



Clinical Chemistry Trainee Council

Cápsulas en Medicina de Laboratorio

www.traineecouncil.org

Título: Tamizaje Neonatal

Presenta: Shannon Haymond, Ph.D., DABCC

Diapositiva 1: Título de la presentación

Diapositiva 2: Antecedentes

El objetivo del tamizaje neonatal es la detección de afecciones congénitas y hereditarias en recién nacidos que de otro modo pueden parecer normales al nacer. De esta manera pueden ser tratados lo antes posible y prevenir o mejorar las consecuencias de la enfermedad a largo plazo. El concepto de cribado neonatal se remonta a principios de la década de 1960, cuando Robert Guthrie desarrolló un método para detectar fenilcetonuria a partir de una mancha de sangre en papel filtro. A finales de la década de 1990, la espectrometría de masas en tándem revolucionó el campo al permitir la detección de numerosos errores innatos del metabolismo, ya que estos podrían incluirse con un mínimo esfuerzo o costo adicional.

Diapositiva 3: Programa de Salud Pública exitoso

En los Estados Unidos, más de 4 millones de bebés son examinados cada año y el tamizaje neonatal es reconocido como un programa de salud pública altamente exitoso. Como tal, se extiende más allá del aspecto de la detección e incluye la coordinación del seguimiento, las pruebas diagnósticas, el manejo de enfermedades, la evaluación del programa y el aseguramiento de la calidad. Es importante que los médicos y laboratorios conozcan el panel de pruebas que incluye cada estado del país y en particular, estén familiarizados con cualquier problema pre-analítico y reconozcan las limitaciones asociadas con los resultados. El seguimiento adecuado requiere la comunicación oportuna de los resultados y el referido a las pruebas diagnósticas y el manejo clínico. Las pruebas diagnósticas se realizan mediante un método independiente con mayor sensibilidad y especificidad para el trastorno en particular. El manejo de enfermedades implica la creación del grupo médico y es a menudo una atención multidisciplinaria que incluye médicos especializados en enfermedades metabólicas, endocrinas o hematológicas, nutricionistas, pediatras y genetistas. La evaluación y el aseguramiento de la calidad procuran mejorar los programas a través de esfuerzos tales como la recopilación y revisión de datos de seguimiento y resultados, normas y directrices técnicas publicadas, pruebas de competencia y estandarización de métodos analíticos y rangos clínicos de corte.

Diapositiva 4: Aspectos regulatorios

La detección del tamizaje neonatal en los recién nacidos en los Estados Unidos es una iniciativa del Departamento de Salud del Estado. Por lo tanto, el panel de pruebas para el tamizaje neonatal es regulado por la ley estatal, sin embargo, existe variación entre los estados. El Comité Asesor del Secretario sobre Trastornos Hereditarios y Enfermedades Genéticas en el Recién Nacidos y los Niños (SACHDNC), en colaboración con el Colegio Americano de Genética Médica (ACMG), ha desarrollado un sistema para

evaluar la idoneidad de la inclusión de un "panel de tamizaje uniforme recomendado". La recomendación más reciente (a partir de septiembre de 2011) incluye 31 trastornos principales y 26 trastornos secundarios. Por lo general, los trastornos secundarios están disponibles mediante métodos que se emplean actualmente para la detección del tamizaje neonatal en recién nacidos y son trastornos que pueden formar parte del diagnóstico diferencial de los trastornos principales. En junio de 2010, los 50 estados de los Estados Unidos examinaron al menos 29 de los trastornos uniformes de los grupos especiales. En mayo de 2010 se añadieron pruebas de inmunodeficiencia severa combinada (SCID).

Diapositiva 5: Clases de trastornos del "Panel Uniforme"

Las clases de trastornos enumerados en el perfil más reciente del panel de tamizaje uniforme recomendado incluyen trastornos metabólicos, trastornos de la hemoglobina, trastornos endocrinos y otros como deficiencias enzimáticas, fibrosis quística, inmunodeficiencia combinada grave y enfermedad cardíaca congénita.

Diapositiva 6: Considerando las pruebas para el perfil

Se toma mucha consideración y debate en las decisiones relacionadas con las pruebas incluidas en los perfiles de tamizaje neonatal de recién nacidos. Algunos criterios de inclusión, adaptados de Wilson y Junger, están relacionados con la disponibilidad y características de la prueba de tamizaje neonatal, la disponibilidad y complejidad del diagnóstico, y la disponibilidad y eficacia del tratamiento. Estos afirman que una prueba adecuada debe estar disponible. La condición debe presentar un problema de salud importante con una etapa reconocible y sintomática, una progresión conocida y la evidencia debe demostrar los beneficios de detección temprana para el bebé. El bebé debe disponer de un programa integral de diagnóstico y manejo clínico, que incluya una terapia eficaz. Por último, el costo de implementar el tamizaje neonatal como parte del programa de detección en recién nacidos (por ejemplo, pruebas, seguimiento, diagnóstico y tratamiento) debe compararse contra el costo total de no detectar la afección.

Diapositiva 7: Características de una prueba adecuada

Para que un método de prueba se considere adecuado para el tamizaje neonatal, deben existir métodos validados disponibles para fines de tamizaje y de diagnóstico. Así mismo, debe ser posible hacer las pruebas a partir de manchas secas de sangre en papel filtro, y además ser de alto rendimiento a bajo costo. Múltiples analitos con objetivos secundarios deben ser detectados por el método y debe ser un formato multiplex como el que se obtiene con espectrometría de masas en tándem, HPLC, ensayos basados en inmunocaptura de gotas o microarray.

Diapositiva 8: Recolección del espécimen o muestra

Se tiene la instrucción de que a todos los recién nacidos en los EE.UU. ~~tienen la instrucción de~~ se les tome una muestra de sangre recolectada en una tarjeta de papel filtro. La negativa de los padres es aceptada, si es documentada y se basa en prácticas o creencias religiosas. El espécimen inicial se recoge típicamente dentro de las primeras 24- 48 horas de vida. Las excepciones incluyen a los pacientes sometidos a transfusiones, en transferencia, en alta prematura y los que son prematuros o enfermos agudos pueden requerir que la recolección inicial sea en una fecha posterior (2-7 días de vida). La FDA ahora requiere fecha de caducidad en todas las tarjetas de papel filtro. El método preferido de recolección por CLSI es mediante una muestra por punción en el talón y aplicándola directamente a la tarjeta. La Guía CLSI LA4-A5 también describe métodos alternativos para la recolección, incluyendo tubos capilares, sangre venosa, catéteres umbilicales y de cordón. Se debe evitar el uso de EDTA y anticoagulantes de heparina, ya que pueden causar interferencia con los métodos comúnmente utilizados en los programas de tamizaje neonatal en recién nacidos.

Diapositiva 9: Colección de espécimen o muestra

El método del talón implica la punción en los sitios indicados en gris en el diagrama. La sangre se coloca directamente en la tarjeta de papel filtro, que normalmente se adjunta a la solicitud e incluye información sobre la identidad del bebé y la madre, el peso al nacer, la edad gestacional, el tiempo de recolección y el estado de alimentación. Las tarjetas se secan al aire a temperatura ambiente durante varias horas, evitando apilarse o su exposición a la luz solar o al calor directo. Las muestras recolectadas o almacenadas incorrectamente pueden afectar los resultados de las pruebas de tamizaje en recién nacidos.

Diapositiva 10: Reporte de resultados

La evaluación del tamizaje neonatal NO es diagnóstica. El objetivo de la detección es ser 100% sensible, pero esto ocurre a menudo a expensas de falsos positivos. El tamizaje neonatal tampoco es completo. Los trastornos detectados por el tamizaje neonatal sólo representan una pequeña fracción de todos los errores innatos del metabolismo. Las pruebas y los rangos de corte clínico varían de un estado a otro y se modifican con el tiempo. Por lo tanto, un resultado "normal" no excluye todos los errores innatos del metabolismo y deben entenderse las limitaciones de los resultados "normales". Los estados varían en la forma y los algoritmos que utilizan para informar los resultados. La mayoría reporta como resultados normales, niveles anormales e insatisfactorios. Si la integridad o la recolección de la muestra están comprometidas, generalmente las pruebas se realizan y los resultados se reportan con un comentario que indica que la muestra era insatisfactoria y se requiere repetir la recolección.

Diapositiva 11: Reporte de resultados anormales

Los resultados anormales a menudo se reportan en niveles de gravedad. Los presuntos positivos indican una alta probabilidad de que el bebé tenga el trastorno. Los resultados se comunican inmediatamente con la recomendación de derivación a un médico especialista apropiado y hacer pruebas de diagnóstico confirmatorias. Los resultados anormales sospechosos o marginales indican que el resultado del tamizaje fue ligeramente anormal y recomiendan que el bebé reciba una evaluación médica y una nueva recolección de la muestra para la detección del tamizaje neonatal. La comunicación y confirmación de resultados anormales se considera una situación de urgencia, ya que la mayoría de las terapias son eficaces si se implementan lo antes posible y la ansiedad de los padres es a menudo alta en casos de tamices anormales en recién nacidos.

Diapositiva 12: Segunda prueba confirmatoria

A medida que aumenta el número de pruebas incluidas en un panel, también aumenta la probabilidad de falsos positivos. Se han implementado segundas pruebas confirmatorias para una variedad de enfermedades con una alta tasa de falsos positivos y/o requisitos de tiempo de respuesta rápidos debido a la gravedad de la afección. Esto ha demostrado ser eficaz para reducir el número de tamices de recién nacidos falsos positivos, reduciendo así el número de repeticiones requeridas y la ansiedad asociada con un resultado anormal. Algunos ejemplos de uso común se enumeran aquí.

Ahora repasaremos cada clase de trastorno incluido en el panel de tamizaje uniforme recomendado.

Diapositiva 13: Enfermedades del ciclo de aminoácidos/urea

Los trastornos del ciclo de aminoácidos/urea son enfermedades autosómicas recesivas del metabolismo de aminoácidos o proteínas asociadas con un defecto enzimático específico que causa acumulación de aminoácidos neurotóxicos y metabolitos o amoníaco. Se detectan mediante espectrometría de masas en

tándem como cuantificación de aminoácidos o metabolitos con interpretación de patrones específicos de la enfermedad. El trastorno de aminoácidos más común es la fenilcetonuria (PKU) con una incidencia estimada de 1:10.000 nacimientos. La causa más común de la fenilcetonuria es la deficiencia de fenilalanina hidroxilasa y se detecta como aumento de fenilalanina y proporción de fenilalanina/tirosina por LC-MS/MS. Los resultados pueden verse afectados por el estado de alimentación, las transfusiones y el tipo de dieta.

Diapositiva 14: Enfermedades del ciclo de aminoácidos/urea

Esta tabla ilustra los trastornos principales del ciclo de aminoácidos/urea que se incluyen actualmente en el panel de tamizaje uniforme recomendado.

Diapositiva 15: Enfermedades de ácidos orgánicos

Los trastornos de ácidos orgánicos son enfermedades autosómicas recesivas asociadas con un defecto enzimático específico en la vía metabólica del ácido orgánico, causando acumulación de ácidos orgánicos en la sangre y/o la orina. Se detectan mediante espectrometría de masas en tándem como cuantificación de acilcarnitinas con la interpretación de perfiles específicos de la enfermedad. Existe un 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.

Diapositiva 16: Enfermedades de ácidos orgánicos

Esta tabla ilustra los trastornos de ácidos orgánicos básicos que se incluyen actualmente en el panel de tamizaje uniforme recomendado.

Diapositiva 17: Trastornos de oxidación de ácidos grasos

Los trastornos de la oxidación de ácidos grasos son enfermedades autosómicas recesivas asociadas con un defecto enzimático específico en la vía metabólica de los ácidos grasos, que afectan la utilización de grasas dietéticas o almacenadas. Se detectan mediante espectrometría de masas en tándem como cuantificación de acilcarnitinas con interpretación de perfiles específicos de la enfermedad. Existe un riesgo significativo de muerte asociado con la enfermedad o episodios de ayuno, ya que el cuerpo es incapaz de utilizar adecuadamente los ácidos grasos, lo que da como resultado hipoglucemia.

Diapositiva 18: Trastornos de oxidación de ácidos grasos

Esta tabla ilustra los trastornos básicos de oxidación de ácidos grasos actualmente incluidos en el panel de tamizaje uniforme recomendado.

Diapositiva 19: Alteraciones de la hemoglobina

Las hemoglobinopatías y talasemias son enfermedades autosómicas recesivas que afectan la producción normal de hemoglobina en el adulto. Las variantes, como la HbS y HbC se deben a mutaciones de los genes de globina que resultan de la producción anormal de proteína. Las talasemias se deben a deleciones en los genes de globina por lo que la proteína producida es normal pero a niveles disminuidos. El panel de tamizaje uniforme básico recomendado incluye HbSS, HbSC y HbS/beta-tal. La enfermedad de las células falciformes (HbSS) afecta a 1:375 afroamericanos y 1:10 son portadores (rasgo HbS). Los programas de tamizaje para los recién nacidos utilizan el enfoque isoelectrónico o HPLC para determinar la presencia (o ausencia) de varios tipos de hemoglobina. Los resultados se ven afectados si hay transfusiones y prematuridad extrema.

Diapositiva 20: Hiperplasia suprarrenal congénita

La hiperplasia suprarrenal congénita (CAH por sus siglas en inglés) es un trastorno autosómico recesivo de la síntesis de hormonas esteroides con una incidencia de aproximadamente 1:20.000. La causa predominante de la CAH es la deficiencia en la enzima 21-hidroxilasa. La detección y el tratamiento tempranos son necesarios para prevenir la crisis suprarrenal, la deshidratación y la muerte súbita en formas graves de CAH con pérdida de sal. El ser prematuro, el bajo peso al nacer y el estrés fisiológico elevan la 17-hidroxiprogesterona y pueden causar falsos positivos. Además hay un aumento en 17-hidroxiprogesterona en las primeras 24 horas de vida. El tratamiento con glucocorticoides antes de la recolección puede causar resultados falsos negativos.

Diapositiva 21: Hipotiroidismo congénito

El hipotiroidismo congénito se debe a la incapacidad de la tiroides para producir tiroxina (T4). Es más comúnmente el resultado de una glándula tiroidea que falla. La detección temprana y la suplementación con hormona tiroidea son fundamentales para prevenir el retraso mental. La incidencia estimada es de 1:2000 nacimientos. Los programas de tamizaje en recién nacidos dependen de TSH elevado, T4 bajo y/o ambos para la detección del hipotiroidismo congénito. El momento de la recolección es importante ya que la TSH aumenta en las primeras horas de nacimiento y disminuye a valores normales dentro de las 72 horas; por lo tanto, no se recomienda la recolección antes de 24-48 horas de vida. Sin embargo, muchas muestras se recogen antes de 48 horas, por lo que los programas a menudo dependen de T4 en lugar de TSH como el tamizaje principal para minimizar el impacto de este aumento de TSH. Los bebés prematuros tienden a tener T4 bajo y pueden causar falsos positivos. Los pacientes que están gravemente enfermos, prematuros o posteriores a una transfusión pueden tener resultados falsos negativos.

Diapositiva 22: Deficiencia de biotinidasa

La deficiencia de biotinidasa es un trastorno autosómico recesivo del reciclaje y procesamiento de la biotina (vitamina B6) que conduce a múltiples deficiencias de carboxilasa. La detección temprana y la administración de suplementos de vitamina B6 son necesarias para prevenir daños neurológicos permanentes. La incidencia estimada es de aproximadamente 1:80.000 para las formas completa y 1:40.000 para las de deficiencia parcial. Los programas de tamizaje para recién nacidos detectan la deficiencia de biotinidasa como disminución o ausencia de actividad enzimática. La exposición de los especímenes al calor extremo y/o a la sumisión retardada puede causar falsos positivos. El ser prematuro también puede causar falsos positivos. El efecto de las transfusiones sobre la actividad de la biotinidasa no está bien conocido.

Diapositiva 23: Galactosemia

La galactosemia es un trastorno autosómico recesivo del metabolismo de la galactosa con una incidencia estimada de 1:40.000 nacimientos. Las personas afectadas son incapaces de convertir la galactosa (a través de la lactosa dietética) en glucosa. Es más comúnmente debido a una deficiencia en la actividad enzimática de GALT (galactosa-1-fosfato uridil transferasa). Las deficiencias en las enzimas galactoquinasa (GALK) y uridina difosfato-4-epimerasa (GALE) también causan galactosemia. Los programas de tamizaje para recién nacidos pueden medir la galactosa total, la galactosa-1-fosfato y/o la disminución de la enzima GALT para detectar la galactosemia. Los resultados se ven afectados por el estado de alimentación y la dieta (galactosa

y galactosa-1-fosfato) y las transfusiones (actividad enzimática GALT). Los falsos negativos pueden ser el resultado de muestras expuestas a calor extremo o al retraso en la sumisión debido a la degradación.

Diapositiva 24: Fibrosis quística

La fibrosis quística es un trastorno autosómico recesivo que resulta en la producción de una forma defectuosa de la proteína CFTR, evitando el intercambio iónico adecuado a través de las membranas epiteliales. La incidencia es muy variable entre las razas. La mutación causante de la enfermedad más común es el delta F508 en el gen CFTR. La fibrosis quística se detecta en el tamizaje neonatal normalmente utilizando un enfoque estratificado con tripsinógeno inmunorreactivo elevado (muestras únicas o repetidas a lo largo del tiempo) y/o análisis de mutaciones en el ADN. La recolección dentro de las primeras 24 horas de vida aumenta la tasa de falsos positivos.

Diapositiva 25: Paneles más recientes adicionales y ampliados

La SACHDNC revisa periódicamente las solicitudes para que las pruebas se incluyan en el panel de tamizaje uniforme neonatal recomendado. Consideran cada prueba basada en los criterios establecidos y en consecuencia, hacen recomendaciones. Una de las adiciones más recientes es la inmunodeficiencia combinada grave (SCID por sus siglas en inglés). Muy pocos estados han adoptado esta nueva recomendación, ya que los programas para manejar esta prueba deben ser establecidos y la ley estatal debe ser propuesta y aprobada para modificar las pruebas de tamizaje para recién nacidos. Las decisiones a nivel estatal para incluir trastornos en el panel de tamizaje para recién nacidos están impulsadas por una variedad de factores. Por lo tanto, muchos estados ofrecen pruebas que van más allá del panel uniforme recomendado por el SACHDNC. Los programas pueden utilizar estos datos para respaldar las brechas de evidencia identificadas por la revisión del comité consultivo con los datos disponibles en el momento de la solicitud. Entre esos trastornos se encuentran los metabólicos raros, enfermedades de almacenamiento lisosomal, mucopolisacaridosis, variantes de hemoglobina y la talasemia alfa.

Diapositiva 26: Inmunodeficiencia Severa Combinada

El tamizaje neonatal para SCID (por sus siglas en inglés) se realizó por primera vez en el estado de Wisconsin. La SCID describe 7 trastornos resultantes de defectos en los genes. Los trastornos asociados incluyen IL-7Ra, CD45, JAK3, RAG1, RAG2, Artemis, y XL-SCID (ligado al cromosoma X). Tiene una terapia aceptada, una progresión conocida de la enfermedad, y un método adecuado para la detección. El método utilizado para el tamizaje neonatal se basa en la cuantificación por PCR de círculos de escisión del receptor de células T (TRECs). Los pacientes con SCID no tienen o están disminuidos los TRECs.

Diapositiva 27: Puntos para recordar

El tamizaje neonatal es un programa de salud pública exitoso que se extiende más allá de la fase de prueba. La espectrometría de masas en tándem revolucionó el campo con su sensibilidad, especificidad y capacidad de multiplicación. Es importante recordar que el tamizaje neonatal no es total ni diagnóstico. El gobierno federal de los Estados Unidos tiene un mecanismo para recomendar trastornos para la detección uniforme, pero las pruebas de tamizaje utilizadas por cada estado está regulado por el gobierno de ese estado. Este panel de tamizaje uniforme recomendado contiene actualmente 31 trastornos, pero el comité revisa periódicamente los datos asociados con las solicitudes de pruebas adicionales. Los especímenes se recogen en tarjetas de papel filtro dentro de los primeros 1-2 días de vida. La recopilación, el manejo y el envío de especímenes son factores importantes para determinar la calidad de los datos. La edad gestacional, el peso al nacer, la transfusión y el estado de alimentación deben tenerse en cuenta al enviar la muestra, ya que estos factores pueden afectar los resultados.

Diapositiva 28: Referencias