



**GOBERNACIÓN
VALLE DEL CAUCA**



ASOCLINIC
Inmunología LTDA



ENFERMEDADES HUÉRFANA - ESTUDIO DE LA PREVALENCIA DE LOS ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO (EIM) POR ESPECTROMETRÍA DE MASAS EN TÁNDEM EN EL VALLE DEL CAUCA

Investigador Principal
Myriam Arévalo Ramírez, Ph.D.

Fase
Factibilidad
2017 - 2019

1. ENTIDADES PROPONENTES Y ASOCIADAS

Entidades proponentes:	Centro Internacional de Vacunas (CIV) Asoclinic Ltda Fundación Instituto de Salud del Pacífico (INSALPA)
Entidades asociadas:	Gobernación del Valle del Cauca Hospital Universitario del Valle, Cali Hospital Distrital de Buenaventura, Buenaventura Hospital Raúl Orejuela Bueno, Palmira Fundación Hospital San José, Buga
Duración del Proyecto:	2 años
Sistema General de Regalías:	\$ 3.858.353.925
Contrapartida CIV:	\$ 858.234.35
Total Proyecto:	\$4.716.588.280

2. DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA EN EL PAIS

Estos **EIM** hacen parte del grupo de **enfermedades huérfanas**, olvidadas o raras. Bioquímicas heredadas.

- Prevalencias de 1:1000 a 1:5000 nacidos vivos.
- Son graves, manifestaciones dolorosas, degenerativas, crónicas **y causan incapacidad física, retraso mental y muerte.**
- Pocos equipos médicos afrontando el problema a escala nacional.
- Falta de disponibilidad de herramientas analíticas para discriminarlas.
- Alto costo social. **El Dpto asumió en el 2015 entre 4-80 millones/paciente/mes enfermedades relacionadas sin confirmar.**

En Colombia se encuentran reportados 13.238 registros en el 2013 por clínica o confirmadas en el extranjero.

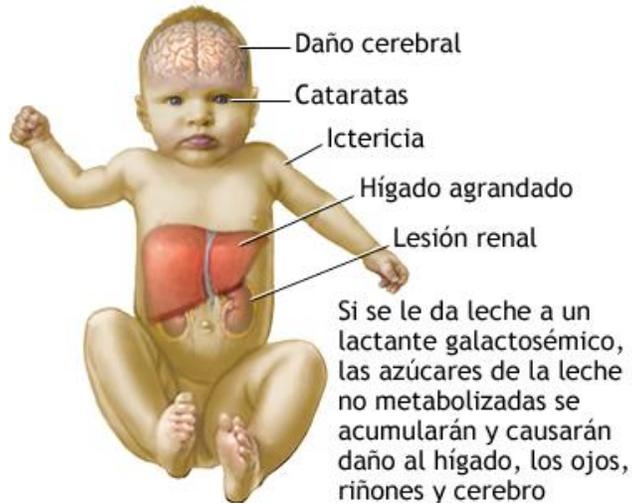
Ley 1392 de 2010: *“Se reconocen las enfermedades huérfanas como de especial interés y se adoptan normas tendientes a garantizar la protección social por parte del Estado colombiano a la población que la padece y sus cuidadores”*

Estadísticas de nacimientos y mortalidad en el Valle del Cauca (DANE 2013)

Número de nacimientos totales a nivel nacional	648,525
Número de nacimientos en el Valle del Cauca	53,951
Nacimientos por municipios	
Cali	34,830
Buenaventura	4,461
Tuluá	3,797
Palmira	3,786
Buga	2,078
Cartago	1,552
Mortalidad en el Valle del Cauca	
Menos de 1 hora	39
De 1 a 23 horas	79
De 1 a 6 días	131
De 7 a 27 días	92
De 28 a 29 días	6
De 1 a 5 meses	108
De 6 a 11 meses	52

3. PROBLEMA Y ALTERNATIVA DE SOLUCIÓN

Tamizaje neonatal actual:



- Realiza solo unas pocas enfermedades metabólicas (ej hipotiroidismo, fenilcetonurias).
- Dx solo por clínica y pruebas básicas de laboratorio no confirmatoria.
- Utiliza métodos confirmatorios costos (>\$400.000)
- Poco sensibles y específicos (confunden con otras)
- Tamizaje Ampliado por masas demorado hasta un mes y costoso (>\$600.000 envío al extranjero)

Tamizaje Neonatal Expandido por masas:

- Detección múltiple y rápido de cerca de 40 EIM con una gota de sangre en 1 día de proceso.
- Altamente específicas y sensibles.
- Ayuda a un diagnóstico temprano e intervención oportuna prevenir retraso mental y muerte.
- Bajo costo (> volumen \$50.000).

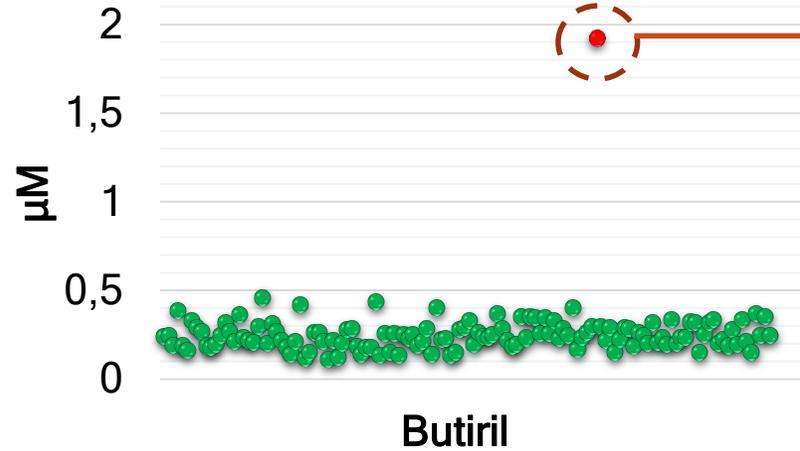
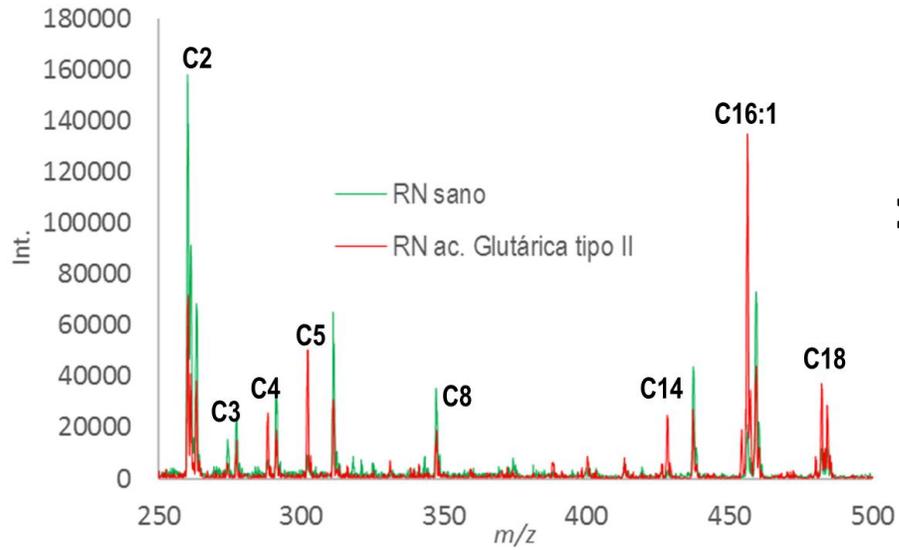
3. ALTERNATIVA DE SOLUCIÓN



TAMIZAJE NEONATAL AMPLIADO - EIM

- ❖ **Infraestructura:** espectrómetro de masas en tándem 3200 Q Trap (AB Sciex)-cromatógrafo líquido HPLC (Shimadzu)

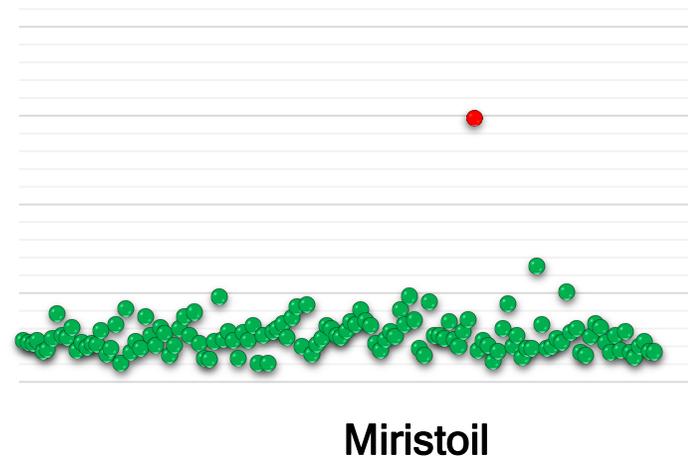
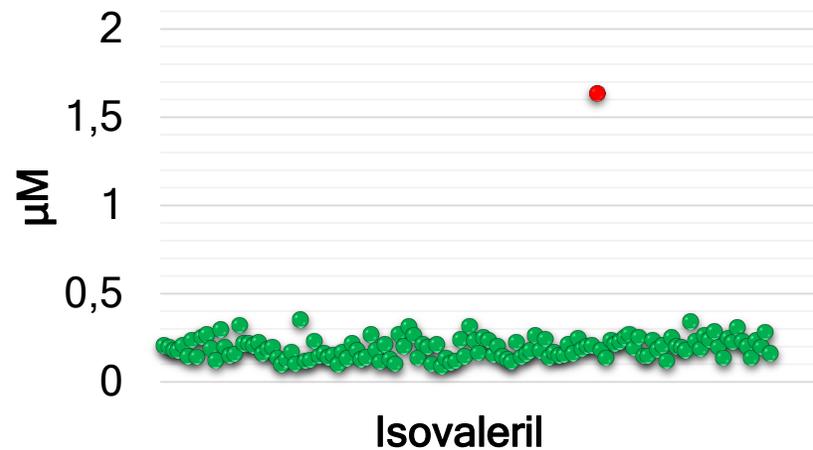
COMPETENCIA E IDONEIDAD : ESTUDIO PILOTO



Alteración de metabolitos respecto a población normal: Paciente con Acidemia glutárica tipo II.

El CIV ha detectado en la población con sospecha del Valle del Cauca:

- **2 Acidemias propiónicas**
- **1 Acidemia metilmalónica**
- **1 Acidemia Glutárica tipo II**



4. OBJETIVO DEL PROYECTO

Objetivo general:

Investigar la prevalencia de los EIM dependientes de aminoácidos, acilcarnitinas y galactosa-1-fosfato por espectrometría de masas en tándem en RN y lactantes menores del Valle del Cauca.

Objetivos específicos:

1. Determinar la prevalencia de los EIM en la población de recién nacidos del Valle del Cauca.
2. Determinar los perfiles metabólicos de aminoácidos, acilcarnitinas y galactosa-1-fosfato en una población con sospecha de EIM en el Valle del Cauca.
3. Desarrollar un algoritmo computacional que permita integrar la información de los marcadores producidos por el MS/MS para el diagnóstico de EIM.
4. Conformar un equipo de trabajo multidisciplinario para el estudio de los EIM y otras Enfermedades Huérfanas.

5. IMPACTO Y POBLACIÓN BENEFICIARIA

Impacto: Niños recién nacidos, lactantes en riesgo y sus familias

Beneficios directos: (subregión)

Cuatro municipios: Santiago de Cali (Sur), Buenaventura (Occ), Palmira (Sur) y Buga (Centro)

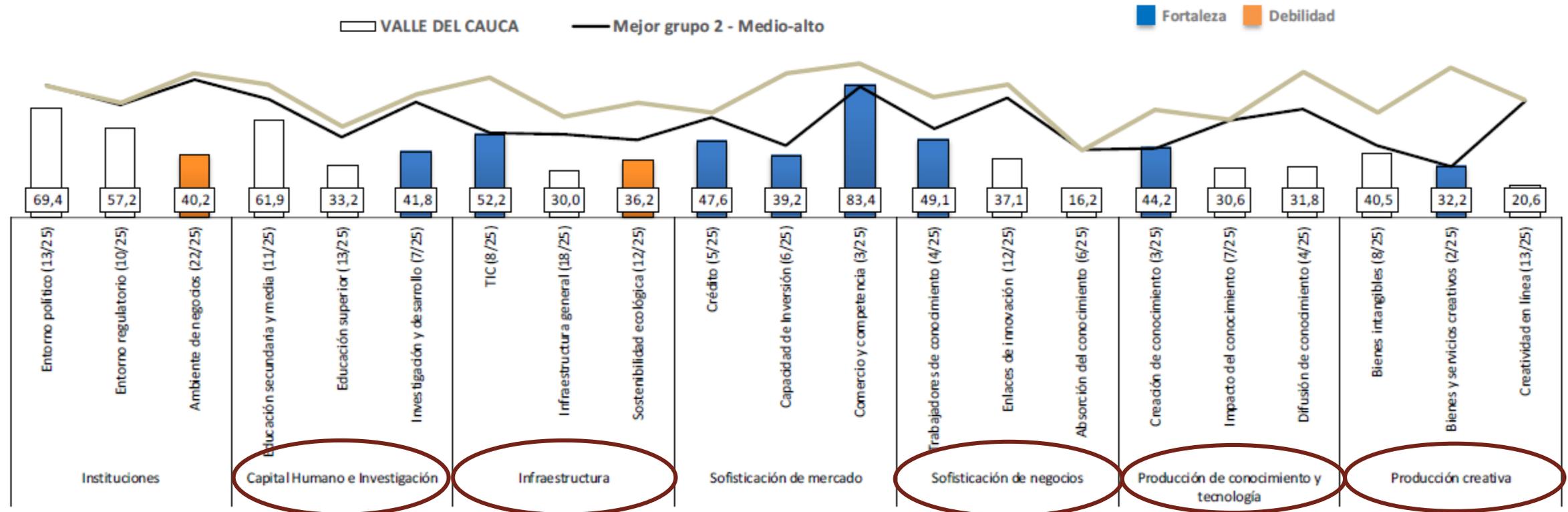
Fortalecimiento regional en el diagnóstico de errores Innatos del metabolismo

- Dimensionar la magnitud de un problema de salud que necesita promoción, prevención, diagnóstico y tratamiento.
- Crear un programa piloto regional para el TNA en el Valle del Cauca con futura extensión al resto del país
- Crear alianzas estratégicas con los hospitales importantes del dpto.
- Fortalecer el vínculo entre la investigación y la clínica (Hospitales y CIV)

6. IMPACTO PARA EL DEPARTAMENTO

Índice Departamental de Innovación para Colombia (IDIC), 2015 Versión – Valle del Cauca

RESULTADOS POR SUBPILAR EN RELACIÓN AL GRUPO REFERENCIA Y MEJOR NACIONAL



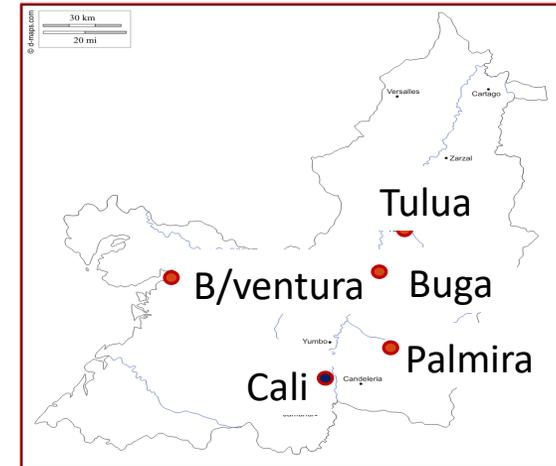
Sofisticación de negocios : 5.2 Enlaces de innovación

SOFN-521 Colaboración en investigación entre empresas y otras organizaciones de conocimiento

7. METODOLOGÍA

DISEÑO DEL ESTUDIO: Estudio Epidemiológico Observacional/Descriptivo

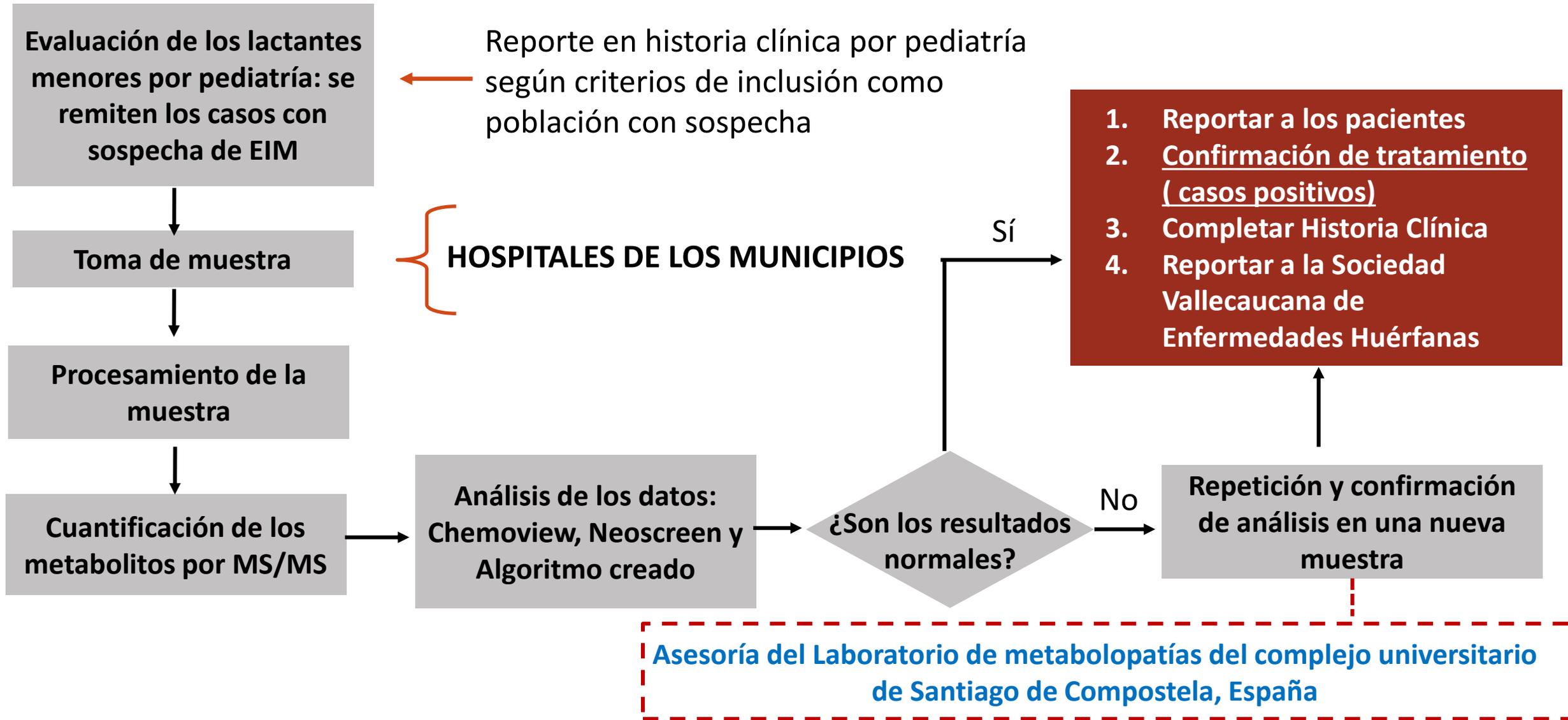
- ❖ Niños Recién nacidos (n= 30.000)
- ❖ Lactantes menores con sospecha (n= 1.500)
- ❖ Familiares (n= 31.500)



Objetivo # 1: Determinar la prevalencia de los EIM en ~30.000 RN del Valle C.



Objetivo # 2: Determinar los perfiles metabólicos de AA, AC y Gal-1-P en 1.500 lactantes menores con sospecha de EIM.

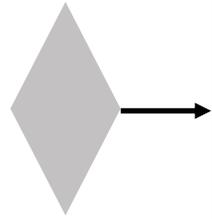


Objetivo # 2: Determinar los perfiles metabólicos de AA, AC y Gal-1-P en 1.500 lactantes menores con sospecha de EIM en el Valle del Cauca.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN POBLACIÓN CON SOSPECHA DE EIM

Asfixia perinatal sin causa evidente	Vómito persistente o dificultad en la alimentación
Encefalopatía, microcefalia, macrocefalia	Hepatomegalia
SDR severo sin causa evidente	Dimorfismo, anomalía congénita, olor raro
Sepsis que no responde al tratamiento antibiótico o con hemocultivo negativo	Antecedente de Hidrops recurrente
Hiperbilirrubinemia indirecta, conjugada o disfunción hepática	Antecedentes familiares
Falla cardíaca, hipoglicemia persistente o recurrente	antecedente materno de hígado graso agudo de la gestación
Acidosis metabólica severa	antecedente de cuadro similar en hermanos
Anion gap aumentado	muerte súbita en un lactante
Lactato persistentemente aumentado	muerte del neonato sin diagnóstico o historia familiar de abortos
Cetosis o Hiperamonemia	mortinatos o muerte neonatal

Objetivo # 3: Desarrollar un algoritmo computacional para integrar la información de los marcadores producidos por el MS/MS para el diagnóstico de EIM.



Integración y análisis resultados

Año 1-2: 19 meses

Desarrollar algoritmo computacional

1. Carga de datos

2. Procesamiento

3. Presentación

4. Seguridad

MODULOS

Integración de ~17.280 datos/día, clasificando para cada enfermedad los metabolitos importantes

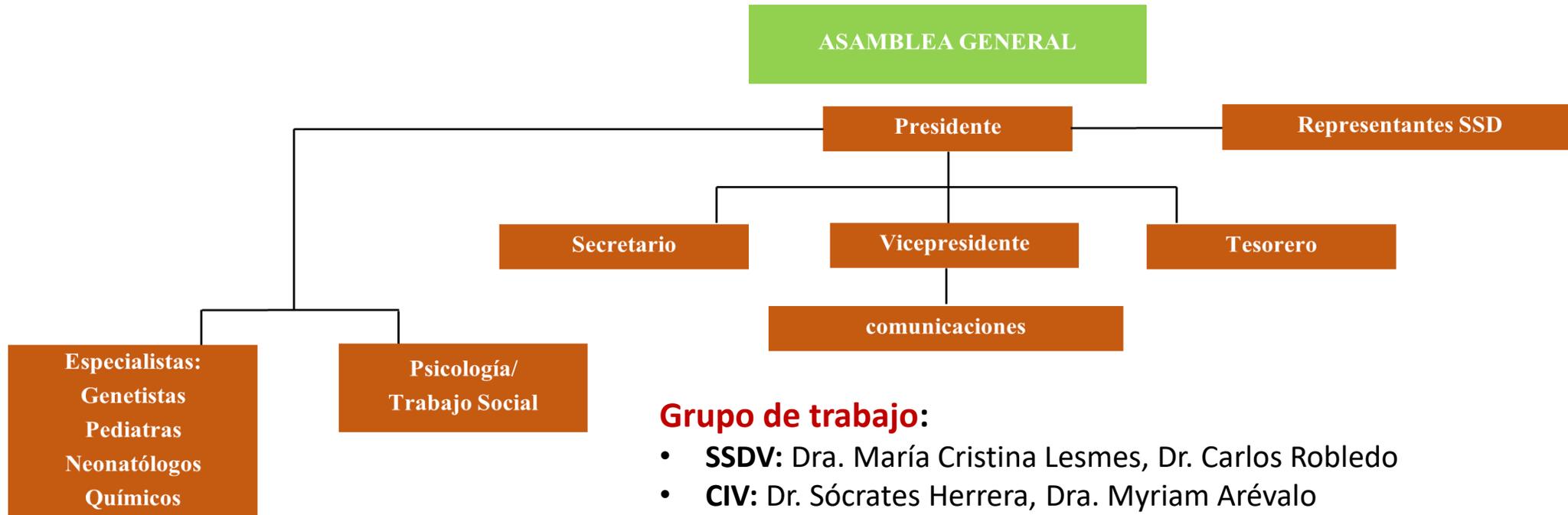
Scan Name	Typ
Ala	AA
Ala D4	AA
Ala MRM	AA
Arg	AA

Scan Name	Type	Last Updated	Experiment Details
Ala	AA	4/21/2015 10:52:46 AJ	Experiment Type: NL Molecular Ion Mass: 146.1 Experiment Id or Q3 Mass: 102

Marker	Value
Carnitina Libre	45.30
Acetil carnitina	27.82
Propionil	2.56
Butiril	0.28
3OH-Butiril	0.43
Tigil	0.09
Isovaleril	0.17
3OH-Isovaleril	0.26
Octanil	0.16
Malonil	0.32
C10:2	0.16
Decanil	0.16
Decanil	0.32
Metilmalonil	0.27
Glutaril	0.09
Dodecanil	0.38
Dodecanil	0.14
3Me Glutaril	0.14
C14:2	0.14
C14:1	0.43
Mirisitol	0.57
C14-OH	0.14
C16:1	0.31
Palmitol	2.46
C16:1-OH	0.10
C16-OH	0.31
C18:2	0.20
C18:1	1.33
Estearoil	0.72
C18:2-OH	0.10
C18:1-OH	0.00
C18-OH	0.00

Information	ID : 3141
Diagnosis	No diagnosis
Plate	Tamizaje
Date	2015-5-5
Spectrometer	API 3200
Date saved	2015-5-9
Who saved	Only for test
Disease	<input type="checkbox"/> A. Malónica
Disease	<input type="checkbox"/> D. acylCoA D. Cadena Larga

Objetivo # 4: Conformar un equipo de trabajo multidisciplinario para el estudio de los EIM y otras Enfermedades Huérfanas.



Grupo de trabajo:

- **SSDV:** Dra. María Cristina Lesmes, Dr. Carlos Robledo
- **CIV:** Dr. Sócrates Herrera, Dra. Myriam Arévalo
 - Epidemiólogo: Dr. Alberto Alzate
 - Genetista: Dra. Analorena Cifuentes
 - Químicos: Dra. Nora Céspedes, Dr. Carlos A. Echeverry, Dra. Ángela Valencia
- **Instituciones de Salud:** Neuropediatra: Dr. Gustavo Charria, Clínica Imbanaco
 - Pediatras: Dr. Javier Torres, Universidad del Valle
 - Dr. Carlos Jimenez, Hospital Universitario del Valle
 - Dr. Fernando Toro, Hospital San José de Buga
- **Nacionales:** Dra. Yolanda Cifuentes, Universidad Nacional
- **Internacionales:** Dr. Jose Ángel Cocho, Complejo Hospital Universitario de Santiago

9. PRODUCTOS DEL PROYECTO

Generación de conocimiento y/o nuevos desarrollos tecnológicos

Resultados esperados	Indicador	Beneficiario
<ul style="list-style-type: none">Prevalencia de EIM en la población de RN y lactantes menores con sospecha del Valle del Cauca	Informes de investigación (4)	Comunidad científica nacional e internacional
<ul style="list-style-type: none">Algoritmo computacional para la optimización de análisis de resultados	Un (1) algoritmo computacional	Comunidad científica nacional

Fortalecimiento de la comunidad científica

Resultados esperados	Indicador	Beneficiario
<ul style="list-style-type: none">Vinculación de estudiantes de postgrado	Dos (2) estudiantes de maestría	Comunidad científica nacional

9. PRODUCTOS DEL PROYECTO

Apropiación social del conocimiento

Resultados esperados	Meta	Beneficiario
<ul style="list-style-type: none">• Ponencias en congresos	Tres (3) ponencias nacionales o internacionales	Comunidad científica nacional e internacional, autoridades de salud y población en general
<ul style="list-style-type: none">• Artículos científicos en revistas indexadas	Dos (2) publicaciones en revistas nacionales o internacionales	
<ul style="list-style-type: none">• Capacitaciones realizadas	15 capacitaciones a estudiantes de postgrado	
<ul style="list-style-type: none">• Informes presentados	Cuatro (4) informes	

10. ANEXO: DISCRIMINACIÓN PRESUPUESTAL

RUBRO	Obj 1	Obj 2	Obj 3	Obj 4	Total
1 Talento Humano	\$ 946.715.184	\$ 62.437.066	\$ 57.480.000	\$ 67.900.000	\$ 1.134.532.250
2 Equipos y software	\$ 1.603.170.610	\$ 179.602.886	0	0	\$ 1.782.773.496
3 Capacitación				\$ 727.375	\$ 727.375
4 Servicios Tecnológicos	\$ 381.551.872	\$ 19.077.594	\$ 40.562.764	\$ 7.661.115	\$ 448.853.345
5 Materiales	\$ 571.933.853	\$ 70.803.084	0	\$ 4.096.837	\$ 646.833.774
6 Protección y divulgación	\$ 6.250.000	\$ 6.250.000	0	0	\$ 12.500.000
7 Transporte (gastos de viaje)	\$ 119.242.266	\$ 6.398.190	0	\$ 17.724.000	\$ 143.364.456
8 Administrativos	\$138.583.842	\$ 69.291.930	\$ 69.291.924	\$ 89.835.888	\$ 367.003.584
9 Interventoría	\$ 45.000.000	\$ 45.000.000	\$ 45.000.000	\$ 45.000.000	\$ 180.000.000
TOTAL	\$ 3.812.447.627	\$ 458.860.750	\$ 212.334.688	\$ 232.217.840	\$ 4.716.588.280

GRACIAS!