforme
  - Betatalasemia
- Otros desórdenes
  - Déficit de biotinidasa
  - Enfermedad de Pompe
  - Fibrosis quística
  - Galactosemia
  - Mucopolisacaridosis tipo I

Se han establecido principios y criterios que deben ser considerados en el momento de la elección de aquellas enfermedades que van a ser parte del programa de pesquisa neonatal[1,5,13]:

H. C. DE DIPUTADOS
FOLIO
13
Pcia. BS. AS.

- La enfermedad debe ser frecuente en la población.
- La enfermedad debe ser inaparente en el momento del nacimiento, y de no ser diagnosticada en el período neonatal causa una severa morbilidad (mental y/o física) y/o mortalidad.
- La técnica de diagnóstico debe ser económica, simple, sensible (sin falsos negativos), específica (pocos falsos positivos), validada y aceptada por la comunidad.
- El tratamiento debe ser efectivo si se inicia precozmente y se encuentra disponible para todos aquellos afectados.
- El tratamiento precoz debe asegurar un significativo mejor pronóstico.

Aquellas patologías que cumplían, para nuestro país, todos los requisitos mencionados son las que hoy en día se encuentran formando parte del programa de pesquisa neonatal en Argentina:

• **Deficiencia de biotinidasa:** enfermedad autosómica recesiva, relacionada con la alteración del metabolismo de una vitamina llamada biotina. Esto origina trastornos en el metabolismo de los lípidos, hidratos de carbono y proteínas. Su espectro clínico es amplio e inespecífico, predominando los signos dermatológicos y neurológicos. Estas secuelas son prevenibles con el diagnóstico temprano y tratamiento adecuado con biotina. La incidencia en Argentina es de 1 en 120.000[18,24,25].

• **Fenilcetonuria:** enfermedad autosómica recesiva, relacionada con una alteración del metabolismo de las proteínas, que se produce por el déficit o ausencia de la enzima que permite la conversión de fenilalanina a tirosina. De esta manera, la fenilalanina se acumula en el organismo produciendo retraso mental irreversible en ausencia de tratamiento. El tratamiento convencional para evitar estas secuelas consiste en la alimentación restringida de fenilalanina. La incidencia en Argentina es de 1 en 31.087 aproximadamente[18,25,26].

• **Fibrosis quística del páncreas:** enfermedad genética autosómica recesiva, relacionada con una mutación en un gen que lleva a la reducción del líquido en los órganos o estructuras recubiertos por epitelio. Compromete el tracto respiratorio, el aparato digestivo, el aparato reproductor y las glándulas sudoríparas; las secreciones son más espesas y los canalículos de secreción se ven obstruidos. Produce insuficiencia pancreática, alteraciones digestivas, respiratorias y sudor con alto contenido de sal. Su diagnóstico temprano mejora la calidad de vida de los pacientes, estado nutricional, crecimiento y función pulmonar. La incidencia en Argentina es de 1 en 8.753 aproximadamente[17,18,25,27].

• **Galactosemia:** grupo de trastornos autosómicos recesivos, relacionados con la alteración del metabolismo de un hidrato de carbono llamado galactosa. Se caracterizan por la acumulación de galactosa debida a un déficit de alguna de las enzimas que permiten su conversión a glucosa. Puede dar lugar a problemas hepáticos del recién nacido por intolerancia a la alimentación láctea. Se manifiesta con hepatomegalia, ictericia, falta de progresión de peso, cataratas e infección por *E. coli* potencialmente fatal en los recién nacidos. El tratamiento consiste en una dieta con restricción de galactosa, que es eficaz para evitar estas manifestaciones. La incidencia en Argentina es de 1 en 63.000 aproximadamente[15,18,25].

• **Hiperplasia suprarrenal congénita:** grupo de trastornos autosómicos recesivos que comprometen la síntesis de las hormonas suprarrenales por un déficit de alguna de las enzimas involucradas en la esteroidogénesis. El cuadro clínico y la severidad dependerá de la enzima comprometida. El diagnóstico precoz y el tratamiento inmediato previenen las manifestaciones severas y permiten el correcto desarrollo de genitales externos de los afectados. La incidencia en Argentina es de 1 en 14.004 aproximadamente[16,18,25].

• **Hipotiroidismo congénito:** enfermedad congénita que se produce por la falta de la hormona tiroidea. Esta hormona interviene en el desarrollo y el crecimiento del niño y su falta produce problemas de crecimiento y retraso mental irreversibles. El tratamiento es accesible, económico y eficaz; consiste en un suplemento de la hormona tiroidea que el niño deberá tomar durante toda su vida. Las dosis variarán según el individuo y a lo largo de la vida. La incidencia en Argentina es de 1 en 1.938 aproximadamente[1,18,25].

• **Leucinosis o enfermedad de orina con olor a jarabe de Arce:** enfermedad congénita autosómica recesiva que se produce por un defecto en un complejo enzimático que lleva a la acumulación de los aminoácidos leucina, isoleucina y valina. Estos aminoácidos afectan al sistema nervioso central e impiden su desarrollo normal. Esto puede ser prevenido con su detección precoz, ya que tiene un tratamiento muy efectivo. La incidencia en Argentina es de 1 en 149.451 aproximadamente[18,25,26].

La Argentina cuenta con leyes nacionales y provinciales que sancionan la obligatoriedad de llevar a cabo la pesquisa neonatal de errores congénitos (**Figura 6**).

De acuerdo con el artículo 1ª de la Ley 26 279, a todo niño/a al nacer en la República Argentina deben practicársele las determinaciones para la detección y posterior tratamiento de fenilcetonuria, hipotiroidismo neonatal, fibrosis quística, galactosemia, hiperplasia suprarrenal congénita, deficiencia de biotinidasa, retinopatía del prematuro, Chagas y sífilis; siendo obligatoria su realización y seguimiento en todos los establecimientos públicos de gestión estatal o de la seguridad social y privados de la República en los que se atiendan partos y/o a recién nacidos/as. La ley añade en el artículo 2ª que también se incluirán otras anomalías metabólicas genéticas y/o congénitas inaparentes al momento del nacimiento, si la necesidad de la pesquisa es científicamente justificada y existen razones de política sanitaria[28].

"Hay estados provinciales (Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Santa Cruz y Salta) que tienen leyes similares, mientras que otros comparten programas o los están implementando, o envían sus muestras a Buenos Aires. Con esto

H.C. DE DIPUTADOS
FOLIO
14
Pcia. BS. AS.

se logra una aceptable cobertura de los niños nacidos en el sector público, pero los nacidos en el sector privado gozan menos de este beneficio"[29].

CONCLUSION

La historia del doctor Robert Guthrie hoy cumple 60 años. Han pasado tan solo seis décadas, y los avances desde aquel día son incontables. Gracias al esfuerzo realizado en su momento por el doctor; y gracias al continuo compromiso y trabajo conjunto de médicos, enfermeras y bioquímicos de hoy en día, miles de niños anualmente, logran ser detectados y tratados precozmente. Para crecer sana una sociedad, necesita que sus niños crezcan sanos. Por eso es importante procurar que se cumplan los programas de pesquisa neonatal.

En Argentina, rápidamente intentaron imitarse todos esos desarrollos realizados en Estados Unidos. Gracias a ello hoy se hace el diagnóstico de siete de las tantas patologías que podrían detectarse.

Siguiendo el ejemplo de todos aquellos que permitieron que estemos como estamos hoy en el tema, aún queda mucho esfuerzo por realizar para lograr una mejor y mayor cobertura tanto en el área pública como la privada, poniendo en práctica en su plenitud un principio básico y fundamental de la Salud Pública como es la prevención.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chiesa AE, Papendieck P, Vieites A, Braslavsky D. Hipotiroidismo congénito. Separata 2019;27(2):22-3.
2. Borrajo GJC, Mazziotta D. Programa de detección neonatal de errores innatos del metabolismo Parte 3. En: Colombo M, Cornejo EV, Raimann B. Errores innatos en el metabolismo del niño. Santiago, Chile: Universitaria; 2017. pp. 377-402.
3. Koch J. Robert Guthrie--the PKU story: crusade against mental retardation. Pasadena, Calif, Hope Pub. House; 1997.
4. Gonzalez J, Willis MS. Robert Guthrie, MD, PhD: Clinical Chemistry/Microbiology. Lab Med 2009;40(12):748-9.
5. Gutlirie R. Programa de detección neonatal de errores innatos del metabolismo Parte 1. En: Colombo CM, Cornejo EV, Raimann BE. Errores innatos en el metabolismo del niño. Santiago, Chile: Universitaria; 2017. pp. 357-64.
6. Allen RJ. The Detection and Diagnosis of Phenylketonuria. Am J Public Health 1960;50(11):1662-6.
7. Bhattacharya K, Wotton T, Wiley V. The evolution of blood-spot newborn screening. Transl Pediatr 2014;3(2):63-70.
8. United States Children's Bureau, Kreuger, Gladys M. Phenylketonuria: a selected bibliography; 1964.
9. Guthrie R, Whitney S. Phenylketonuria detection in the newborn infant as a routine hospital procedure: a trial of a phenylalanine screening method in 400,000 infants. Rev Washington Children's Bureau. 1965.
10. Fundación de Endocrinología Infantil. 50 años de la fundación de FEI. 2010 [CD – ROM]. Argentina.
11. Quiénes Somos – FEI. 2020. Extraído de https://fei.org.ar/quienes-somos/; (consultado el 22 de febrero de 2020).
12. Gruñeiro de Papendieck L, Iorcansky S, Rivarola MA, et al. Detección temprana de hipotiroidismo congénito en una población de recién nacidos de riesgo. Arch Argent Pediatr 1985;83(2):77-83.
13. Gruñeiro de Papendieck L, Chiesa A, Prieto L, et al. Fundación de Endocrinología Infantil. Prevención de la discapacidad mental y física que originan enfermedades genéticas y metabólicas inaparentes al nacimiento: experiencia Argentina. premio Reina Sofía 1998, de Investigación sobre Prevención de las Deficiencias; 1998, (1) Madrid: Real Patronato de Prevención y de Atención a Personas con Minusvalía.
14. Secretaría ejecutiva del Real Patronato. Memoria del Real Patronato (1976-2001). 2001.
15. Raimann BE, Cornejo EV. Errores innatos del metabolismo de los hidratos de carbono. En: Colombo CM, Cornejo EV, Raimann BE. Errores innatos en el metabolismo del niño. Santiago, Chile: Universitaria; 2017. pp. 133-4.
16. Giardrosich RV. Errores innatos del metabolismo por sistema. En: Colombo CM, Cornejo EV, Raimann BE. Errores innatos en el metabolismo del niño. Santiago, Chile: Universitaria; 2017. pp. 511-5.
17. Cobos N, Gartner S. Cribado neonatal para la fibrosis quística. An Pediatr (Barc) 2009;71:481-2.
18. Programa de pesquisa neonatal – FEI. 2020. Extraído de https://fei.org.ar/programa-de-pesquisa-neonatal/
19. Ley N° 23.413 http://servicios.infoleg.gob.ar/infolegInternet/anexos/20000-24999/22294/norma.htm (consultado el 14 de febrero de 2020).
20. Ley N° 23874 https://www.argentina.gob.ar/normativa/nacional/ley-23874-274/texto (consultado el 14 de febrero de 2020).
21. Ley N° 24438 http://servicios.infoleg.gob.ar/infolegInternet/anexos/0-4999/811/norma.htm (consultado el 14 de febrero de 2020).
22. Ministerio de Salud. Programa Nacional de Fortalecimiento de la Detección Precoz de Enfermedades Congénitas. 2011. Extraído de http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000000068cnt-p01-manual-de-procedimiento.pdf (consultado el 14 de febrero de 2020).
23. Secretary of the Department of Health and Human Services. RecommendedUniformScreening Panel. 2020. Extraído de: https://www.hrsa.gov/advisory-committees/heritable-disorders/rusp/index.html (consultado el 27 de febrero de 2020).
24. Couce ML, Pico ML, Martinón-Torres F, Castiñeiras DE, Alonso-Fernández JR, Fraga JM. Deficiencia de biotinidasa: Importancia de su diagnóstico neonatal y tratamiento precoz. An Esp Pediatr 1999;50:504-6.
25. Vishnopolska SA, Turjanski AG, Herrera Piñero M, et al. Genetics and genomic medicine in Argentina. Mol Genet Genomic Med 2018;7:1-11.
26. Raimann BE, Cornejo EV. Errores innatos del metabolismo de los hidratos de carbono. En: Colombo CM, Cornejo EV, Raimann BE. Errores innatos en el metabolismo del niño. Santiago, Chile: Universitaria; 2017. pp. 65-119.
27. Repetto LMG. Errores innatos del metabolismo por sistema. En: Colombo CM, Cornejo EV, Raimann BE. Errores innatos en el metabolismo del niño. Santiago, Chile: Universitaria; 2017. pp. 558-9.
28. Ley N 26.279 http://servicios.infoleg.gob.ar/infolegInternet/anexos/130000-134999/131902/norma.htm (consultado el 23 de febrero de 2020).
29. Rossato N. Pesquisa neonatal obligatoria. Reflexiones. Arch Argent Pediatr 2009;107(3):193-4.