



*Better health through
laboratory medicine.*

CÁPSULAS EN MEDICINA DE LABORATORIO

Tamizaje Neonatal

Shannon Haymond, PhD, DABCC
Children's Hospital of Chicago

DOI: 10.15428/CCTC.2011.176933

Tamizaje Neonatal: Antecedentes

- Meta: Detección pre-sintomática de neonatos con condiciones congénitas que puedan ser tratados lo más temprano posible para prevenir o aminorar las consecuencias de la enfermedad a largo plazo.
- Su desarrollo se inicia en 1960s con Robert Guthrie al medir la fenilcetonuria (PKU)
- La metodología de espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS) revolucionó a final de los 1990s al permitir la detección de muchos errores innatos del metabolismo y que éstos pudieran ser incluidos con un mínimo esfuerzo adicional o costo.

Tamizaje Neonatal: Un Programa de Salud Pública

- Tamizaje de más de 4 millones de bebés en los EEUU tan solo cada año.
- El Tamizaje Neonatal es un programa de salud pública altamente exitoso.
 - Tamizaje
 - Seguimiento
 - Pruebas de diagnóstico
 - Manejo de la enfermedad
 - Evaluación del programa y aseguramiento de la calidad



Regulación

- La detección del recién nacido en los EE.UU. es una iniciativa del Departamento de Salud del Estado
- Los perfiles, protocolos y estrategias de financiamiento están regulados por la ley estatal y existen variaciones de estado a estado
- 2006: ACMG emitió un informe¹ en el que se describía un sistema de revisión y recomendaciones de los trastornos que deberían examinarse en todos los recién nacidos –indicando 29 'fundamentales' + 25 trastornos secundarios
- El Comité Asesor del Secretario sobre Trastornos Hereditarios y Enfermedades Genéticas en Recién Nacidos y Niños (SACHDNC) solicitó este informe.
- AAP y March of Dimes respaldaron el informe
- En Junio de 2010: 99% de los bebés en EE. UU. se examinaron para detectar los 29 trastornos 'fundamentales'



Clase de Alteraciones del 'Panel Uniforme'

- **Alteraciones Metabólicas**
 - Alteraciones de Aminoácidos
 - Alteraciones de Ácidos-
Orgánicos
 - Alteraciones de Oxidación de
Ácidos Grasos
 - Hemoglobinopatias/
Talasemias**
- **Alteraciones Endócrinas**
 - Enfermedad Congénita del
Corazón
- **Otras**
 - Deficiencias Enzimáticas
 - Fibrosis Quística
 - Pérdida auditiva
 - Inmunodeficiencia Severa
Combinada



Pruebas consideradas para el perfil

- Wilson y Jungner: criterio para inclusión²
 - Que la prueba adecuada esté disponible**
 - La afección debe ser un problema de salud importante y el diagnóstico precoz debe beneficiar al bebé
 - La historia natural de la afección se entiende bien y hay una etapa precoz o sintomática temprana reconocible
 - El tratamiento aceptado está disponible, así como para la confirmación, el asesoramiento y el tratamiento
 - Los costos de detección, confirmación y tratamiento deben equilibrarse contra los costos generales de no hacer el tamizaje



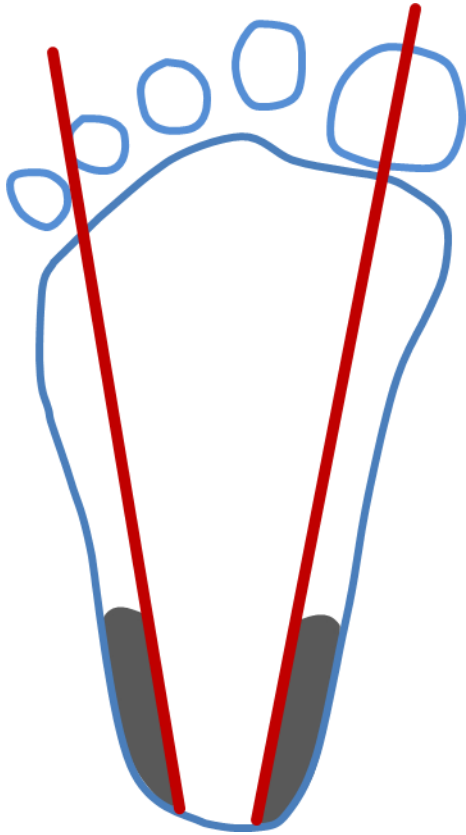
¿Qué es una prueba adecuada?

- Métodos disponibles (el tamizaje y la confirmación son independientes)
- Accesible a la prueba de mancha de sangre seca en el papel filtro
- Automatización
- Bajo costo
- Múltiples analitos detectados por el método de prueba
- Otros analitos secundarios detectados por el método de prueba
- Prueba realizada en plataforma multiplex
 - LC-MS/MS o HPLC
 - Ensayos basados en inmunocaptura de gotas
 - Microarray

Recolección de la Muestra

- **En todos los recién nacidos se debe recopilar una muestra de sangre en las tarjetas de papel filtro.**
 - Un rechazo debe ser documentado por los padres y es debido a prácticas/creencias religiosas
- **La muestra inicial debe recolectarse durante las primeras 24-48 h de vida**
 - Excepciones requieren recolección de muestras después de 24 horas
 - Transfusiones, transferencias, alta prematura, bebés prematuros o enfermos
 - FDA ahora requiere fecha de caducidad en la tarjeta de papel filtro
- **Método de recolección preferible= en el talón con aplicación directa**
 - CLSI LA4-A5 describe otros métodos de recolección de la muestra
 - Los anticoagulantes EDTA y la heparina deben evitarse pues pueden interferir con algunos métodos utilizados en el tamizaje neonatal.

Recolección de la Muestra



LAST NAME	FIRST NAME	CHART NUMBER	SEX <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> UNK	RACE OF DAD <input type="checkbox"/> White <input type="checkbox"/> Black <input type="checkbox"/> Native Amer <input type="checkbox"/> UNK <input type="checkbox"/> Asian/Pacific Is.	ETHNICITY OF DAD <input type="checkbox"/> Non-Hispanic <input type="checkbox"/> Hispanic <input type="checkbox"/> UNK	INITIAL <input type="checkbox"/> RETEST <input type="checkbox"/> HOME BIRTH
MOTHER'S INFORMATION			FEEDING <input type="checkbox"/> BREAST <input type="checkbox"/> SOY <input type="checkbox"/> TPN <input type="checkbox"/> CARNITINE <input type="checkbox"/> NPO <input type="checkbox"/> OTHER	BIRTH DATE MM/DD/YY	TIME OF BIRTH (MULTIPLY TIME)	Do Not Use If Da Do Not Touch Fill
SSN			TRANSFUSED DATE MM/DD/YY	SPECIMEN DATE OF COLLECTION MM/DD/YY	TIME OF COLLECTION (MULTIPLY TIME)	0262431
LAST NAME			BIRTH WEIGHT (grams)	GESTATIONAL AGE	BIRTH # & ORDER <input type="checkbox"/> SINGLE BIRTH (1,2,3) <input type="checkbox"/> MULTIPLE	01/20/2011 / Ankleborn 228 1001280
FIRST NAME			BABY'S PHYSICIAN NAME & PHONE NUMBER			
DOB			() -			
PHONE () -			() -			
ADDRESS			HOSP SUBMITTER			
CITY			CITY			

La punción del talón realizarse en el área sombreada (gris) en el diagrama

Ejemplo representativo de una tarjeta/solicitud de tamizaje de recién nacido

Reporte de Resultados

- El tamizaje neonatal NO es una prueba diagnóstica!
- La evaluación del recién nacido a través del tamizaje neonatal NO es exhaustiva!
 - Los trastornos detectados por el tamizaje neonatal representan sólo una pequeña fracción de todos los errores innatos del metabolismo
 - Las pruebas y los rangos de corte varían de un estado a otro y se actualizan con el tiempo
 - Resultados Normales
- Resultados Anormales
- Resultados de muestras no satisfactorias
 - Se realizan las pruebas y se informan los resultados con una nota de que la muestra fue insatisfactoria
 - Se requiere repetir la recolección



Reporte de Resultados Anormales

- Presuntivos (definitivos) positivos
 - Alta probabilidad de que el bebé tenga un trastorno
 - Recomendar ir a un especialista médico adecuado para asesoramiento y repetir la prueba y/o pruebas de diagnóstico confirmatorias
 - Comunicado a los proveedores inmediatamente
 - Límite Sospechoso (posible) anormal
 - El tamizaje neonatal fue ligeramente anormal, el bebé necesita evaluación médica y repetir las pruebas
 - Repetir/confirmar resultados anormales es una situación de urgencia
 - Las terapias son eficaces si se implementan tan pronto como sea posible
 - La ansiedad de los padres es alta



Segundo Nivel de Prueba

- Se realiza cuando el tamizaje inicial de enfermedades específicas es positivo
- Alta tasa de falsos positivos
- Tiempo de respuesta rápido requerido por la gravedad de la condición
- Reduce la necesidad de agendar el repetir las pruebas y la ansiedad para la familia
- Ejemplos comúnmente utilizados:
 - Tirosinemia Tipo I: medir la succiniacetona si la Tir está elevada
 - Acidemia propiónica o acidemia metilmalónica: medir el metilcitrato o homocisteína si C3 está elevado
 - MSUD: separar y medir la alo-isoleucina y OH-prolina por LC-MS/MS
 - CAH: medir 17-OHP y/o perfiles de esteroides por LC-MS/MS
 - Galactosemia: medir Gal-1-P si la actividad enzimática de GALT es baja



Trastornos del ciclo de aminoácidos/urea

- Trastornos autosómicos recesivos del metabolismo de aminoácidos o proteínas asociados con un defecto enzimático específico que causa acumulación de aminoácidos neurotóxicos y metabolitos o amoníaco
- Detectado por la cuantificación LC-MS/MS de aminoácidos o metabolitos con interpretación de patrones específicos de la enfermedad
 - Recomendar el análisis del perfil completo de LC-MS/MS con un informe de cualquier resultado clínicamente significativo
 - Más común es la fenilcetonuria (PKU) – la incidencia es de 1:10.000 nacimientos
 - Deficiencia de fenilalanina hidroxilasa (más común)
 - Detectado como aumento de fenilalanina y fenilalanina/tirosina por LC-MS/MS
 - Los resultados pueden verse afectados por el estado de alimentación y el tipo de dieta



Trastornos del ciclo de aminoácidos/urea

Trastorno	Incidencia de la Población en general ³	Analito Medido
Fenilcetonuria (PKU)	1:10,000	Fenilalanina
Tirosinemia (TYRI)	>1:500,000	Tirosina
Enfermedad de la orina de jarabe de maple (MSUD)	1:250,000	(Iso) leucina y Valina
Homocistinuria (HCY)	1:500,000	Metionina
Citrulinemia (CIT) o acidemia argninosuccinica (ASA)	1:200,000 Raro	Citrulina



Trastornos de Ácidos Orgánicos

- Trastornos metabólicos hereditarios autosómicos recesivos asociados con un defecto enzimático específico en la vía metabólica de ácidos orgánicos, causando acumulación de ácidos orgánicos en la sangre y/o la orina
- Detectado por la cuantificación LC-MS/MS de acilcarnitinas con interpretación de perfiles específicos de la enfermedad
 - Recomendar el análisis del perfil completo de LC-MS/MS con un informe de cualquier resultado clínicamente significativo
 - Riesgo significativo de muerte asociado con la acumulación de ácidos orgánicos
 - Los resultados pueden verse afectados por el estado de alimentación y el tipo de dieta

Trastornos de Ácidos Orgánicos

Trastorno	Incidencia de la Población en general ³	Analito Medido
Acidemia Isovalérica (IVA)	1:50,000	C5
Acidemia metilmalónica -metilmalonila-CoA mutasa (MUT)	1:100,000	C3, C4DC
Acidemia metilmalónica - trastornos de la cobalamina (Cbl A,B)	Raro	C3, C4DC
Deficiencia de 3-metilcrotonilo CoA carboxilasa (3MCC)	1:50,000	C5-OH
Acidemia Glutárica, tipo 1 (GAI)	1:110,000	C5DC
Aciduria 3-hidroxi-3-metilglutarica (HMG)	Raro	C6DC, C5-OH
Deficiencia de Holocarboxilasa sintasa (MCD)	Raro	C5-OH, C3
Acidemia Propiónica (PROP)	1:300,000	C3
Deficiencia de β -Cetotiolasa (BKT)	Raro	C5:1, C5-OH



Trastornos de la Oxidación de Ácidos Grasos

- Trastornos metabólicos hereditarios autosómicos recesivos asociados con un defecto enzimático específico en la vía metabólica del ácido graso, que afectan la utilización de grasas dietéticas o almacenadas
- Detectado por la cuantificación LC-MS/MS de acilcarnitinas con interpretación de perfiles específicos de la enfermedad
 - Recomendar el análisis del perfil completo de LC-MS/MS con un informe de cualquier resultado clínicamente significativo
- Riesgo significativo de muerte asociado con episodios de enfermedad o ayuno, ya que el cuerpo es incapaz de utilizar adecuadamente los ácidos grasos para la energía, lo que resulta en hipoglucemia
- Los resultados pueden verse afectados por el estado y el tipo de alimentación



Trastornos de la Oxidación de Ácidos

Trastorno	Incidencia de la Población en general ³	Analito Medido
Deficiencia de acil CoA deshidrogenasa de cadena media (MCAD)	1:20,000	C8, C10, C10:1, C6
Deficiencia de acil CoA deshidrogenasa de cadena larga (LCHAD) y deficiencia de proteína trifuncional (TFP)	Raro	C16, C16-OH, C16:1-OH, C18, C18-OH, C18:1-OH
Deficiencia de cadena muy larga de acil CoA deshidrogenasa (VLCAD)	Raro	C14:1, C14, C16, C16:1, C12
Defecto de absorción de carnitina (CUD)	1:180,000	Disminución de carnitina libre C0



Hemoglobinopatias/Talasemias

- Trastornos autosómicos recesivos que afectan la producción de hemoglobina adulta normal
 - HbS, HbC, etc: mutación de los genes de globina = variante de hemoglobina
 - Talasemia: deleción de genes de globina - hemoglobina normal producida a niveles disminuidos
- Panel Core incluye HbSS, HbSC y HbS/beta-tal
- HbSS afecta a 1:375 Africano-Americanos; HbS afecta 1:10 a los rasgos de los Africano-Americanos
- Tipos de hemoglobinas presentes (o ausentes) detectadas por HPLC o enfoque isoeléctrico
- Resultados afectados por transfusiones y prematuridad extrema

Hiperplasia Suprarenal Congénita

- Trastorno autosómico recesivo de la síntesis de hormonas esteroides (~1:20,000 nacimientos)
- 90% CAH casos debido a la deficiencia de 21-hidroxilasa
- La detección y el tratamiento tempranos son necesarios para prevenir la crisis suprarenal, la deshidratación y la muerte súbita en formas graves de CAH con pérdida de sal
- Detectado como progesterona elevada 17-OH (17-OHP)
- Falsos positivos
 - Pre-maturo, bajo peso al nacer, estrés fisiológico elevada 17-OHP
 - Aumento de 17-OHP en las primeras 24h de vida
- Falsos negativos
 - Tratamiento con glucocorticoides (cortisona, dexametasona) antes de la recolección

Hipotiroidismo Congénito

- Incapacidad de la glándula tiroides para producir tiroxina (T4)
 - Problema de la glándula tiroidea más común
- La detección y el tratamiento tempranos son necesarios para prevenir el retraso mental
- Incidencia de 1:2,000 nacimientos
- Los programas miden T4 (baja) y/o TSH (elevada)
- Falsos positivos
 - La recolección antes de 24 h para TSH se presenta dentro de las primeras h del nacimiento y disminuye a valores normales en 72 h
 - Prematuros
- Falsos negativos
 - Enfermo crítico y/o prematuro
 - Pos transfusión



Deficiencia de Biotinidasa

- Trastorno autosómico recesivo del reciclaje y procesamiento de biotina (Vit B6) que conduce a múltiples deficiencias de carboxilasa
- La detección temprana y el tratamiento con suplementos de biotina son necesarios para prevenir daños neurológicos permanentes
- La incidencia es 1:80,000 para deficiencia completa y 1:40,000 para la deficiencia parcial
- Detectado como disminución o ausencia de actividad enzimática de biotinidasa por análisis colorimétrico
- Falsos positivos
 - La exposición de los especímenes al calor excesivo y/o a la presentación tardía puede causar falsos positivos debido a la degradación de la actividad enzimática
 - Prematuros
- El impacto de las transfusiones es desconocido

Galactosemia

- Trastorno autosómico recesivo del metabolismo de la galactosa (1:40.000 nacimientos)
 - Incapaz de convertir la galactosa (a través de la lactosa dietética) en glucosa
 - La deficiencia más común de GALT (galactosa-1-fosfato uridiltransferasa)
 - GALK (galactocinasa) deficiencia
 - Deficiencia de GALE (uridina difosfato galactosa-4-epimerasa)
- Los programas pueden medir la actividad total de la galactosa, la galactosa-1-fosfato y/o la enzima GALT
- Los resultados pueden verse afectados por el estado de alimentación, la dieta y la transfusión (enzima)
- Falsos negativos posiblemente debido a la degradación de las enzimas



Fibrosis Quística

- Trastorno autosómico recesivo que resulta en la producción de una forma defectuosa de proteína CFTR que impide el intercambio iónico adecuado a través de las membranas epiteliales
- La incidencia varía según la raza y la etnia
 - 1:3,200 Caucásico
 - 1:9,000 Hispánico
 - 1:15,000 Africano-Americano
 - 1:30,000 Asiático
- Delta F508 (gen CFTR) es la mutación causante de enfermedades más común
- Detectado como tripsinógeno inmunorreactivo elevado (IRT) o por análisis de mutaciones en el ADN
- La recolección en las primeras 24 h aumenta la tasa de falsos positivos



Nuevas Adiciones y Perfiles Expandidos

- SACHDNC revisa periódicamente las solicitudes de adiciones al perfil de tamizaje uniforme recomendado
 - Nueva adición: SCID en mayo de 2010
- Las decisiones para modificar el perfil del tamizaje estatal del recién nacido esta regulado por muchos factores
 - Muchos estados ofrecen otros trastornos más de los incluidos como los básicos y secundarios recomendados por la ACMG/SACHDNC
 - Enfermedades de almacenamiento lisosomal (Pompe, Krabbe, Fabry, Gaucher, Niemann-Pick)
 - Mucopolisacaridosas (Hurler and Hunter)
 - Variantes de Hemoglobina (HbE, HbD, HbG, etc) y alfa talasemia (HbH)
- Los datos de esta prueba pueden utilizarse para cerrar los vacíos identificados por la revisión de SACHDNC de los datos disponibles

Inmunodeficiencia Combinada Severa

- SCID fue aprobado en Mayo 2010
- Terapia demostrada
 - Trasplante de Médula Ósea
- Método recomendado
 - Ensayo de círculos de escisión del receptor de células T basados en PCR (TREC)
 - Los TLC están ausentes o disminuidos en el SCID
- Antecedentes de trastorno de atención (en realidad un grupo de 7 trastornos)
 - IL-7Ra, CD45, JAK3, RAG1, RAG2, Artemis, XL-SCID
- El primer estudio piloto fue el estado de WI, ahora también en CA

Puntos para recordar

- El Tamizaje Neonatal es un exitoso programa de salud pública
- LC-MS/MS es actualmente la metodología "dominante" y revolucionó el campo desde finales de la década de 1990
- Los resultados del tamizaje neonatal no son completos y no son diagnósticos
- ACMG/SACHDNC actualmente recomienda 31 trastornos 'fundamentales', pero muchos estados examinan trastornos adicionales
- Los especímenes se recogen en los primeros 1-2 d de vida en tarjetas de papel filtro
- Numerosos factores pueden afectar a los resultados
 - La recopilación adecuada, el manejo y el envío rápido son importantes
 - Edad gestacional, peso al nacer, transfusión, alimentación y dieta



Referencias

1. Watson, MS, Lloyd-Puryear, MA, Mann, MY, et al. Newborn Screening: Toward a Uniform Screening Panel and System Main Report. *Genetics in Medicine* May 2006; 8(5), Supplement. 12S-53S.
2. Wilson, JM, and Jungner, G. Principles and Practice of Screening for Disease. (Public Health Paper Number 34.) Geneva: World Health Organization, 1968.
3. Incidence data estimated from US newborn screening statistics 2006 through 2008. Accessed on 09/29/11 from <http://nnsis.uthscsa.edu/xreports.aspx?XREPORTID=5>
4. Dietzen, DJ, Rinaldo P, Whitley RJ, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: Follow-Up Testing for Metabolic Disease Identified by Expanded Newborn Screening Using Tandem Mass Spectrometry; Executive Summary *Clinical Chemistry* 2009; 55(9): 1615–1626.

Declaraciones/Conflictos de interés potenciales

Tras la presentación de esta cápsula, el ponente completó el formulario de Química Clínica sobre Declaraciones y/o conflictos de interés potenciales

- **Empleo o Liderazgo:** Ninguno
- **Consultor o Rol Consultivo:** Ninguno
- **Propiedad de acciones:** Ninguno
- **Honorarios:** Ninguno
- **Financiamiento para investigación:** Ninguno
- **Testimonio de Expertos:** Ninguno
- **Patentes:** Ninguno

Gracias por participar en esta Cápsula en Medicina de Laboratorio Clínico del Consejo de Formación en Química Clínica (*Clinical Chemistry Trainee Council*)

Puede encontrar nuestras próximas Cápsulas y más información del Consejo de Formación en:

www.traineecouncil.org

Descargue la aplicación gratuita de *Química Clínica* en iTunes hoy mismo para contenido adicional!

Síguenos en:

