

2024

**PROGRAMA NACIONAL DE
PESQUISA NEONATAL Y DEL
LACTANTE
INFORMACIÓN PARA EL
PRESTADOR DE SALUD**



BPS
Banco de Previsión Social



Contenido	
Agradecimientos	3
Descripción y Alcance	4
Glosario	5
Introducción	7
Historia	8
Evolución de la Pesquisa Neonatal en Uruguay	9
Información de Contacto	12
Solicitud de Insumos	13
Toma de Muestra	13
Introducción	13
Responsabilidad para la Toma de Muestra	14
Momento de la Toma de Muestra	14
Procedimiento de Toma de Muestra	16
Calidad de la Muestra	25
Muestra Válida	25
Muestras no Válidas	26
Política de Rechazo de Muestras	28
Recomendaciones para el Aseguramiento de Calidad de la Muestra	28
Negativa de los Padres para la Toma de Muestra	29
Información para Padres/Tutores	30
Enfermedades que se Pesquisan	32
Hipotiroidismo congénito.....	32
Hiperplasia Suprarrenal congénita.....	35
Hiperfenilalaninemia.....	38
MCADD.....	40
Hemoglobinopatías.....	41
Fibrosis Quística.....	44
Pesquisa Ampliada.....	46
Déficit de biotinidasa.....	50
Limitaciones de la Pesquisa Neonatal	51
Resultados	52
Recaptación/Citaciones	58
Cobertura	59
Custodia de Documentación Médico Legal	61
Aseguramiento de la Calidad	61
PEEC (Programa de Evaluación Externa de Calidad, Argentina).....	62

Centers for Disease Control and Prevention (CDC, EEUU).....	62
Bibliografía	63
ANEXO	66
Modificaciones	68
Firmas	68

Agradecimientos

Agradecemos el apoyo incondicional de las Autoridades y Funcionarios del Banco de Previsión Social, el respaldo y confianza brindado por el Ministerio de Salud Pública encomendándonos la tarea de la pesquisa neonatal nacional, el compromiso de la Comisión Honoraria de Lucha Antituberculosa y Enfermedades Prevalentes y de la Administración Nacional de Correos y el constante aporte y participación del personal de salud de los prestadores integrales públicos y privados de nuestro país.

Además, agradecer a la Dra. Graciela Queiruga, pionera en el camino de la pesquisa neonatal en nuestro país. Gracias a su perseverancia, convicción y gran liderazgo, el Programa de Pesquisa Neonatal y del Lactante hoy es una realidad.

Descripción y Alcance

El presente manual fue elaborado como guía integral del funcionamiento del Laboratorio de Pesquisa Neonatal, dirigido especialmente a los profesionales de la salud e instituciones prestadoras integrales de salud encargados de enviar muestras, con el fin de asegurar que todos los recién nacidos de Uruguay cuenten con la pesquisa neonatal completa.

Este manual describe las prácticas recomendadas para la pesquisa neonatal, consideraciones particulares, estudios realizados y una breve descripción de las patologías incluidas en el Programa Nacional de Pesquisa Neonatal y del Lactante (PNPNL) vinculadas a la gota de sangre de talón.

Este documento se dispone de forma gratuita para profesionales de la salud y centros hospitalarios que lo requieran, así como para el personal de las instituciones vinculadas con el PNPNL. Este manual se revisará y actualizará periódicamente de forma de garantizar que la información contenida refleje las prácticas actuales.

Por cualquier consulta vinculada con la información en este manual, por favor, enviar un correo electrónico a Pesquisaneonatal@bps.gub.uy o llamar al 0800 1767.

Glosario

2-MBG: Déficit de 2-metil butiril-CoA deshidrogenasa

3-MCC: Déficit de 3-metilcrotonil-CoA carboxilasa

3-MGA: Aciduria 3-metil glutacónica

AA: Aminoácido

AC: Acilcarnitina

AI: Acidemia Isovalérica

BKT: Deficiencia de beta-cetotiolasa

BPS: Banco de Previsión Social

C10: Decanoilcarnitina

C10:1: Decenoilcarnitina

C6: Hexanoilcarnitina

C8: Octanoilcarnitina

Cbl/Mut): Acidemia Metilmalónica

CDC: Centro para el Estudio de Enfermedades de Atlanta, Estados Unidos

CFTR: regulador de conductancia transmembrana de la fibrosis quística (Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator)

CHLAEP: Comisión Honoraria de la Lucha Antituberculosa y Enfermedades Prevalentes

CPT I: Deficiencia de carnitina palmitoil transferasa I

CUD: Deficiencia primaria de carnitina

EIM: Errores Innatos del Metabolismo

FBA: Fundación Bioquímica Argentina

FQ: Fibrosis Quística

GAI: Acidemia glutárica tipo I

GAI: Acidemia glutárica tipo II

Hb: Hemoglobina

HC: Hipotiroidismo Congénito

HCEN: Historia Clínica Electrónica Nacional

HFA: Hiperfenilalaninemia

HMG: Aciduria 3-HO-3-metil glutárica

HPLC: Cromatografía Líquida de Alta Resolución

HSC: Hiperplasia suprarrenal Congénita

IVA: Acidemia Isovalérica

LCHAD: Deficiencia de L-3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena larga

LPN: Laboratorio de Pesquisa Neonatal

MCAD/MCADD: Deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media
MS/MS: Espectrometría de Masa
MSP: Ministerio de Salud Pública
MSUD: Enfermedad de la orina con olor a Jarabe de Arece
OMS: Organización Mundial de la Salud
PA: Acidemia Propiónica
PAH: Fenilalanina Hidroxilasa
PAP: Proteína asociada a la pancreatitis
PCR: Reacción en cadena de la polimerasa
PEEC: Programa de Evaluación Externa de Calidad
Phe: Fenilalanina
PKU: Fenilcetonuria
PNN: Pesquisa Neonatal
PNPNL: Programa Nacional de Pesquisa Neonatal y del Lactante
RN: Recién nacido
SCAD: Deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena corta
SNIS: Sistema Nacional Integrado de Salud
T4: Tetra yodo tinoxina
TIR: Tripsina Inmuno Reactiva
TSH: Hormona Tiroideo Estimulante
TYR: Tirosina
VLCAD: Deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga
βOAG: Beta Oxidación de Ácido Graso

Introducción

La Pesquisa Neonatal, comúnmente conocida como la prueba del talón, es una herramienta que permite la detección de enfermedades que no presentan síntomas clínicos en el momento del nacimiento pero que producen alteraciones bioquímicas que sí pueden ser encontradas por medio de análisis específicos. Es de destacar que esto se logra mediante pruebas muy sencillas realizadas en una muestra de sangre de talón sobre papel de filtro de todos los recién nacidos del país.

Se define el término Pesquisa como sinónimo de screening, tamizaje, despistaje, cribado, quedando claro que es una "búsqueda masiva, en todos los recién nacidos, de individuos en situación de riesgo de ser afectados por enfermedades". Una vez detectadas, se requieren pruebas confirmatorias y diagnóstico clínico y bioquímico.

Por lo tanto, el objetivo primario del Laboratorio de Pesquisa Neonatal es la prevención de la discapacidad intelectual y otras discapacidades, que determinan las enfermedades estudiadas por el PNPNL si no son detectadas y tratadas desde el período neonatal.

Debemos recordar que un Programa de Pesquisa Neonatal, implica una serie de eslabones que deben funcionar en forma adecuada: educación, información, toma de muestra en tiempo y calidad, transporte ágil, laboratorio con capacidad, tecnología y calidad adecuada al número de nacimientos, equipo interdisciplinario de tratamiento y de seguimiento de los individuos confirmados como positivos verdaderos. Por tanto, el Programa de Pesquisa no es sólo el Laboratorio que realiza las pruebas sino un conjunto multidisciplinario de técnicos e Instituciones que apuestan a trabajar e invertir esfuerzo y dinero en prevenir las enfermedades incluidas en el Programa.

Historia

Pesquisa Neonatal: los comienzos

En 1963, el Dr. Robert Guthrie a través de sus trabajos introduce la idea de detectar la enfermedad y tratarla antes de que produzca un deterioro irreparable, diseñando una forma sencilla y eficiente de toma y transporte de muestra de sangre capilar impregnada en papel de filtro, sentando las bases metodológicas y conceptuales actualmente vigentes que han facilitado el diagnóstico y tratamiento precoz de múltiples anomalías congénitas.

En 1986 Wilson y Junger publican en la OMS los 10 principios que debe cumplir una enfermedad para ser incluida dentro de los programas de pesquisa neonatal (Tabla 1).

Tabla1. Resumen de los criterios para el cribado de Wilson y Jungner

La prevalencia de la patología debe ser un importante problema de salud.
Debe de haber un tratamiento adecuado para los pacientes con la enfermedad diagnosticada.
Deben estar disponibles las facilidades diagnósticas y de tratamiento.
Tienen que existir una etapa sintomática temprana o latente.
Debe haber una prueba de pesquisa eficiente
Las pruebas deben ser aceptadas por la sociedad
La historia natural de la enfermedad, incluido el desarrollo desde la fase latente hasta la manifestación de la misma debe ser completamente conocida.
Tiene que existir una política acordada de quien tratará estos pacientes.
El costo-beneficio de diagnosticar estos pacientes (incluyendo el diagnóstico y tratamiento) debe ser económicamente balanceado en relación con los posibles gastos en cuidados médicos, entre otros gastos.
La continuidad del proceso es fundamental, no puede manejarse como un proyecto de única vez.

A partir de esto y con el avance tecnológico, se han ido ajustando y logrando pautas sobre que enfermedades son pasibles de pesquisar.

Es así que el American College of Medical Genetics (ACMG) ha publicado un sistema de puntuación al que somete las condiciones de la enfermedad que deberá ser incluida en los programas de pesquisa neonatal, siendo una guía invaluable para quienes trabajan en esta área, pero deberán ser estudiadas de acuerdo a las etnias y condiciones ambientales de cada país. Para este grupo de expertos, los criterios mínimos se establecen en la Tabla 2.

Tabla2. Criterios mínimos definidos por la ACMG para que una enfermedad sea incluida en un programa de pesquisa neonatal

Puede ser identificada a un tiempo en el cual no puede ser detectada clínicamente (24-48 horas)

Está disponible un test con apropiada sensibilidad y especificidad para tal fin.

Hay beneficios documentados de la detección temprana, e intervención precoz, así como un tratamiento eficaz.

Evolución de la Pesquisa Neonatal en Uruguay

Basados en las pautas internacionales, en agosto de 1990, el laboratorio del Banco de Previsión Social (BPS), comenzó la detección de Hipotiroidismo Congénito (HC) en todos los recién nacidos procedentes de su maternidad, a través del estudio de TSH. Con 2800 niños estudiados se confirmó el primer caso de HC. No fue hasta el año 1993 que aparecieron 2 casos más, todos ellos tratados con éxito.

En el año 1994 se presentó a la División Epidemiología del Ministerio de Salud Pública (MSP), la solicitud de incorporar la obligatoriedad del estudio de la TSH en sangre de cordón de todos los recién nacidos del país en el marco de la Ley de protección integral a las personas discapacitadas, 16.095 de noviembre 1989, hoy ley 18.651. Se hace referencia al art. 3 de dicha ley que expresa "Prevención es la aplicación de medidas destinadas a impedir la ocurrencia de discapacidades o si estas han ocurrido, evitar que tengan consecuencias negativas". El 21 de setiembre de 1994 se aprueba el Decreto 183/94 por parte del MSP el cual obliga a todas las instituciones públicas y privadas donde ocurren los nacimientos a realizar la prueba de TSH en sangre de cordón.

A partir de marzo de 2005 se comenzaron las conversaciones con el MSP y la dirección Salud de la Niñez para extender el programa de pesquisa a más enfermedades y con esto se trabajó en la conformación del PNPNL en si mismo, firmando un convenio que coordina distintas instituciones de forma de complementar fortalezas y no duplicar esfuerzos para finalmente lograr los objetivos del diagnóstico precoz (Figura 1).

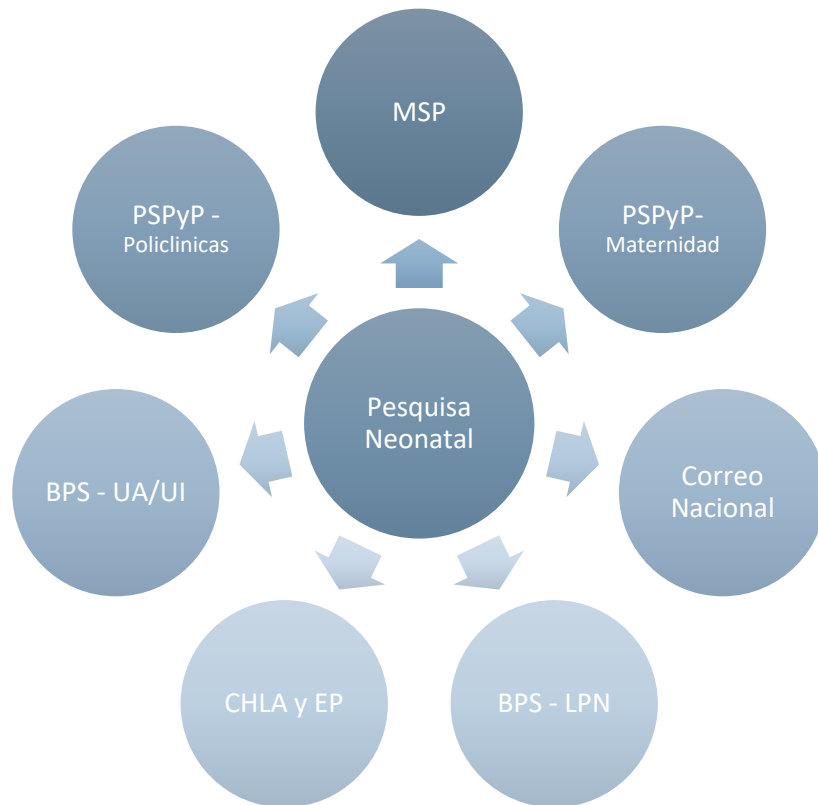


Figura 1. Diagrama de Organizaciones Nacionales que trabajan en conjunto para la pesquisa Neonatal. MSP: Ministerio de Salud Pública. PSPyP: Prestadores de Salud Pública y Privada. BPS: Banco de Previsión Social. LPN: Laboratorio de Pesquisa Neonatal. CHLA y EP: Comisión Honoraria de Lucha antituberculosa y Enfermedades Prevalentes. UA: Unidad de Atención Ambulatoria. UI: Unidad de Internación

El MSP como órgano rector brinda la legislación para el desarrollo y crecimiento del programa y es quien define que patologías deben pesquisarse.

Los prestadores de salud pública y privadas que poseen maternidades tienen la responsabilidad de la toma de muestra a través de su personal de enfermería, siendo fundamental la calidad de la misma para un adecuado y eficiente diagnóstico, El Correo Nacional tiene el compromiso de trasladar la totalidad de las muestras en sobres especialmente diseñados desde todas las maternidades del país hacia el LPN. Este laboratorio, que funciona en la órbita del CRENADECER es el que procesa la totalidad de las muestras y brinda el material necesario para realizar la punción de talón. La CHLA y EP a través de su personal distribuido a lo largo y ancho del país, siendo responsables del programa nacional de inmunización colabora con la receptación de pacientes con sospecha de poseer alguna de las enfermedades pesquisadas. Las pesquisas positivas son remitidas a su Prestador de Salud si corresponde a HC, HSC (Endocrinopatías) y Hemoglobinopatías o a la Unidad de Atención Ambulatoria del CRENADECER para el resto de las patologías detectadas.

En lo relacionado con el crecimiento del PNPNL, se comenzó en junio 2007 con las técnicas para Fenilcetonuria (PKU) e Hiperplasia Suprarrenal Congénita (HSC). Obteniéndose la ampliación del decreto 416/07 para la obligatoriedad de HSC y PKU en gotas de sangre de talón sobre papel de filtro. Esta incorporación implicó la realización

de jornadas regionales en diversos puntos del país para capacitar al personal en la toma de muestra.

En el 2008 se recibe el primer espectrómetro de masas, iniciando a fines de ese año el Plan Piloto de pesquisa Ampliada (pesquisa de alrededor de 20 enfermedades).

El primero de junio de 2010 se inicia el cumplimiento del decreto para la detección de Fibrosis Quística (677/09).

En el 2013 se adquirieron equipos de Cromatografía Gaseosa y de HPLC para realizar exámenes complementarios y confirmatorios para definir el diagnóstico de los niños detectados por la Pesquisa. Además, se equipó un laboratorio para Biología Molecular con el dinero recibido del premio Reina Sofía 2010 y se adquirió un segundo espectrómetro de masas.

El 4 de octubre de 2013 a través del decreto 46/013 de incorpora al programa obligatorio la pesquisa de Déficit de Acil CoA deshidrogenasa de cadena media (MCADD).

En este mismo decreto, el MSP reconoce al Laboratorio de Pesquisa Neonatal del CRENADECER como único centro de diagnóstico, confirmación y seguimiento de las patologías de detección obligatoria a través de la gota de sangre.

En junio de 2023 a través del decreto 170/2023 se incorpora al programa obligatorio la pesquisa de hemoglobinopatías, las que se realizaban en plan piloto desde 2012.

A partir de 2024 se inicia un plan piloto para la detección de déficit de biotinidasa.

Por tanto, en resumen, la evolución del programa de pesquisa neonatal vinculado a la gota de sangre se muestra en la Tabla 3.

Tabla 3: Resumen de la evolución del PNPNL para los estudios de gota de sangre.	
A partir de 1994	Hipotiroidismo congénito
A partir de Noviembre 2007	Fenilcetonuria, Hiperplasia adrenal congénita
A partir de Diciembre 2008	“Programa Piloto”: Aminoacidopatías, Defectos de la beta oxidación de ácidos grasos y Acidemias orgánicas
A partir de Junio 2010	Fibrosis Quística
A partir de Octubre 2013	MCADD
A partir de Junio 2023	Hemoglobinopatías
A partir de Marzo 2024	Programa piloto de déficit de biotinidasa

Como se ha mencionado, la pesquisa no es diagnóstica, los resultados alterados de pesquisa requieren otros estudios específicos a los que también apunta el LPN, de forma de poder resolver desde la pesquisa hasta la definición molecular aquellas enfermedades estudiadas (Figura 2).



Figura 2: esquema establecido por el LPN para la definición de prestaciones brindadas.

A partir de las áreas definidas en la figura 2, se han desarrollado los servicios necesarios para cumplir con la definición diagnóstica de las patologías pesquisadas.

Información de Contacto

Se pueden comunicar con el Laboratorio de Pesquisa Neonatal de varias formas.

Teléfono gratuito	0800 1767
Teléfono Local	24091547
Teléfono móvil	091 334 447
Correo electrónico	pesquisaneonatal@bps.gub.uy
Dirección postal	Tristán Narvaja 1716
Página web	https://www.bps.gub.uy/3543/pesquisa-neonatal.html

Solicitud de Insumos

El CRENADECER brinda la totalidad del material necesario para la toma de muestra de sangre de talón, su posterior envío, así como material informativo y de difusión sin costo para el prestador de salud o el profesional del área que lo solicite.

Dentro de los insumos que brindamos se encuentra:

- Tarjeta con el papel de filtro adecuado para la toma de muestra
- Lanceta para punción de talón neonatal
- Sobre pre impreso con la información necesaria para su traslado a través del Correo Nacional
- Soporte secador de muestras
- Folleto informativo para la familia del recién nacido
- Afiche de difusión del Programa Nacional de Pesquisa Neonatal y del Lactante vinculado a la gota de sangre

Desde el prestador de salud se deben comunicar telefónicamente o por correo electrónico con el LPN solicitando el material para cubrir los partos que tienen aproximadamente en un mes. Debe indicar el prestador al que pertenecen, la dirección postal (para centros del interior del país) cantidad de insumos y contacto de quien lo solicita, por si surgiera alguna dificultad.

Se prepara dicho material y si el prestador es de Montevideo, es retirado por el LPN. En caso de prestadores del Interior, dicho material se envía a través de carta certificada por el Correo Nacional.

Si 72 horas luego de solicitados los insumos estos no llegaran, se solicita realizar el reclamo correspondiente por alguna de nuestras vías de comunicación, de forma de que se pueda rastrear el pedido.

Toma de Muestra

Introducción

Se toma una muestra de sangre del talón, mediante una punción con lanceta, luego de las 40 horas de vida del niño y antes del alta de la maternidad. La sangre se recoge sobre un papel de filtro especial y se completan varios datos del niño y de la madre, en una tarjeta específicamente diseñada, con los datos que se requieren para el posterior informe de resultados. Esta muestra, luego de secada durante al menos 4 horas en posición horizontal, se envía a través del Correo al Laboratorio de Pesquisa Neonatal del CRENADECER.

Responsabilidad para la Toma de Muestra

Es responsabilidad de todos los centros y/o profesionales que realizan partos (maternidades, parteras, etc.) así como de los prestadores integrales asegurar que a todos los niños nacidos en Uruguay se les realice la pesquisa neonatal.

Para los recién nacidos en Instituciones públicas o privadas, la muestra debe tomarse antes del alta del niño.

Para los recién nacidos en domicilio o bajo el cuidado de parteras, se debe asegurar que la pesquisa se realiza luego de las 40 horas del parto.

Es fundamental asegurar la calidad de las muestras de sangre sobre papel de filtro en una primera instancia. Una muestra inaceptable o insuficiente implica una segunda muestra, lo que causa una agresión innecesaria en el recién nacido, así como ansiedad en los padres. Además, un potencial retraso en la detección y el tratamiento de un niño afectado puede contribuir en la pérdida o el diagnóstico tardío.

Momento de la Toma de Muestra

Se define como la población a estudiar a todos los niños nacidos en el territorio nacional. Dado que la mayoría de los partos son Institucionales, la pesquisa de HC se continúa realizando con muestra de sangre de cordón, ya que es una muestra segura de obtener. Para ello, gran parte de los prestadores integrales de salud realizan el estudio previo al alta en sus propias instalaciones. Para el resto de la pesquisa se toma la muestra de sangre de talón en papel de filtro según las siguientes consideraciones.

RECIEN NACIDOS SANOS DE TÉRMINO

La muestra de pesquisa neonatal debe ser tomada entre las 24 y 48 horas luego del nacimiento del niño (idealmente alrededor de las 40 horas de vida), y siempre antes del alta. Luego de que el niño haya recibido alimentación.

RECIEN NACIDOS DADOS DE ALTA TEMPRANAMENTE (< 24 HORAS)

La muestra de pesquisa neonatal debe ser tomada antes del alta SIEMPRE. Si esto ocurre antes de las 24 horas de nacido, se debe de informar a la familia que debe repetir la muestra entre los 3-5 días siguientes, siendo el prestador de salud responsable de asegurar que la muestra de repetición es tomada y enviada al LPN. Esta situación debe ser consignada en la tarjeta, ya que no todas las enfermedades incluidas en el programa pueden ser testeadas con muestras obtenidas antes de las 24 horas de nacido, pudiéndose obtener falsos negativos y/o falsos positivos según sea el caso.

RECIEN NACIDOS PRETERMINOS Y/O DE BAJO PESO AL NACER

Se consideran niños pre términos aquellos nacidos con menos de 37 semanas de gestación, y de bajo peso al nacer a aquellos cuyo peso sea menor a 2500 gramos.

La prematurez puede afectar los niveles de muchos de los análisis testeados, generando tanto falsos negativos como falsos positivos. Muchos de ellos, además, permanecerán internados.

Para estos recién nacidos se deben tomar dos muestras de pesquisa neonatal:

1. La primera muestra debe ser tomada entre las 24 y 48 horas de nacido.
2. La segunda muestra debe ser tomada entre los 20 y 30 días de vida.

La toma de estas dos muestras es responsabilidad de la institución que recibe el niño, por lo que deberá coordinar la colecta de la segunda muestra con las familias, en caso de que el recién nacido ya este de alta.

Según los resultados obtenidos, el LPN podrá solicitar, además, nueva muestra en momentos diferentes a los establecidos como rutinarios.

GEMELARES

Es posible que entre gemelares haya transfusión sanguínea entre ellos. Para asegurar que el resultado obtenido para cada recién nacido individualmente, se deben obtener dos muestras de pesquisa:

1. La primera muestra debe ser tomada entre las 24 y 48 horas de nacido.
2. La segunda muestra debe ser tomada entre los 20 y 30 días de vida.

La toma de estas dos muestras es responsabilidad de la institución que recibe a los niños, por lo que deberá coordinar la colecta de la segunda muestra con las familias, en caso de que los recién nacidos ya estén de alta.

Según los resultados obtenidos, el LPN podrá solicitar, además, nueva muestra en momentos diferentes a los establecidos como rutinarios.

RECIEN NACIDOS TRANSFUNDIDOS

Para el propósito de la pesquisa neonatal, la transfusión se define como la recepción de glóbulos rojos concentrados (GRC). Puede indicarse "no" en el estado de transfusión en la tarjeta si un bebé solo ha recibido plasma fresco congelado (PFC) y/o plaquetas.

Si es posible, se recomienda tomar la primera muestra de pesquisa antes de la transfusión de sangre. Si la muestra no se obtiene antes de la transfusión, la misma debe ser tomada luego de los 8 días de realizada la misma.

Se sabe que la transfusión de sangre afecta los resultados de pesquisa de hemoglobinopatías y déficit de biotinidasa. Niños portadores de estas enfermedades pueden no ser detectados a tiempo en caso de haber recibido transfusiones previas a la primera toma de muestra.

Si un recién nacido tuvo una transfusión sanguínea, la segunda muestra para estos estudios debe ser tomada luego de los 4-6 meses pasada la última transfusión.

La institución que envió la primera muestra es responsable de coordinar la repetición.

RECIEN NACIDOS TRATADOS CON CORTICOIDES

El tratamiento con ciertos fármacos puede interferir en el análisis de las distintas enfermedades pesquisadas, por este motivo es muy importante indicar en la tarjeta la

medicación que recibieron o reciben la mamá y el bebé, de forma de realizar una correcta interpretación del resultado.

Para el caso de recién nacidos que han recibido corticoides se debe repetir la toma de muestra luego los 15 días de finalizado el tratamiento de forma de minimizar falsos negativos para HSC.

RECIEN NACIDOS TRANSFERIDOS A OTRA INSTITUCION

Una muestra de pesquisa neonatal debería ser tomada antes del alta del hospital de nacimiento. Si la transferencia ocurre en menos de 24 horas de vida o si no se tomó una muestra de pesquisa neonatal en el hospital de nacimiento, esta información debería incluirse en el resumen de alta, y la institución receptora deberá recoger la muestra de sangre de talón. Una comunicación clara entre los dos prestadores de salud involucrados es esencial para garantizar que se realice la pesquisa neonatal.

Procedimiento de Toma de Muestra

El objetivo principal es asegurar la calidad adecuada de las gotas de sangre obtenidas del talón del recién nacido. Muestras inaceptables o escasas son un problema ya que generan demoras, molestias y ansiedad en las familias.

COMPLETAR LA TARJETA

La información que contiene la tarjeta tanto en el frente como en el dorso es muy importante para el informe de resultados, correcta interpretación, recaptación del niño y seguimiento de la pesquisa neonatal (Figura 3).

La misma debe ser completada de forma clara y completa según las consideraciones definidas en la Tabla 4.

SISTEMA NACIONAL DE PESQUISA NEONATAL **BPS**
Instituto de Seguridad Social

A

TIPO DE MUESTRA: Cordón Repetición Paciente en Seguimiento

CÓDIGO DE LA MATERNIDAD

NO ESCRIBIR. DE USO INTERNO DEL LABORATORIO

17-OH p IRT NUMERO DE INGRESO

PKU/MCADD TSH

DATOS DEL RECIEN NACIDO

Nombre y Apellido: C.I.:

Fecha de Nacimiento: Día Mes Año Sexo Peso al nacer g

Edad gestacional Sem. Gemelar N° Orden

Fecha de la muestra: Día Mes Año Peso actual g

ALIMENTACIÓN: Materna Artificial Mixta No se alimentó

MEDICACIÓN: Antibióticos Corticoides Ninguna Otro: Al dorso

TRANSFUSIÓN: NO SI Fecha:

DATOS DE LA MADRE

Nombre y Apellido: C.I.:

Domicilio: Departamento:

Teléfono: MEDICACIÓN: Ninguna Corticoides Antibióticos Otro: Al dorso

B

DATOS COMPLEMENTARIOS DEL RECIEN NACIDO

MEDICACIÓN:

DATOS COMPLEMENTARIOS DE LA MADRE

MEDICACIÓN (en los últimos 15 días):

ALIMENTACIÓN: Vegana Vegetariana Otra:

COMENTARIOS/OBSERVACIONES:

Figura 3. Tarjeta de toma de muestra, A: frente; B: dorso

Tabla 4: Instrucciones para el llenado de la tarjeta.

FRENTE DE LA TARJETA

Bloque Tipo de muestra/Maternidad	<p>TIPO DE MUESTRA: <input type="checkbox"/> Cordón <input type="checkbox"/> Repetición <input type="checkbox"/> Paciente en Seguimiento</p> <p>CÓDIGO DE LA MATERNIDAD <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/></p>	<p>Este primer bloque corresponde al tipo de muestra que se está remitiendo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Primera muestra de Pesquisa: NO marcar ningún casillero • Muestra de cordón para TSH: hacer una cruz en el primer casillero correspondiente a “Cordón” • Repetición de muestra de pesquisa: hacer una cruz en el segundo casillero correspondiente a “Repetición” • Paciente con diagnóstico confirmado que envía muestra para el seguimiento: hacer una cruz en el tercer casillero correspondiente a “Paciente en Seguimiento.” <p>Además, se debe indicar el Código de la Maternidad compuesto por dos letras y dos números, identificador de cada Institución. En caso de no conocerlo o tener dudas llamar al 08001767 para verificarlo.</p>
--	---	---

NO ESCRIBIR. DE USO INTERNO DEL LABORATORIO

<input type="checkbox"/>	17-OH p	<input type="checkbox"/>	IRT	<input type="checkbox"/>	NUMERO DE INGRESO
<input type="checkbox"/>	PKU/MCADD	<input type="checkbox"/>	TSH	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>

Tal como indica la tarjeta, este bloque es de uso interno del laboratorio y **NO SE DEBE ESCRIBIR AL MOMENTO DE TOMAR LA MUESTRA.**

DATOS DEL RECIEN NACIDO

Nombre y Apellido: C.I.:

Fecha de Nacimiento: Día Mes Año Sexo: Peso al nacer g

Edad gestacional: Sem. Gemelar: N° Orden:

Fecha de la muestra: Día Mes Año Peso actual: g

ALIMENTACIÓN: Materna Artificial Mixta No se alimentó

MEDICACIÓN: Antibióticos Corticoides Ninguna Otro: Al dorso

TRANSFUSIÓN: NO SI Fecha:

El tercer bloque de información corresponde a los Datos del recién nacido. Es importante destacar que toda la información solicitada en este bloque es fundamental para una mejor interpretación de los resultados de forma de minimizar los falsos positivos y negativos.

En este se debe completar, con letra legible los siguientes campos:

- Nombre y Apellido
- C.I. (Número de documento provisorio que se le da a los recién nacidos)
- Fecha de nacimiento
- Sexo
- Peso al nacer
- Edad gestacional
- Gemelar: marcar con una cruz si es gemelar y escribir el número de orden.
- Fecha en que se tomó la muestra
- Peso actual: peso que tiene el paciente al momento de la toma de muestra.
- Alimentación: marcar con una cruz el caso que corresponda
 - Materna
 - Artificial
 - Mixta
 - No se alimentó
- Medicación: marcar con una cruz el caso que corresponda
 - Antibióticos
 - Corticoides
 - Ninguna
 - Otro: al dorso (completar el bloque Datos Complementarios del Recién Nacido)
- Transfusión: marcar con una cruz "NO" o "SI" según

Bloque Datos de la Madre

DATOS DE LA MADRE	
Nombre y Apellido:	C.I.:
Domicilio:	Departamento:
Teléfono:	MEDICACIÓN: <input type="radio"/> Ninguna <input type="radio"/> Corticoides <input type="radio"/> Antibióticos <input type="radio"/> Otro: Al dorso

corresponda. En caso de que si haya recibido transfusión indicar la fecha de la misma.

El último bloque de información que se encuentra en el frente de la tarjeta corresponde a los Datos de la madre. Es importante destacar que toda la información solicitada en este bloque es fundamental para un seguimiento y/o eventual contacto con la familia en caso de un resultado alterado o con necesidad de repetición.

En este se debe completar, con letra legible los siguientes campos:

- Nombre y Apellido
- C.I. (en el caso de madres extranjeras colocar N° de pasaporte)
- Domicilio
- Departamento
- Teléfono (celular o fijo). En caso de no tener solicitar el de un familiar.
- Medicación: marcar con una cruz el caso que corresponda
 - Ninguna
 - Corticoides
 - Antibióticos
 - Otro: al dorso (completar el bloque Datos Complementarios de la Madre)

DORSO DE LA TARJETA

Bloque Datos Complementarios del Recién Nacido	<p>DATOS COMPLEMENTARIOS DEL RECIÉN NACIDO</p> <p>MEDICACIÓN:</p> <table border="1"> <tr><td> </td></tr> <tr><td> </td></tr> <tr><td> </td></tr> <tr><td> </td></tr> </table>					<p>En este bloque de información se debe completar los datos del recién nacido indicando si recibió alguna medicación distinta a la ya marcada en el bloque Datos del Recién Nacido del frente de la tarjeta.</p>
Bloque Datos Complementarios de la Madre	<p>DATOS COMPLEMENTARIOS DE LA MADRE</p> <p>MEDICACIÓN (en los últimos 15 días):</p> <table border="1"> <tr><td> </td></tr> <tr><td> </td></tr> <tr><td> </td></tr> <tr><td> </td></tr> </table> <p>ALIMENTACIÓN: <input type="radio"/> Vegana <input type="radio"/> Vegetariana <input type="radio"/> Otra: _____</p>					<p>En este bloque de información se debe completar los datos de la madre indicando si recibió alguna medicación distinta a la ya marcada en el bloque Datos de la Madre del frente de la tarjeta.</p> <p>Además se solicita marcar con una cruz el tipo de Alimentación que tiene (Vegana, Vegetariana, otra) dado que esta información puede impactar en la interpretación de algunos resultados del recién nacido.</p>
Bloque Comentarios/Observaciones	<p>COMENTARIOS/OBSERVACIONES:</p> <table border="1"> <tr><td> </td></tr> <tr><td> </td></tr> <tr><td> </td></tr> <tr><td> </td></tr> </table>					<p>En este bloque se puede consignar cualquier observación y/o información que no se haya reflejado en el resto de los bloques y se considere relevante.</p>

PUNCION DEL TALÓN

Antes de realizar el procedimiento lave las manos. Tenga todas las precauciones, incluyendo el uso de guantes, así como el cambio de los mismos entre infantes. Descarte las lancetas utilizadas en un contenedor para corto-punzantes debidamente identificado.

El procedimiento puede ser doloroso para el recién nacido. El amamantamiento o el contacto piel con piel con uno de los padres puede reducir el sufrimiento. Permitir que los padres seleccionen el método que consideren más adecuado.

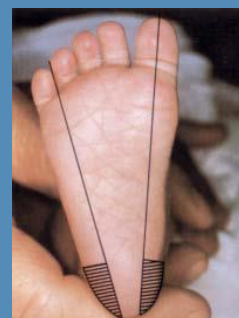
Luego de confirmar la identidad del recién nacido al que le realizará la toma de muestra, siga el procedimiento descrito en la Tabla 5.

Tabla 5: Procedimiento para la toma de muestra de sangre de talón.

Solicitar a la madre/padre que coloque al bebé en posición vertical con uno de los pies descubierto. Mantener el pie abrigado hasta último momento para mejorar el flujo sanguíneo en la zona de punción.



El área rayada indica la zona adecuada para la punción. La punción **NO** debe ser realizada en el área central del pie ya que puede llevar a un daño en los nervios, tendones y/o cartílago del recién nacido.



Masajear suavemente el talón para facilitar la punción. Desinfectar con alcohol el talón del bebé. Permitir que la piel se seque al aire.

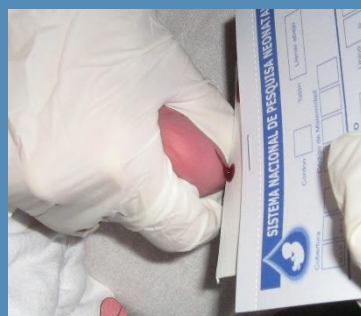
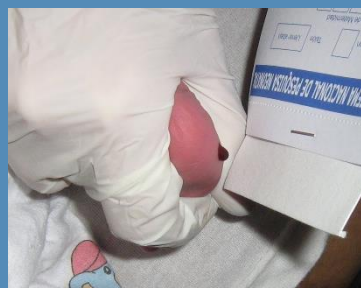


Puncionar el talón con la lanceta especial para talón. Esta brinda un excelente flujo de sangre realizando una incisión estandarizada y de profundidad controlada. Por la seguridad del recién nacido, no deben usarse para la punción agujas u otro tipo de lancetas sin tope para talón.

Descartar la primera gota con algodón o gasa.

Presionar suavemente el talón para dejar formar la siguiente gota de sangre completamente. Evitar el exceso de presión del pie, ya que puede contaminar la sangre con fluido tisular.

Apoyar el papel de filtro en la punta de la gota de sangre y permitirle difundir. Asegurarse de que la gota atravesó el papel de ambos lados. Repetir el procedimiento para obtener al menos **seis** gotas grandes. La sangre debe aplicarse únicamente en un solo lado del papel de filtro. NO aplicar capas de gotas de sangre sucesivas en el mismo lugar ya que invalida la muestra. Una vez completa la toma de muestra, presionar la zona puncionada con una gasa estéril o algodón para frenar el sangrado.

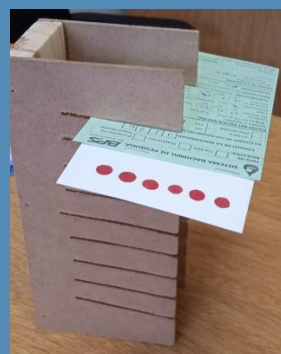


OTRAS FORMAS DE TOMA DE MUESTRA: SANGRE VENOSA/ARTERIAL

Si bien no es el método de elección para la toma de muestra de pesquisa neonatal, en casos en que al recién nacido se lo va a puncionar para otros estudios, se puede utilizar esta muestra, goteando 6 gotas directamente desde la jeringa (sin la aguja) sobre el papel de filtro. La muestra no debe tomar contacto con ningún anticoagulante, ya que interfiere en los resultados.

SECADO Y ENVIO DE MUESTRAS

Luego de tomada la muestra, evitar tocar las manchas de sangre. Dejar secar la muestra a temperatura ambiente al menos durante cuatro horas en los soportes adecuados, en posición horizontal, lejos de fuentes de calor (estufa, luz solar directa, etc.). Evitar el contacto entre las muestras mientras están húmedas.



Colocar cada muestra en los sobres enviados para tal fin. Completar los mismos con los datos de la madre y de la maternidad. Enviar dichas muestras diariamente, recordar que el tiempo es crítico ya que alguno de los desórdenes pesquisados pueden ser mortales en los primeros días de vida.



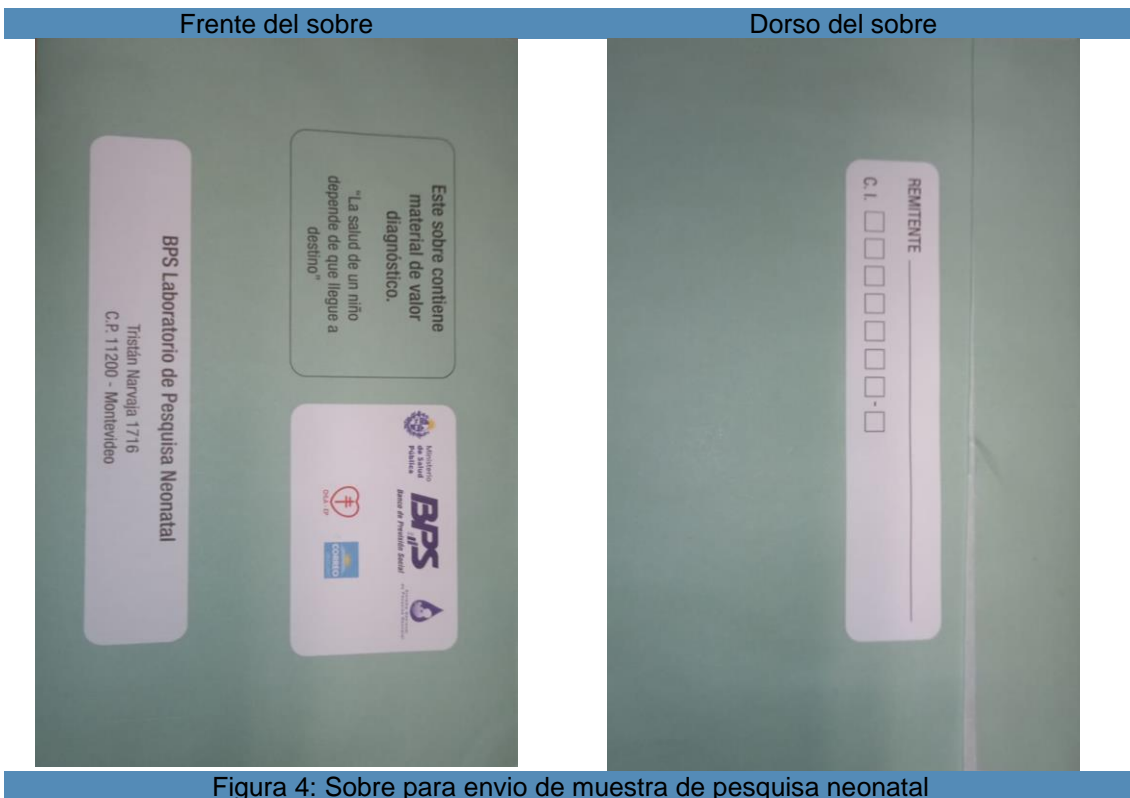


Figura 4: Sobre para envío de muestra de pesquisa neonatal

Las muestras DEBEN SER ENVIADAS DIARIAMENTE al LPN. No se debe esperar varios días para juntar muestras antes de enviarlas para su procesamiento. Las demoras pueden tener consecuencias severas para los recién nacidos afectados.

Los medios para enviar las muestras son los siguientes:

- Correo Nacional: llevar las muestras a la oficina del correo más cercana. Carta certificada para asegurar trazabilidad.
- Mensajería propia: llevar las muestras al LPN con remito identificando cada muestra para asegurar trazabilidad.
- Personalmente: muestras de partos en domicilio y/o seguimiento se entregan en el LPN.

Las muestras de sangre de cordón, para estudios de TSH (HC) son enviadas por la CHL AyEP desde los prestadores del interior hasta nuestro laboratorio. Actualmente se reciben aproximadamente un tercio de los nacidos, ya que la amplia mayoría de los prestadores públicos y privados optan por realizar el estudio de TSH en sus instalaciones.

Calidad de la Muestra

Los rangos de referencia de los biomarcadores utilizados para la pesquisa neonatal están basados en la recepción de una muestra adecuada. En caso contrario, las muestras no podrán ser procesadas, por tal motivo, la calidad es extremadamente importante.

Una vez recibidas las muestras en el LPN, se verifica su validez para los estudios a ser realizados. Todas las tarjetas que entren dentro del criterio "MUESTRAS NO VALIDAS", serán rechazadas y se solicitará nueva muestra al prestador de salud que la envió.

Muestra Válida

La muestra debe quedar completamente embebida en el papel de filtro. Ningún área blanca debe ser visible entre el frente y el dorso de la gota.

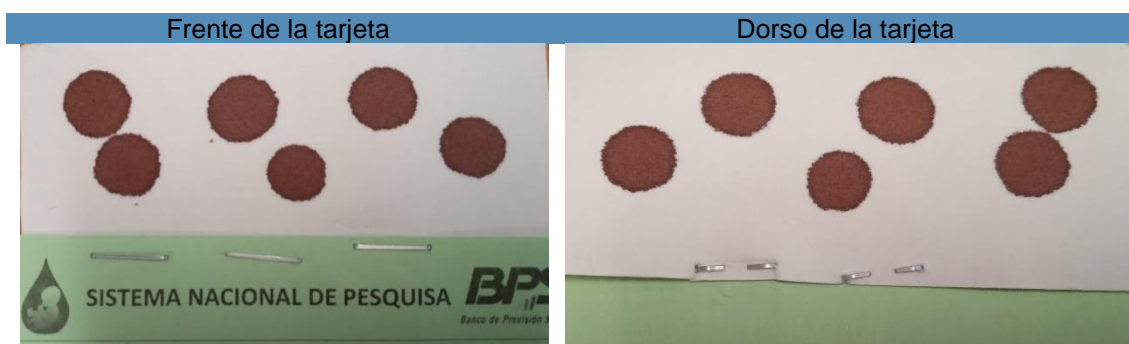


Figura 6: Muestra válida

Los estudios de pesquisa neonatal asumen que la sangre es homogéneamente distribuida en la gota, así como completamente saturada en ambos lados del papel.



Figura 7: muestra válida con perforaciones realizadas en el LPN para procesar pesquisa.

Perforaciones de 3.2 mm de diámetro se cortan de la muestra de sangre y son utilizadas para las pruebas de pesquisa neonatal.

Muestras no Válidas

Si luego de revisadas las muestras recibidas no cumplen con las condiciones óptimas para que el resultado sea confiable, se catalogan como muestras no válidas y automáticamente se informa al prestador que no se puede procesar dicha muestra.

CANTIDAD DE MUESTRA INSUFICIENTE

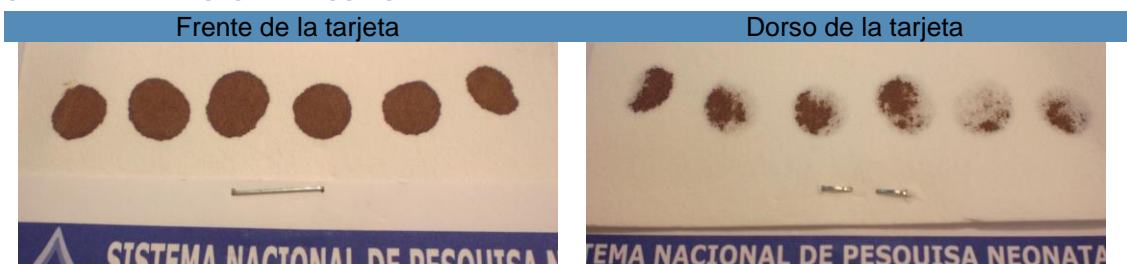


Figura 8: muestra insuficiente

A pesar de que la muestra embebió el frente de la tarjeta, el volumen no fue suficiente para que difundiera correctamente y atravesara el papel de filtro completamente. En varias oportunidades, las muestras parecen estar correctamente tomadas si las inspeccionamos únicamente de un lado, pero al mirar el dorso se verifica inmediatamente que es insuficiente.



Figura 9: muestra insatisfactoria, sangre aplicada en ambos lados del papel

NO se debe aplicar sangre en ambos lados de la tarjeta; si la muestra no paso con la primera aplicación de la sangre sobre el papel de filtro, se debe repetir en una nueva tarjeta.

MUESTRA COAGULADA



Figura 10: muestra coagulada

Cuando se descargan gotas desde la jeringa, por ejemplo, cuando se toma la muestra desde punción venosa, si no se gotea inmediatamente puede coagularse siendo inaceptable la muestra para procesar la pesquisa neonatal.

MUESTRA DESTENIDA, DILUIDA O CONTAMINADA

Frente de la tarjeta



Figura 11: muestra desteñida o contaminada

Evitar que agua, formulas alimentarias, soluciones antisépticas, talcos, lociones de mano u otros materiales tomen contacto con los papeles de filtro antes y después de haber tomado la muestra. Asegurar que el talón del recién nacido está libre de alcohol antes de realizar la punción. Asegurar que la muestra esta seca antes de ensobrar y enviar.

MUESTRA DE SANGRE SOBRESATURADA/SUPERPUESTA

Frente de la tarjeta



Figura 12: muestra superpuesta

La aplicación repetida de muestra en la misma área o sobresaturación del papel de filtro puede llevar a un volumen excesivo de sangre a ser analizado, potencialmente resultando en un resultado falso positivo o negativo, ya que la concentración no es uniforme.

MUESTRA EXIBE ANILLO DE SUERO

Frente de la tarjeta

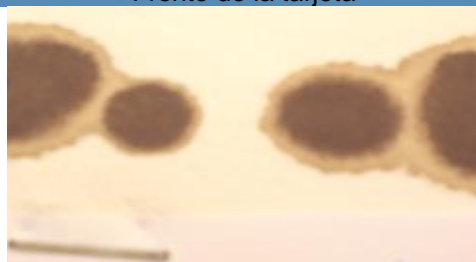


Figura 13: muestra con anillos de suero

La presión excesiva para exprimir la sangre de la punción de talón puede causar hemolisis de la muestra o resultar en una mezcla de fluidos tisulares, lo cual puede afectar el resultado.

MUESTRA DAÑADA DURANTE EL TRASLADO

Se reciben en el LPN muestras húmedas y/o con el sobre dañado.

FALTA DE DATOS DEMOGRAFICOS O DATOS DEMOGRAFICOS ERRONEOS

Los datos demográficos de la tarjeta deben completarse siempre para asegurar la identidad inequívoca de la muestra. En algunas oportunidades el LPN recibe muestras que contienen información demográfica de dos recién nacidos distintos, en estos casos se requiere la repetición de ambos niños para asegurar que el resultado de la pesquisa neonatal es el correcto.

La falla en la información demográfica proporcionada por el prestador de salud puede resultar en una demora en la recaptación del recién nacido en caso de que su pesquisa sea alterada o puede dificultar la interpretación del resultado.

Política de Rechazo de Muestras

Si se determina que la muestra es no válida para realizar los estudios de la pesquisa neonatal, un funcionario del LPN se pondrá en contacto con el prestador de salud (en caso de Montevideo) o con la CHL AyEP para prestadores del interior. Es responsabilidad del prestador de salud coordinar la repetición de la muestra.

Si los datos de la tarjeta son escasos, un funcionario del LPN se pondrá en contacto con un familiar o con el centro que asistió el parto para obtener la información faltante.

Recomendaciones para el Aseguramiento de Calidad de la Muestra

Es fundamental que cada prestador tenga un procedimiento definido para verificar la calidad de la muestra tomada, de forma de poder resolver repetir en el momento, evitando demoras y potenciales daños al recién nacido. Para ello se sugieren las acciones que figuran en la tabla 5.

Tabla 5: Recomendaciones para el aseguramiento de calidad de las muestras en el prestador de salud

1	Disponer de un procedimiento interno que asegure que la pesquisa neonatal sea realizada y registrada para posibles seguimientos.
2	Designar responsables para: <ul style="list-style-type: none"> • El llenado de tarjetas • Toma de muestra • Registro de que se realizó la pesquisa • Control de calidad de la muestra tomada • Envío de la muestra • Asegurarse de que el resultado fue incorporado a la historia del bebé
3	Establecer procedimientos para: <ul style="list-style-type: none"> • Asegurar la toma de muestra antes del alta • Informar a los padres o tutores la necesidad de repetición si el bebé es dado de alta tempranamente, es prematuro o gemelar, bajo peso o recibió transfusión o corticoides. • Realizar la toma de muestra bajo circunstancias especiales (pre términos en cuidados especiales, transferencias a otras instituciones, etc.) • Documentar si algún padre o tutor se rehúsa a la pesquisa del recién nacido.
4	Implementar un proceso para asegurar que todo el personal está informado de la responsabilidad que tienen en el éxito del Programa Nacional de Pesquisa Neonatal y del Lactante.
5	Implementar una guía interna para la toma de muestra, mantener al personal capacitado y actualizado.
6	La pesquisa neonatal es un procedimiento de todo el año, siempre tiene que haber suplentes de los responsables de cada tarea, no podemos permitirnos cortar el proceso o demorarlo por causa de licencias del personal que regularmente trabaja en la pesquisa.

Negativa de los Padres para la Toma de Muestra

Toda negativa por parte de los padres de realizar la toma de muestra de pesquisa neonatal debe ser documentada. Previamente, el personal asignado para tal fin en el prestador debe explicar las consecuencias de la no realización de pesquisa neonatal y lo peligroso que puede ser en caso de que el bebé sea portador de alguna de las enfermedades pesquisadas, poniéndolo en riesgo a tener daños permanentes o incluso a una posible muerte. Se debe de asegurar que los padres comprenden esta situación y que posteriormente firmen un documento de negativa. Este debe de adjuntarse a la historia y una copia ser remitida al LPN como si fuera una tarjeta para su ingreso al sistema.

Información para Padres/Tutores

La educación a los padres/tutores es fundamental para el éxito de la pesquisa neonatal. Los padres informados tienen más herramientas para comprender un resultado de pesquisa positivo y los pasos a seguir en el proceso. Además, los padres informados experimentan menos ansiedad asociada a los pedidos de repetición por muestra insatisfactoria o insuficiente y pueden, además, tomar decisiones sobre la salud de sus hijos.

Bajo estas premisas se generó un material informativo básico (Figura 14), para que los prestadores de salud puedan hacer llegar lo que los padres necesitan saber sobre la pesquisa neonatal. Se sugiere brindar este folleto (incluido dentro de los insumos entregados para la toma de muestra) tanto en las clases preparto, durante el último trimestre de embarazo o al momento de realizar la toma de muestra del recién nacido.

Recordá que...

El Programa de Pesquisa Neonatal **no** reemplaza los controles pediátricos habituales.

RECONOCIMIENTO

Por Decreto N° 325/013, se reconoció al Laboratorio de Pesquisa Neonatal del Banco de Previsión Social como único centro de diagnóstico, confirmación y seguimiento para las patologías de detección obligatoria a través de una gota de sangre.

Si tenés alguna consulta, podés comunicarte al 0800 1767.

BPS
Banco de Previsión Social

Una pequeña gota de sangre puede cambiar toda su vida

Lo que los padres deben saber sobre la Pesquisa Neonatal

BPS
Banco de Previsión Social

Sistema Nacional de Pesquisa Neonatal

La salud de tu bebé importa: una gota de sangre puede cambiar toda su vida

Tu Maternidad, junto con el Ministerio de Salud Pública, el Banco de Previsión Social, la Administración Nacional de Correos y la Comisión Honoraria de Lucha Antituberculosa y Enfermedades Prevalentes (CHL.AyEP) trabajan en conjunto para diagnosticar precozmente algunas enfermedades, intentando asegurar el normal desarrollo de todos los niños que nacen en el país.

El Programa Nacional de Pesquisa Neonatal ayuda a identificar enfermedades poco frecuentes que, estudiadas al momento de nacer, pueden prevenir daños irreversibles en la salud de tu bebé, como un retardo mental severo.

Estas enfermedades son tratables. Si tu bebé tiene alguna de ellas podrá ser diagnosticado tempranamente a través de estos estudios.

El tratamiento es sencillo y eficaz, lo que lo ayudará a tener una vida más saludable.

¿Qué pruebas realiza el Programa Nacional de Pesquisa Neonatal y del Lactante?

En el Laboratorio de Pesquisa Neonatal del BPS se realiza en forma obligatoria la detección, a partir de las gotas de sangre, de Hipotiroidismo Congénito, Fenilcetonuria, Hiperplasia Suprarrenal Congénita, Fibrosis Quística y Déficit de Acil CoA Deshidrogenasa de cadena media. También se realiza, en un plan piloto, la detección de varias enfermedades más, entre las que se encuentran las alteraciones del metabolismo de los aminoácidos, de la beta oxidación mitocondrial de ácidos grasos, acidemias orgánicas y hemoglobinopatías.

¿Cómo se realizan los estudios?

Estos estudios se realizan a partir una gota de sangre extraída del talón. Para esto, el niño debe haberse alimentado y cumplido por lo menos las 40 horas de vida.



¿Cómo obtengo el resultado del análisis?

Es enviado a tu prestador de salud para ser adjuntado a la Historia Clínica y valorado por el médico de tu bebé. Consultalo siempre con el pediatra.

¿Por qué algunos bebés necesitan ser citados nuevamente?

- Porque no se pudo realizar el estudio a partir de la muestra obtenida.
- Porque la mamá o el recién nacido recibieron alguna medicación que interfiere con el resultado.
- Porque el primer estudio necesita ser confirmado.
- Porque debe repetirse sistemáticamente para recién nacidos prematuros o gemelares a los 20 días de vida.

¿Qué ocurre si debo repetir el estudio?

Se comunicarán contigo solicitándote que concurras a la brevedad para obtener una nueva muestra de sangre. No todos los niños con un resultado alterado tendrán una enfermedad.

¿Qué ocurre si el resultado de mi bebé es positivo?

Se contactarán inmediatamente contigo para solicitarte que concurras a una consulta con el médico especialista.

Figura 14: Exterior e Interior del folleto de pesquisa neonatal.

Enfermedades que se Pesquisan

HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO

El Hipotiroidismo es la enfermedad producida por la disminución de las Hormonas Tiroideas, ya sea por producción insuficiente o por resistencia a su acción en los tejidos diana.

De acuerdo a la localización anatómica de la falla en la producción hormonal se clasifica en:

- Hipotiroidismo primario: por afectación de la Glándula Tiroides
- Hipotiroidismo secundario por afectación de la Hipófisis
- Hipotiroidismo terciario por afectación del Hipotálamo
- Hipotiroidismo periférico por resistencia a las hormonas tiroideas en los tejidos diana.

HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO PRIMARIO

El hipotiroidismo congénito (HC) es la endocrinopatía más común en la infancia. Es la ausencia o disminución severa de hormonas tiroideas desde el nacimiento, debido a la falta de la glándula tiroidea o de la acción de hormonas tiroideas desde la vida fetal. Aunque la ausencia de hormonas esté desde la etapa fetal, la mayoría de los recién nacidos afectados parecen normales debido a la protección relativa y transitoria otorgada por el paso transplacentario de hormonas tiroideas maternas.

Es la causa más común de retardo mental prevenible por medio de un diagnóstico temprano y tratamiento oportuno. La falta de hormonas tiroideas produce en el sistema nervioso central un retardo en la arborización dendrítica, vascularización, migración neuronal y maduración de las conexiones interneuronales, que se traduce en lesiones irreversibles del tejido neuronal, siendo esto la causa del retardo mental y otras alteraciones neurológicas. A nivel sistémico interfiere con todos los procesos metabólicos y de maduración del organismo sobre todo en el tejido óseo y por tanto en el crecimiento.

En el periodo posnatal es fundamental la participación de las hormonas tiroideas en el crecimiento, se observa un sinergismo en la síntesis de hormona de crecimiento y tiroidea; por lo que se deduce que el feto con HC nace con talla normal que luego se va comprometiendo.

La mayoría de los recién nacidos con hipotiroidismo congénito no presentan sintomatología clínica típica de deficiencia alguna y solo en el 3 a 5% se puede sospechar clínicamente el diagnóstico a esta edad, por lo que se dificulta la detección temprana de la enfermedad, sino existen programas de pesquisa neonatal. Si el niño no se trata precozmente, empiezan a aparecer signos como: succión inadecuada, ictericia prolongada, hipotermia, edema, fontanela amplia, llanto ronco, constipación, hipotonía, piel seca y áspera, mixedema y fallo del crecimiento. El diagnóstico en etapa tardía puede dejar secuelas neurológicas graves, especialmente retardo mental.

PESQUISA NEONATAL DE HC

Por todo lo expuesto es que mundialmente se recomienda la pesquisa neonatal de HC y en nuestro país es obligatoria por el decreto 183/994 del 21 de setiembre de 1994.

La muestra elegida es la sangre de cordón, dado que es una muestra obtenida sin causar ninguna molestia al niño ni a su madre. Los departamentos del norte del Río Negro envían la muestra de sangre de cordón dejándola gotear y secar sobre un papel de filtro especial.

Las maternidades del sur, más próximas a Montevideo y al Laboratorio de Pesquisa Neonatal envían suero obtenido de centrifugar la sangre de cordón. Este suero es enviado refrigerado en conservadoras apropiadas.

Si por algún motivo no se obtuvo la sangre de cordón, se puede realizar el estudio a partir de la sangre de talón, ya que el niño normalmente presenta una elevación de su TSH debido al frío y esta se normaliza alrededor de las 40hs. de nacido.

A lo largo de los años y con el aumento de disponibilidad de testear TSH en los laboratorios de los prestadores públicos y privados, estos han elegido realizar la pesquisa en sus propias instalaciones. En la actualidad, en el LPN pesquisamos alrededor de un tercio de los nacidos, todos ellos del interior del país para HC.

Los puntos de corte se establecen para la población de estudio según la metodología que se esté utilizando en el laboratorio. Los valores de referencia son informados junto con el resultado correspondiente.

Estos son diferentes si se procesó suero de cordón, sangre entera de cordón en papel de filtro o la muestra de talón en papel de filtro a las 40hs de vida. Todo niño que presente un valor de TSH por encima del punto de corte deberá ser citado para repetir el estudio de acuerdo al algoritmo que presentamos (Figura 15).

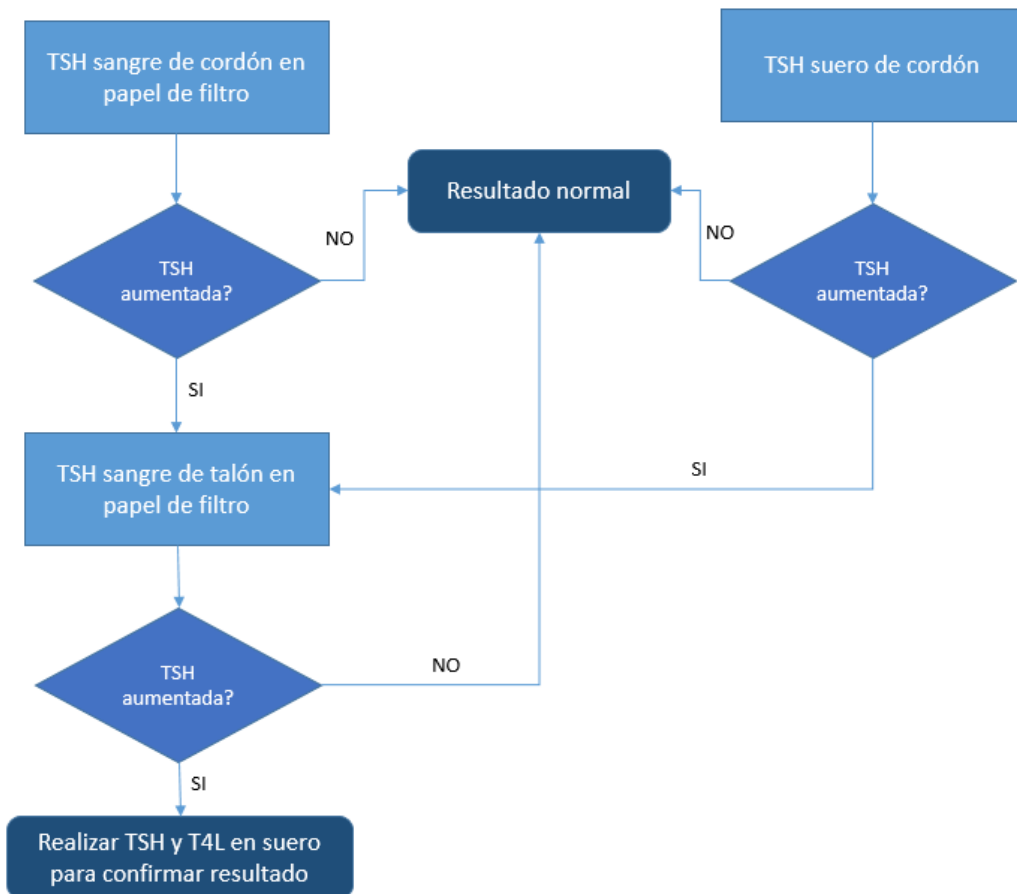


Figura 15: Algoritmo para la pesquisa de HC

Es necesario evaluar la función tiroidea del recién nacido pre término en las primeras semanas de vida. Se pone como pauta la repetición a los 20 días, pero si es posible conviene evaluarlo semanalmente. La inmadurez hipofisaria no permite un nivel adecuado de TSH, por este motivo el HC en un prematuro puede pasar desapercibido, dando un nivel bajo de TSH interpretado como normal. Se debe repetir a los 20 días y si es necesario también realizar T4 libre.

Un resultado de la pesquisa por encima del valor de corte, requiere una segunda muestra en suero, siendo este el estudio confirmatorio. Los resultados esperados en un caso positivo serán niveles elevados de TSH y niveles normales o bajos de T4 libre (T4I).

Frente a un posible positivo se debe citar al niño, haciendo la conexión con el pediatra tratante y endocrinólogo pediátrico. El resultado de la 2da muestra debe estar en un plazo no mayor a los 15 días ya que el inicio del tratamiento en este plazo permite asegurar un niño con desarrollo ponderal e intelectual normal.

A 30 años del decreto de obligatoriedad se han estudiado más de un millón de recién nacidos, arrojando una incidencia de la enfermedad en nuestro país es de 1:2100, aproximadamente.

DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO

La confirmación diagnóstica, instauración del tratamiento y seguimiento deben realizarse desde el prestador de salud del recién nacido. Se sugiere que un endocrinólogo y pediatra valoren al recién nacido y en caso de confirmar el diagnóstico instaurar el tratamiento lo antes posible para normalizar la función tiroidea y así evitar las secuelas irreversibles.

Siempre solicitamos mantener una información bidireccional con el LPN para poder evaluar resultados y eficacia del PNPNL.

HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA

La Hiperplasia Suprarrenal Congénita (HSC) es una alteración endocrinológica heredada en forma autonómica recesiva, ocasionada por un defecto en alguna de las enzimas que intervienen en la conversión de colesterol en cortisol. El cortisol es sintetizado a partir del colesterol en la corteza adrenal en 5 conversiones enzimáticas sucesivas. La síntesis deficiente de cortisol en la HSC puede deberse a mutaciones en las enzimas de la síntesis de esteroides.

Más del 90% de los casos se deben a deficiencia de la actividad de la enzima 21-hidroxilasa, que se requiere para convertir la 17-hidroxiprogesterona en 11-desoxicortisol. A causa de este bloqueo enzimático el principal metabolito que se acumula es la 17-hidroxiprogesterona, razón por la cual se utiliza su dosificación en los programas de pesquisa neonatal. En pacientes con deficiencia de 21-hidroxilasa la escasa síntesis de cortisol lleva a la estimulación crónica de la corteza adrenal por la corticotropina con la consecuente sobreproducción de los precursores del cortisol. Algunos de estos precursores entran en la ruta biosintética de los andrógenos, causando signos y síntomas de androgenización excesiva (genitalia ambigua en niñas y crecimiento somático precoz con aceleración de la madurez ósea en ambos sexos).

La enfermedad se manifiesta con un amplio espectro de fenotipos clínicos, que tradicionalmente se clasifican en:

1. Forma clásica, severa.
 - a. Perdedor de sal, con déficit en la síntesis de cortisol y de aldosterona.
 - b. No perdedor de sal, con biosíntesis de aldosterona (tipo virilizante simple)
2. Forma no clásica, moderada o de manifestación tardía.

El 75 % de los pacientes con deficiencia clásica de 21-hidroxilasa presentan severas dificultades en la hidroxilación de progesterona y no pueden sintetizar adecuadamente aldosterona, por lo que presentan la forma perdedora de sal. Es una insuficiencia suprarrenal primaria, por lo que es una enfermedad grave donde puede existir riesgo de vida. Se acumulan precursores como progesterona y 17-hidroxiprogesterona, que pueden actuar como antagonistas de los mineralocorticoides, exacerbando los efectos de la deficiencia de aldosterona. La excreción renal de sodio en pacientes no tratados es excesiva y puede resultar en hipovolemia e hiperreninemia. Estos pacientes no pueden secretar eficientemente potasio lo que puede dar lugar a hiperkalemia. Los individuos con la forma perdedora de sal pueden parecer normales al nacimiento pero en el primer mes de vida pueden desarrollar una crisis salina que puede ser fatal si no

son tratados adecuadamente. Se puede detectar paraclínicamente antes de los primeros signos clínicos, con el ionograma que evidencia la hiperkalemia e hiponatremia, y luego con signos de deshidratación e inadecuado aumento ponderal. En general, la presentación clínica es muy amplia. Se puede presentar disminución de peso, vómitos, diarrea, depresión neurosíquica, apnea, deshidratación, shock y elementos que se confunden con los de un cuadro séptico. Las niñas con deficiencia clásica de 21-hidroxilasa están expuestas, desde la séptima semana de gestación, a niveles elevados de andrógenos. Estas niñas exhiben distintos grados de virilización, con presentación de genitales ambiguos, con aumento del tamaño del clítoris y labios mayores fusionados. En los varones afectados no se observan alteraciones en los genitales externos, por lo que no hay signos que alerten de la presencia de la enfermedad, siendo esto potencialmente más riesgoso para los afectados del sexo masculino. En ambos sexos puede existir aceleramiento del crecimiento óseo, pubertad precoz y corta estatura.

Los pacientes con deficiencia de 21-hidroxilasa no clásica producen cantidades normales de cortisol y aldosterona a expensas de una mayor producción de precursores de hormonas sexuales. El hirsutismo es el signo más común en mujeres sintomáticas, seguido de oligomenorrea y acné. Puede verse disminuida la fertilidad tanto en mujeres como en hombres.

PESQUISA DE LA HSC

La HSC es una patología que cumple con los requisitos para formar parte de un programa de pesquisa neonatal. Es una enfermedad potencialmente fatal, de alta incidencia y cuyo temprano diagnóstico y tratamiento disminuye su alto índice de morbimortalidad. Desde junio del 2007 se realiza la pesquisa de la HSC por deficiencia de la enzima 21-hidroxilasa en el LPN. Se cuantifica la hormona 17-hidroxiprogesterona presente en muestra de sangre entera recogida sobre papel de filtro, obtenida por punción de talón.

La concentración de 17-hidroxiprogesterona depende de la edad gestacional y el peso al nacer del recién nacido (para los bebés pre término), por lo que están determinados los distintos valores de referencia según esta condición. El mismo es informado junto con el resultado correspondiente.

Frente a un resultado alterado y basados en la información que se dispone en la tarjeta se procede a repetir o no la toma de muestra según el algoritmo definido en la figura 16.

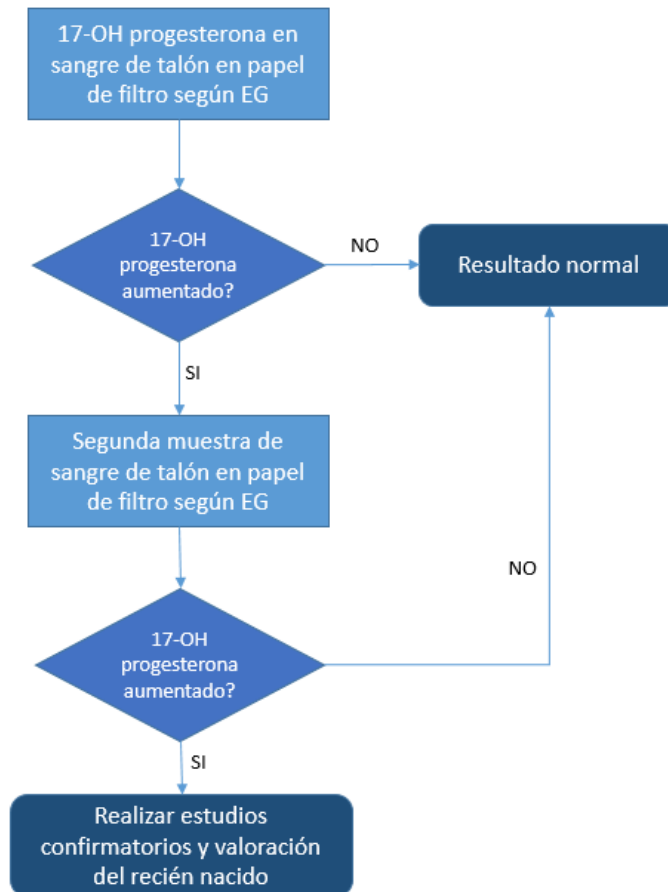


Figura 16: Algoritmo para la pesquisa de HSC

Todo resultado alterado en la pesquisa debe ser confirmado mediante estudios complementarios en suero. En este punto el resultado es notificado a los padres y al centro de salud donde el niño es atendido para que lo controle el médico pediatra y lo derive a un especialista endocrinólogo. Los estudios confirmatorios empiezan en primer lugar con la dosificación de la hormona 17-hidroxiprogesterona en suero. Luego debe solicitarse estudios de cortisol en sangre, androstenediona, actividad de la renina plasmática, el nivel de aldosterona plasmática y cariotipo. También es importante para evaluar el estado inmediato del paciente solicitar ionograma y glicemia. No podemos perder de vista que si no se trata, la HSC puede provocar un desequilibrio electrolítico, especialmente sodio y potasio, lo que a su vez puede provocar rápidamente un shock y la muerte.

Desde la promulgación del decreto de obligatoriedad se han estudiado más de medio millón de recién nacidos, arrojando una incidencia de la enfermedad en nuestro país es de 1:17000, aproximadamente.

DIAGNOSTICO, TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO

La confirmación diagnóstica, instauración del tratamiento y seguimiento deben realizarse desde el prestador de salud del recién nacido. Se sugiere que un endocrinólogo y pediatra valoren al recién nacido y en caso de confirmar el diagnóstico instaurar el tratamiento lo antes posible para prevenir graves episodios de pérdida

salina, evitar errores en la asignación de sexo y permite el diagnóstico de los varones afectados.

Siempre solicitamos mantener una información bidireccional con el LPN para poder evaluar resultados y eficacia del PNPNL.

HIPERFENILALANINEMIA

La Hiperfenilalaninemia (HFA) es un término genérico que se otorga a un fenotipo en el cual existe un aumento persistente de la concentración plasmática de fenilalanina (Phe) causado por trastornos de la hidroxilación hepática de este aminoácido. Este sistema de hidroxilación de la fenilalanina a tirosina, implica esencialmente la enzima fenilalanina hidroxilasa (PAH) y la coenzima tetrahidrobiopterina, que se reduce en la reacción de hidroxilación y debe ser generado por otra enzima la dihidropteridina reductasa (DHPR). La principal causa de Hiperfenilalaninemia es el defecto de actividad de fenilalanina hidroxilasa, que constituye un 98% de los casos diagnosticado. Los defectos de síntesis y reciclaje implican el 2% restante, debiéndose considerar especialmente en el diagnóstico diferencial de la hiperfenilalaninemia, ya que su tratamiento y pronóstico son diferentes.

CLASIFICACIÓN Y ASPECTOS CLÍNICOS

Las HFA son clasificadas de forma arbitraria, según la concentración plasmática de Phe al diagnóstico y la tolerancia de Phe diaria, es decir en la cantidad de Phe de la dieta capaz de mantener las concentraciones plasmáticas del aminoácido dentro de un rango recomendado. Se incluyen desde formas benignas (HPA benigna) a formas más graves como la fenilcetonuria (PKU).

El niño con PKU nace sin ninguna alteración siendo el deterioro neurológico e intelectual progresivo durante los primeros meses y hasta los primeros años de vida. Por un lado, la Phe acumulada produce efectos tóxicos sobre el Sistema Nervioso Central y por otro lado, la tirosina, aminoácido derivado del metabolismo de la Phe, es precursor de neurotransmisores (sustancias químicas que transmiten información entre las neuronas).

PESQUISA NEONATAL DE HFA

La muestra utilizada es la sangre de talón sobre papel de filtro. La misma es testada por espectrometría de masas en tándem (MS/MS) y así se obtiene la concentración de Phe y Tyr, así como el cociente entre ambas Phe/Tyr, indicador del funcionamiento de la vía metabólica.

Anualmente se revisa el punto de corte poblacional, estableciéndolo como el percentil 99 como límite de decisión.

Como se muestra en la Figura 17, las muestras con determinaciones de Phe y del cociente Phe/Tyr inferiores al punto de corte, se considerarán negativas, siempre y cuando el recién nacido haya iniciado alimentación proteica al menos 24 horas antes de la toma de muestra para la pesquisa neonatal. En caso contrario, la muestra se deberá de repetir y re testear para verificar el resultado.

Cuando el resultado para Phe y Phe/Tyr es alterado, se repite sobre la misma muestra para verificarlo. Con esos resultados y según la gravedad del perfil se toma la decisión de solicitar una nueva muestra o remitir al recién nacido directamente al Equipo de EIM.

Se considera un resultado positivo para la pesquisa neonatal de HFA, cuando el resultado obtenido en la primera y en la segunda muestra (si se solicitó esta última) presenta una concentración igual o superior a los límites de decisión establecidos para las muestras consideradas normales.

Como toda metodología, pueden existir falsos positivos y falsos negativos. Los falsos positivos se asocian mayormente a inmadurez hepática, fundamentalmente en recién nacidos prematuros, trastornos asociados con una disfunción hepática o con nutrición parenteral. Los falsos negativos se vinculan directamente con que el recién nacido no haya iniciado la alimentación antes de tomar la muestra o que presenten dificultades alimentarias como los vómitos excesivos.



Figura 17: Algoritmo para la pesquisa de HFA

Desde la promulgación del decreto de obligatoriedad se han estudiado más de medio millón de recién nacidos, arrojando una incidencia de la enfermedad en nuestro país es de 1:14000, aproximadamente.

DIAGNOSTICO, TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO

La confirmación diagnóstica, instauración del tratamiento y seguimiento se realizan desde el Equipo de EIM del CRENADECER quienes valoran al recién nacido y en caso de confirmar el diagnóstico iniciar el tratamiento lo antes posible para evitar las secuelas irreversibles.

Siempre mantenemos una información bidireccional con el LPN para poder evaluar resultados y eficacia del PNPNL.

MCADD

La deficiencia de acil CoA-deshidrogenasa de cadena media (deficiencia de MCAD o MCADD) es un trastorno congénito de la oxidación mitocondrial de los ácidos grasos. Esta deficiencia se caracteriza por la incapacidad de producir cantidades adecuadas de la enzima implicada en el metabolismo de los ácidos grasos de cadena media, fundamental en el proceso de proporcionar energía al organismo durante períodos de ayuno prolongado y mayores demandas de energía.

Debido al bloqueo enzimático no se pueden metabolizar los ácidos grasos de 4 a 12 carbonos, produciéndose un incremento de ésteres de acil-CoA de cadena media, elevación de ácidos grasos de cadena media, ácidos dicarboxílicos, acilglicinas y acilcarnitinas de cadena media en plasma y orina.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Los bebés con deficiencia de MCADD no presentan síntomas al nacer, pero a menudo desarrollan síntomas entre los tres y los 24 meses de edad en respuesta a un ayuno prolongado o a una enfermedad común. Sin embargo, sin estos desencadenantes ambientales la supervivencia puede continuar hasta la edad adulta. Los signos clínicos son variables y pueden confundirse con otros trastornos de oxidación de ácidos grasos. Los bebés pueden presentar hipoglucemia, vómitos y letargo, que pueden progresar a convulsiones, coma y muerte súbita. A menudo hay hepatomegalia y enfermedad hepática aguda. Aproximadamente el 20% de los afectados mueren durante la primera crisis.

PESQUISA NEONATAL DE MCADD

La detección de deficiencia de MCAD se realiza mediante espectrometría de masas en tándem (MS/MS). El marcador principal de la deficiencia de MCAD es la octanoil carnitina (C8). Si C8 está elevado, se analizan marcadores secundarios especialmente la relación octanoil carnitina con decanoilcarnitina (C8/C10). Además se evalúan dentro del perfil C6, C10 y C10:1.

Anualmente se revisa el punto de corte poblacional, estableciéndolo como el percentil 99 como límite de decisión.

Como se muestra en la Figura 18, las muestras con determinaciones de C8 y del cociente C8/C10 inferiores al punto de corte, se considerarán negativas.

Cuando el resultado para C8 y C8/C10 es alterado, se repite sobre la misma muestra para verificarlo. Con esos resultados y según la gravedad del perfil se toma la decisión de solicitar una nueva muestra o remitir al recién nacido directamente al Equipo de EIM.

Se considera un resultado positivo para la pesquisa neonatal de MCADD, cuando el resultado obtenido en la primera y en la segunda muestra (si se solicitó esta última) presenta una concentración igual o superior a los límites de decisión establecidos para las muestras consideradas normales.

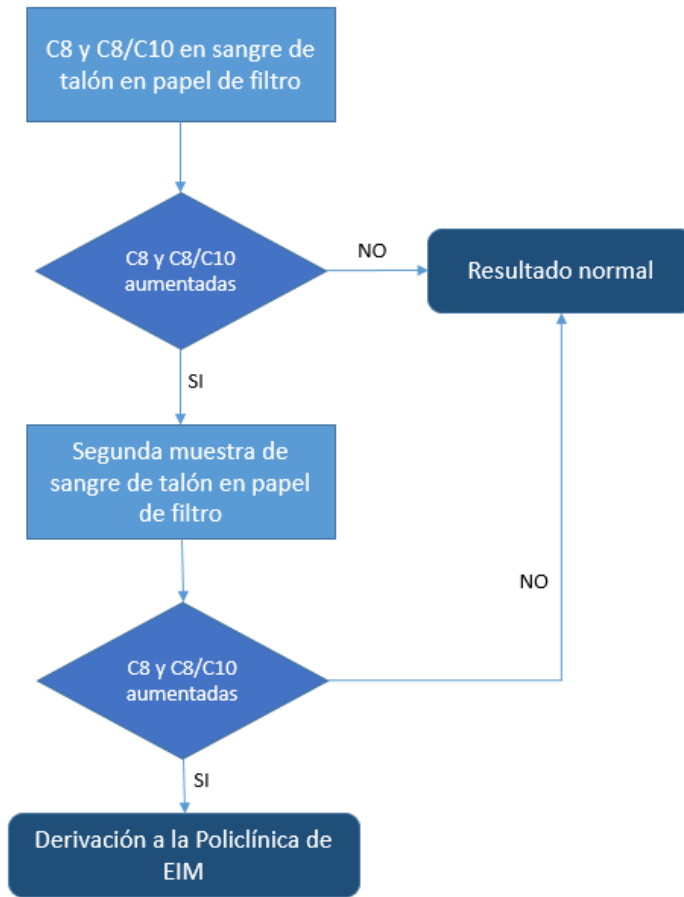


Figura 18: Algoritmo para la pesquisa de MCADD

Desde el inicio del plan piloto en 2008 se han estudiado más de medio millón de recién nacidos, arrojando una incidencia de la enfermedad en nuestro país es de 1:100000, aproximadamente.

DIAGNOSTICO, TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO

La confirmación diagnóstica, instauración del tratamiento y seguimiento se realizan desde el Equipo de EIM del CRENADECER quienes valoran al recién nacido y en caso de confirmar el diagnóstico iniciarán el tratamiento lo antes posible para evitar las secuelas irreversibles.

Siempre mantenemos una información bidireccional con el LPN para poder evaluar resultados y eficacia del PPNL.

HEMOGLOBINOPATÍAS

La hemoglobina es la proteína encargada de transportar oxígeno a las células y tejidos. Su estructura básica general está compuesta por 4 cadenas polipeptídicas (globinas) y un grupo porfirina al que se le une ión de hierro, llamado (grupo hemo).

Según la etapa de la vida, podemos encontrar diferentes formas de hemoglobinas diferenciándose cada una por las cadenas de globina que las constituyen. Es así que en el adulto la hemoglobina predominante es la Hb A, compuesta por dos cadenas alfa y dos cadenas beta ($\alpha_2\beta_2$), y en menor proporción la HbA2 formada por 2 cadenas alfas

y dos delta ($\alpha_2\delta_2$). En el recién nacido sin embargo, la hemoglobina predominante es la Hb F o hemoglobina fetal formada por dos cadenas alfa y dos gama ($\alpha_2\gamma_2$). Al día de hoy se han reportado más de 1200 mutaciones que generan una hemoglobina variante.

Hablamos de (pesquisa) hemoglobinopatías para referirnos a las patologías hereditarias, de origen autosómico recesivo, que afectan a las cadenas poli peptídicas (globinas) de la hemoglobina. Estas alteraciones pueden clasificarse en 2 grupos:

- hemoglobinopatías estructurales, donde existe una mutación puntual de un aminoácido de la cadena de globina
- talasemias donde existe una delección de una parte de la cadena provocando una disminución de la producción de una cadena de globina
- combinaciones de ambas

Muchas de estas mutaciones están asociadas a una región u origen poblacional, las más conocidas, anemia falciforme (Hb S) y talasemias, son asociadas a población de África y el mediterráneo y surgieron como forma de protección contra la malaria. Debido a los fenómenos migratorios y al tráfico de esclavos africanos, actualmente podemos encontrarlas distribuidas en el mundo entero.

La Organización Mundial de la Salud ha estimado que aproximadamente el 7% de la población mundial es portadora de genes asociados a trastornos de la hemoglobina de importancia clínica. Estudios realizados demuestran que un diagnóstico precoz de estas patologías contribuye con un mejor pronóstico vital y funcional, la morbi-mortalidad se puede disminuir sustancialmente en los 5 primeros años de vida si se realiza el diagnóstico neonatal. Además se ha probado que la profilaxis, con Penicilina Oral en niños con Anemia falciforme, disminuía en un 84% la incidencia de infección neumocócica evitando la muerte por esta causa.

La pesquisa de estas patologías tiene como objetivo encontrar de forma temprana la presencia de una hemoglobina variante. Dado que el neonato presenta mayoritariamente Hb F, no presenta síntomas hasta aproximadamente los 6 meses de vida, donde la HbF que actúa de forma protectora disminuye para dar paso a la presencia mayoritaria de la Hb A o sus variantes.

Considerando el carácter hereditario, se puede encontrar combinaciones genéticas diversas. Es así que tenemos los casos patológicos (homocigotas) donde se hereda una hemoglobina variante tanto de padre como de la madre, o los rasgos donde se hereda de uno de los progenitores una Hb A y otra variante (heterocigosis). Este último, sin manifestaciones clínicas excepto que se encuentre en situaciones de estrés, ejemplo disminución de la disponibilidad de oxígeno. En todos los casos el hallazgo de hemoglobinas variantes da lugar a la posibilidad de asesoramiento genético a la familia.

PESQUISA DE LAS HEMOGLOBINOPATIAS

La detección de hemoglobinopatía se realiza mediante cromatografía líquida (HPLC) y electroforesis capilar, utilizándose ambas técnicas de forma complementaria.

Ambas metodologías muestran el perfil de hemoglobinas presentes en la muestra de sangre de talón del recién nacido. En función de este resultado y la información presente en la tarjeta de realiza la interpretación del resultado.

Como se muestra en la Figura 19, las muestras con perfil de hemoglobina FA se consideran normales.

Cuando el resultado del perfil de Hb es alterado, se repite sobre la misma muestra para verificarlo. Dentro de lo que se observa como alterado, podemos estar en dos situaciones: portador o patológico.

Si el resultado corresponde a un caso de portador, se realiza el informe correspondiente no implicando patología o seguimiento clínico.

Si el resultado es patológico, se solicita una nueva muestra y se procede de la misma forma que con la primera muestra. Si en la segunda muestra se confirma una posible patología se informa el resultado y se sugiere realizar estudios confirmatorios y/o seguimiento clínico con hematólogo en su Prestador Integral de Salud.

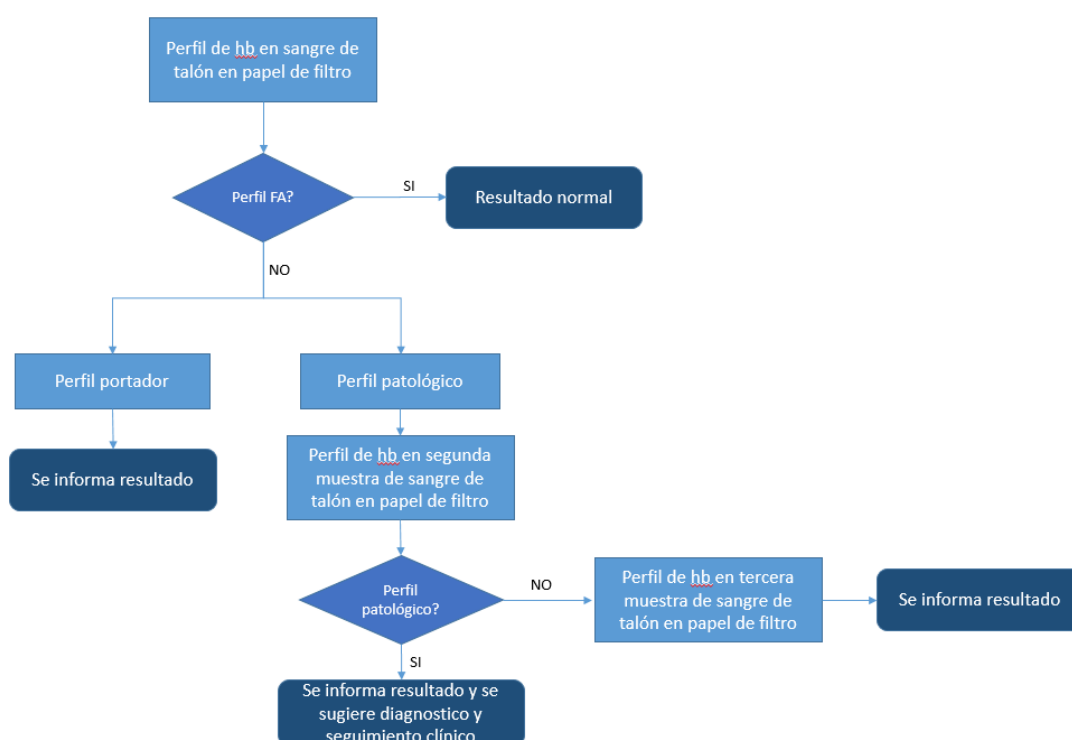


Figura 19: Algoritmo para la pesquisa de hemoglobinopatías

En los casos que de pacientes que se le tomó la muestra luego de una transfusión, no se realiza el estudio y se espera 4 meses luego de la última transfusión para realizar la pesquisa.

En el caso de pre término se repite a los 20 días.

Desde el inicio de la pesquisa como plan piloto en 2013 se han estudiado medio millón de recién nacidos, arrojando una incidencia de la enfermedad en nuestro país es de 1:20000, aproximadamente.

DIAGNOSTICO, TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO

La confirmación diagnóstica, instauración del tratamiento y seguimiento deben realizarse desde el prestador de salud del recién nacido. Se sugiere que un hematólogo y pediatra valoren al recién nacido y en caso de confirmar el diagnóstico instaurar el tratamiento lo antes posible para prevenir la sintomatología asociada.

Siempre solicitamos mantener una información bidireccional con el LPN para poder evaluar resultados y eficacia del PNPNL.

FIBROSIS QUISTICA

La fibrosis quística es la enfermedad genética, de carácter autosómico recesivo. Clínicamente se caracteriza por una anomalía exocrina generalizada con una anormal viscosidad de las secreciones. De esta forma se dificulta su eliminación acumulándose en los conductos excretores llevando a una obstrucción pulmonar crónica, infecciones y alteraciones digestivas. Esto se produce por mutaciones del gen que codifica la proteína reguladora de la conductancia transmembrana de cloruro (CFTR).

El periodo neonatal se caracteriza por un pobre aumento de peso y por obstrucción intestinal producida por heces densas y voluminosas (íleo meconial). Otros síntomas aparecen, más tarde, durante la niñez y al inicio de la etapa adulta. Éstos incluyen retardo del crecimiento, advenimiento de la enfermedad pulmonar, y dificultades crecientes por la malabsorción de vitaminas y nutrientes en el tracto gastrointestinal. La enfermedad pulmonar resulta del bloqueo de las vías aéreas más pequeñas con el moco espeso característico de la Fibrosis Quística. La inflamación y la infección producen daño a los pulmones y cambios estructurales que conducen a una variedad de síntomas. Muchos de estos síntomas ocurren cuando ciertas bacterias (fundamentalmente, *Pseudomona Aeruginosa*), que normalmente viven en el moco espeso, crecen de forma descontrolada y causan infección (neumonía). Se ha comprobado que la implantación precoz de los tratamientos en pacientes con Fibrosis Quística mejora de forma significativa la calidad de vida de los mismos. Aquellos individuos diagnosticados de FQ a través de los programas de pesquisa neonatal tienen un estado nutricional mejor que aquellos cuyo diagnóstico se ha producido más tarde, asimismo tienen un mayor crecimiento y muchas menos hospitalizaciones. En los lugares en donde no se incluye esta enfermedad en sus programas de pesquisa neonatal, el diagnóstico de pacientes con FQ se produce de media a los 15 meses desde la aparición de los primeros síntomas, con todo lo que ello supone tanto para la salud del paciente como la ansiedad de los padres hasta que se produce el diagnóstico definitivo de la enfermedad.

PESQUISA DE FIBROSIS QUISTICA

Como marcador bioquímico primario se utiliza la tripsina inmuno reactiva (TIR). El tripsinógeno es un precursor de las enzimas pancreáticas, su concentración está elevada en RN con fibrosis quística aún en casos de suficiencia pancreática. Este incremento se produce como consecuencia de la fibrosis pancreática, presente en la mayoría de los enfermos con FQ (incluso en el período intrauterino) que produce el reflujo de enzimas pancreáticas hacia la circulación provocando el incremento de los niveles de TIR. Debido a la limitada especificidad de la TIR se establece la necesidad de incorporar un marcador bioquímico adicional, la Proteína Asociada a la Pancreatitis (PAP), el cual está aumentado en los procesos inflamatorios del páncreas. Se ha encontrado que la estrategia TIR/PAP es la opción más costo-efectiva para la pesquisa de FQ reportándose una sensibilidad de un 95% y una especificidad del 99%. Basado en esto se trabaja según el algoritmo de la figura 20.

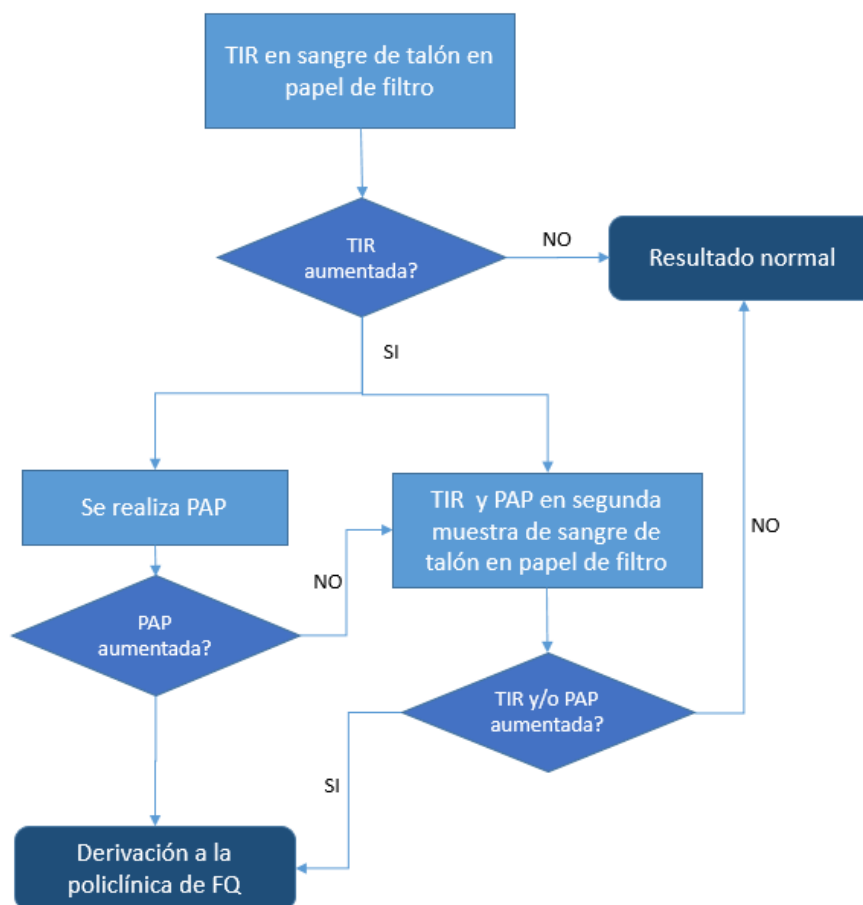


Figura 20: Algoritmo para la pesquisa de Fibrosis Quística

Los puntos de corte se establecen para la población de estudio según la metodología que se esté utilizando en el laboratorio. El mismo es informado junto con el resultado correspondiente.

Es importante considerar que la TIR disminuye con el tiempo por lo que la muestra debe enviarse antes de los 15 días de extraída. Además se tiene la limitante de que solo se pueden procesar las muestras de niños menores a 30 días de vida por lo que el factor tiempo es fundamental para completar adecuadamente la pesquisa de esta patología.

Como estudio confirmatorio se define el test de sudor y posteriormente la definición molecular del paciente.

Desde la promulgación del decreto de obligatoriedad se han estudiado más de medio millón de recién nacidos, arrojando una incidencia de la enfermedad en nuestro país es de 1:9000, aproximadamente.

DIAGNOSTICO, TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO

La confirmación diagnóstica, instauración del tratamiento y seguimiento deben realizarse desde el Equipo de FQ del CRENADECER quienes valoran al recién nacido y en caso de confirmar el diagnóstico iniciarán el tratamiento lo antes posible para evitar las secuelas de la enfermedad.

Siempre mantenemos una información bidireccional con el LPN para poder evaluar resultados y eficacia del PNPNL.

PESQUISA AMPLIADA

La espectrometría de masas en tándem (MS/MS) fue desarrollada hace más de 40 años y rápidamente se incorporó a los laboratorios para el estudio de los Errores Innatos del Metabolismo (EIM); permitiendo la detección de forma simultánea de un número considerable de alteraciones del metabolismo mediante la determinación semi-cuantitativa de aminoácidos (AA), carnitina libre y acilcarnitinas (AC) en muestras de sangre impregnada en papel de filtro procedente de la punción de talón del recién nacido.

A través de la Pesquisa Ampliada es posible detectar acidemias orgánicas, defectos en la oxidación de los ácidos grasos y aminoacidopatías. Actualmente únicamente se reportan PKU y MCADD por ser parte del PNPNL. El resto forman parte de un plan piloto y se reportan en caso de detectarse una alteración en el recién nacido. Las enfermedades que actualmente se detectan, además de PKU y MCADD figura en la tabla 6.

Tabla 6: condiciones detectadas dentro de la pesquisa ampliada		
PATOLOGÍA	ACRÓNIMO	MARCADOR
AMINOACIDOPATIA		
Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce	MSUD	Xleu Val
Citrulinemia	CIT	Cit
Tirosinemia	TYR	Tyr
Argininemia	ARG	Arg
DEFECTO DE LA BETA OXIDACION		
Deficiencia primaria de carnitina	CUD	C0
Deficiencia de carnitina palmitoiltransferasa 1	CPT-1	C0/(C16+C18)
Deficiencia de acil CoA deshidrogenasa de cadena larga	LCHAD	C16OH
Deficiencia de acil CoA deshidrogenasa de cadena muy larga	VLCAD	C14:1 C14 C16
Deficiencia de acil CoA deshidrogenasa de cadena corta	SCAD	C4
ACIDEMIAS ORGANICAS		
Acidemia glutárica tipo II	GA II	C4 C5 C5DC C6 C8 C14 C16
Acidemia glutárica tipo I	GA I	C5DC

Acidemia isovalerica	IVA	C5 C5/C0 C5/C2 C5/C3
Acidemia propiónica	PA	C3
Acidemia metilmalónica	Cbl/Mut	C3/C2 C3/C16 C3/Met
Aciduria 3-OH-3-metil glutárica	HMG	C5OH
Deficiencia de beta-cetotilasa	BKT	
Déficit de 3-metilcrotonil-CoA carboxilasa	3-MCC	
Déficit de 2-metil butiril-CoA deshidrogenasa	2-MBG	
Aciduria 3-metil glutacónica	3MGA	

Respecto a la evolución natural de los tres grupos de EIM, podemos decir que los signos y síntomas pueden ser inicialmente similares, inespecíficos, si bien puede haber algunos elementos orientadores.

AMINOACIDOPATIAS

Son desórdenes hereditarios de la síntesis o degradación de los aminoácidos (AA) que conllevan, si no se detectan en los primeros días de vida, consecuencias graves para la salud del recién nacido, desde crisis convulsivas, hipotonía, vómitos, hepatomegalia, olor inusual, acrodermatitis, afectación sensorial, coma, letargia, hasta retraso mental o muerte.

Es muy importante que el recién nacido haya tomado alimento, por lo menos en dos ocasiones, antes de realizar la toma de muestra, ya que lo que vamos a valorar es que las vías metabólicas funcionan.

Un descenso o una elevación de uno o varios AA puede ser diagnóstico o sugerir diversas patologías.

Es importante destacar que la nutrición parenteral o el tratamiento parenteral con AA, altera su patrón en sangre. En recién nacidos, particularmente pre-término, la cantidad y calidad de la ingesta proteica incide directamente en la concentración plasmática de AA, pudiendo ocasionar una hipertirosinemia e hipermetioninemia transitoria, por ejemplo.

El tratamiento precoz es clave para evitar los síntomas y secuelas de las diferentes patologías. De forma genérica el tratamiento es dietético, evitando la ingesta proteínas que contienen los AA que por acumulo causarán la toxicidad en el niño, y farmacológico, aportando los nutrientes necesarios para un desarrollo normal.

DEFECTOS DE LA BETA OXIDACION

Los defectos congénitos de la β -oxidación de los ácidos grasos (β OAG), es un grupo muy importante de enfermedades neurometabólicas con serias consecuencias clínicas, incluyendo convulsiones, hipoglucemia, daño muscular, cardiomiopatía, acidosis metabólica y disfunciones hepáticas. La β -oxidación de los ácidos grasos genera la cetogénesis hepática que constituye la principal fuente de energía para los tejidos periféricos cuando los depósitos de glucógeno se han agotado, durante un ayuno prolongado o en períodos de mayor demanda energética. En niños, la β -oxidación de los ácidos grasos representa alrededor del 80% de las necesidades energéticas después de 12-24 horas de ayuno y en situaciones de estrés metabólico como ejercicio prolongado, infecciones, fiebre, entre otras.

La pesquisa ampliada, por MS/MS, ha permitido la detección de marcadores concretos, durante el periodo neonatal, para definir la identificación pre sintomática de estos pacientes, permitiendo su control y tratamiento lo más rápido posible y así evitar secuelas irreversibles y desenlaces fatales.

Un recién nacido con niveles de acilcarnitinas elevados y con un patrón característico y asociable a alguno de los defectos de la β -oxidación de los ácidos grasos detectables, es sospechoso de padecer la enfermedad, y se remite al equipo de EIM del CRENADECER para su control, diagnóstico y tratamiento.

ACIDEMIAS ORGANICAS

Las acidemias orgánicas son un grupo de enfermedades caracterizadas por la excreción aumentada de ácidos orgánicos noaminados en la orina. La gran mayoría resulta de disfunciones en las rutas del catabolismo de los aminoácidos ramificados (Leucina, Isoleucina y Valina), normalmente por una enzima que tiene una actividad deficiente. La fisiopatología de este grupo de enfermedades metabólicas, que tienen muchas similitudes, resulta fundamentalmente de la acumulación de precursores tóxicos y de la deficiencia de productos de las rutas metabólicas afectadas. La presentación clínica clásica, incluye un periodo libre de síntomas después del nacimiento y en los primeros días de vida. Después debutan con síntomas de encefalopatía tóxica, vómitos, dificultades de alimentación, sintomatología neurológica con crisis convulsivas, letargia progresiva y coma.

El diagnóstico precoz permite la instauración de una terapia preventiva ó paliativa dependiendo de la patología detectada.

Un recién nacido con alteraciones en el perfil de acilcarnitinas compatible con una enfermedad de este grupo, se remite al equipo de EIM del CRENADECER para que se confirme o no la sospecha inicial y así iniciar el tratamiento lo antes posible.

PESQUISA NEONATAL DE AMINOACIDOS Y ACILCARNITINAS

Como ya se mencionó, a partir de una misma muestra se determina, por MS/MS los perfiles de aminoácidos y acilcarnitinas presentes en la sangre, evaluando posteriormente estos resultados contra los marcadores que definen cada una de las enfermedades listadas.

Anualmente se revisa el punto de corte poblacional, estableciéndolo como el percentil 99 como límite de decisión.

Como se muestra en la Figura 21, las muestras con alguno de los biomarcadores definidos con resultados inferiores al punto de corte, se consideraran negativas. Haciendo esta evaluación para cada una de las condiciones establecidas.

Cuando el resultado es alterado, se repite sobre la misma muestra para verificarlo. Con esos resultados y según la gravedad del perfil se toma la decisión de solicitar una nueva muestra o remitir al recién nacido directamente al Equipo de EIM del CRENADECER.

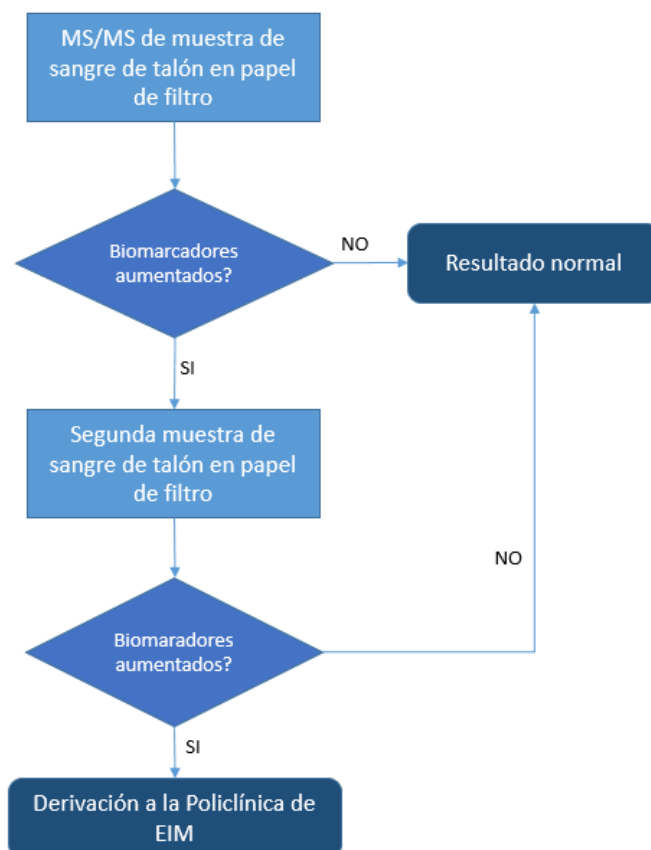


Figura 21: Algoritmo para la pesquisa ampliada

Desde el inicio del plan piloto en 2008 se han estudiado más de medio millón de recién nacidos, arrojando una incidencia de la enfermedad en nuestro país es de 1:28000, aproximadamente.

DIAGNOSTICO, TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO

La confirmación diagnóstica, instauración del tratamiento y seguimiento se realizan desde el Equipo de EIM del CRENADECER quienes valoran al recién nacido y en caso de confirmar el diagnóstico iniciarán el tratamiento lo antes posible para evitar las secuelas irreversibles.

Siempre mantenemos una información bidireccional con el LPN para poder evaluar resultados y eficacia del PNPNL.

DÉFICIT DE BIOTINIDASA

La deficiencia de biotinidasa se trata de un desorden genético en el que el niño afectado no exhibe síntomas al nacer pero paulatinamente se van produciendo severos daños que se manifiestan en la infancia. Sus consecuencias metabólicas características son debidas al papel que las carboxilasas juegan en la gluconeogénesis, síntesis de ácidos grasos y catabolismo de aminoácidos. Su espectro clínico es amplio e inespecífico, predominando los signos neurológicos y dermatológicos. El diagnóstico precoz permite la instauración de una terapia con biotina que evita las secuelas irreversibles.

En 2024 se iniciará la pesquisa de esta enfermedad como plan piloto.

Limitaciones de la Pesquisa Neonatal

Tal como cualquier estudio de laboratorio, fundamentalmente vinculado a la pesquisa/screening, los falsos negativos y falsos positivos pueden ocurrir.

Los falsos positivos incrementan la ansiedad en los padres y expone al recién nacido a testeos innecesarios, sin embargo en pruebas de este tipo son frecuentes.

Los falsos negativos, aunque poco frecuentes, pueden resultar en posibles consecuencias perjudiciales para el recién nacido. Un resultado negativo de pesquisa neonatal no significa con certeza que el niño no es portador de ninguna de las enfermedades incluidas en el panel. Si un bebé o niño presenta síntomas de una de las enfermedades, estudios diagnósticos deben ser realizados independientemente de los resultados obtenidos de la pesquisa neonatal. Se debe contactar al equipo clínico especializado para obtener asesoramiento adicional. Los síntomas clínicos siempre deben evaluarse de manera independiente a los resultados de la pesquisa.

Resultados

Todos los resultados de pesquisa son remitidos a la Historia Clínica Electrónica Nacional (HCEN) del recién nacido, por lo que el prestador a través de sus profesionales, podrán acceder a los mismos en cuanto los requieran.

Los resultados de todas las pruebas incluidas en el programa quedaran totalmente informados en un máximo de 7 días luego de recibida la muestra en nuestras instalaciones.

Podemos decir que los resultados los podemos clasificar en: Normal, Anormal o Insatisfactorio.

Todos tienen el mismo encabezado, como ejemplifica la Figura 22, los datos del recién nacido, la muestra y el prestador figuran aquí.

Prestaciones de Salud
Laboratorio Clínico
San Martín 2217
Responsable Técnico: BC. Cecilia Queijo

Nº Petición:	Fecha de extracción:
Paciente:	Origen:
Nº Historia:	Destino:
Edad:	Servicio:
Diagnóstico:	Usuario:
Observaciones:	

Figura 22: encabezado de los informes emitidos

RESULTADO NORMAL

En la figura o se muestra el formato de informe cuando todos los resultados dan dentro de los valores esperados.

Recordar que siempre se debe tomar la segunda muestra luego de los 20 días en los casos establecidos (por ejemplo prematuros) a pesar de tener una primera pesquisa normal.

PRUEBA	RESULTADO	UNIDADES	VALORES DE REFERENCIA
PESQUISA NEONATAL			
FENILALANINA	<60	μmol/l	[0.00 - 60.00]
17- OH PROGESTERONA	MENOR A 5.5	ng/ml	[0.50 - 5.50]
TRIPSINA INMUNOREACTIVA	<59	μg/l	[0.00 - 59.00]
MCADD	P. NORMAL		
Hemoglobinopatias	FA		
PERFIL ESPERADO PARA RECIÉN NACIDO MENOR DE 30 DIAS : FA			

Validado por:

Figura 23: Informe normal

RESULTADO ANORMAL

Los resultados anormales son evaluados para cada marcador junto con los datos de la tarjeta correspondientes a edad gestacional, peso al nacer, alimentación, medicación administrada, si tiene un resultado previo, el estado clínico del recién nacido, etc.

La amplia mayoría de los resultados anormales se resuelven en la segunda muestra de pesquisa, como normal.

Para los casos que se mantiene un resultado anormal, el resultado es inmediatamente remitido a los especialistas que correspondan según la enfermedad de que se trate, para evaluación inmediata del recién nacido e indicación de estudios confirmatorios.

Existen varias situaciones de resultados anormales como se ejemplifican en las Figuras 24, 25 y 26.

Cuando alguno de los biomarcadores de la Pesquisa Ampliada, aun en plan piloto, da alterado, se ingresa este estudio y se informa la necesidad de repetir para corroborar el resultado obtenido (Figura 24). Se agregan los datos de contacto de la madre para poder realizar la citación.

Para el caso de un valor anormal de IRT o TSH o 17-OH progesterona, el pedido de corroborar el resultado obtenido siempre viene acompañado de la frase “antes de los 30 días de vida” (Figura 25). Las repeticiones siempre tienen que ser lo antes posible (salvo que se aclare o especifique), pero además, la posibilidad de realizar estos estudios está limitada a los 30 días de vida ya que los kits que poseemos tienen esa limitante.

Cuando el resultado corresponde a una segunda muestra y reitera la alteración del biomarcador (Figura 26) ya se define la necesidad de que el niño sea valorado por un médico especialista según la patología de la que se trate.

PRUEBA	RESULTADO	UNIDADES	VALORES DE REFERENCIA
<u>HORMONAS</u>			
TSH muestra talon en papel	<9	uU/ml	[1.00 - 9.00]
Validado por:			
<u>PESQUISA NEONATAL</u>			
FENILALANINA	<60	µmol/l	[0.00 - 60.00]
17- OH PROGESTERONA	MENOR A 5.5	ng/ml	[0.50 - 5.50]
PESQUISA AMPLIADA	-	Umol/l	
<i>REPETIR PARA CORROBORAR VALOR</i>			
<i>FECHA DE NACIMIENTO:</i>			
<i>NOMBRE DE LA MADRE:</i>			
<i>C.I. DE LA MADRE:</i>			
<i>DEPARTAMENTO:</i>			
<i>TELEFONO:</i>			
<i>EDAD GESTACIONAL:</i>			
<i>PESO AL NACER:</i>			
TRIPSINA INMUNOREACTIVA	<30	µg/l	[0.00 - 59.00]
<i>Bebé mayor a 15 días.</i>			
<i>El punto de corte para esta muestra es 30 µg/l.</i>			
MCADD	P. NORMAL		

Figura 24: Resultado anormal para pesquisa ampliada

PRUEBA	RESULTADO	UNIDADES	VALORES DE REFERENCIA
<u>PESQUISA NEONATAL</u>			
FENILALANINA	<80	µmol/l	[0.00 - 80.00]
17- OH PROGESTERONA	MENOR A 5.5	ng/ml	[0.50 - 5.50]
TRIPSINA INMUNOREACTIVA	62.90	µg/l	[0.00 - 50.00]
REPETIR PARA CORROBORAR VALOR ANTES DE LOS 30 DIAS DE VIDA.			
FECHA DE NACIMIENTO:			
NOMBRE DE LA MADRE:			
C.I. MADRE:			
DEPARTAMENTO:			
TELEFONO:			
EDAD GESTACIONAL:			
PESO AL NACER:			
FECHA DE TOMA DE MUESTRA:			
PESO AL MOMENTO DE LA TOMA DE MUESTRA:			
MUCOPAP	0.72	ng/ml	[0.00 - 1.60]
MCADD	P. NORMAL		
Hemoglobinopatias	FA		
PERFIL ESPERADO PARA RECIÉN NACIDO MENOR DE 30 DIAS : FA			

Figura 25: Resultado anormal para IRT

PRUEBA	RESULTADO	UNIDADES	VALORES DE REFERENCIA
<u>PESQUISA NEONATAL</u>			
17- OH PROGESTERONA	210.00	ng/ml	[0.50 - 5.50]
CONSULTAR CON MEDICO ENDOCRINOLOGO.			
RESULTADO DE LA PRIMERA MUESTRA : 95.0 ng/mL (EDAD:)			
FECHA DE NACIMIENTO:			
NOMBRE DE LA MADRE:			
C.I. DE LA MADRE:			
DOMICILIO:			
DEPARTAMENTO:			
TELÉFONO:			
EDAD GESTACIONAL			
PESO AL NACER:			
FECHA DE TOMA DE MUESTRA:			
PESO AL MOMENTO DE LA TOMA DE MUESTRA:			

Figura 26: Segunda muestra de pesquisa, resultado anormal de 17 OH progesterona se remite a consulta con médico especialista.

RESULTADO INSATISFACTORIO

Al momento de procesar la muestra se evalúa la calidad de la misma. Si el problema es la cantidad de muestra, se procesa parcialmente, requiriendo la repetición en la toma de muestra para completar los estudios de todo el PNPNL (Figura 27). En el caso de que no se pueda procesar nada, se solicita inmediatamente la repetición total (Figura 28). En todos los casos, en el informe se incorpora los datos de contacto de la madre para la citación.

PRUEBA	RESULTADO	UNIDADES	VALORES DE REFERENCIA
<u>HORMONAS</u>			
TSH muestra talon en papel	<9	uU/ml	[1.00 - 9.00]
Validado por:			
<u>PESQUISA NEONATAL</u>			
FENILALANINA	-	µmol/l	[0.00 - 60.00]
17- OH PROGESTERONA	MENOR A 5.5	ng/ml	[0.50 - 5.50]
TRIPSINA INMUNOREACTIVA	<30	µg/l	[0.00 - 59.00]
<i>Bebe mayor a 15 días. El punto de corte para esta muestra es 30 µg/l.</i>			
MCADD	-		
REPETIR MUESTRA INSATISFACTORIA			
REPETIR ANTES DE LOS 30 DIAS DE VIDA DEL BEBE.			
FECHA DE NACIMIENTO:			
NOMBRE DE LA MADRE:			
C.I. DE LA MADRE:			
DEPARTAMENTO:			
TELEFONO:			
EDAD GESTACIONAL:			
PESO AL NACER:			

Figura 27: Solicitud de repetición parcial

PRUEBA	RESULTADO	UNIDADES	VALORES DE REFERENCIA
REPETIR MUESTRA INSATISFACTORIA REPETIR ANTES DE LOS 30 DIAS DE VIDA DEL BEBE. FECHA DE NACIMIENTO: NOMBRE DE LA MADRE: C.I. DE LA MADRE: DOMICILIO: DEPARTAMENTO: TELEFONO: EDAD GESTACIONAL: PESO AL NACER: FECHA DE TOMA DE MUESTRA: PESO AL MOMENTO DE LA TOMA DE MUESTRA:			
<u>PESQUISA NEONATAL</u>			
FENILALANINA	-	μmol/l	[0.00 - 60.00]
17- OH PROGESTERONA	-	ng/ml	[0.50 - 5.50]
TRIPSINA INMUNOREACTIVA	-	μg/l	
MCADD	-		

Figura 28: Solicitud de repetición total

Recaptación/Citaciones

El proceso de citaciones consiste en la recaptación de todos los recién nacidos (RN), a los que por algún motivo (tabla 7) sea necesaria la repetición de la muestra de pesquisa.

Tabla 7: Motivos más frecuentes de citación de recién nacidos

Muestra insatisfactoria	La muestra no cumple con los criterios de calidad para su procesamiento, es decir que la misma no es apta para ser procesada.
Muestra insuficiente	Cuando la cantidad de muestra recibida no es suficiente para realizar todos los estudios incluidos en el PNPNL
Para corroborar el valor de un resultado determinado	El resultado de la primera muestra dio alterado para alguno de los biomarcadores testeados, por lo que se solicita una nueva muestra de forma de verificarlo.
RN prematuro (RN <37 semanas de gestación y/o <2500gr de peso al nacer) o gemelar	Se recuerda telefónicamente a los padres la repetición de la muestra una vez cumplidos los 20 días de vida.
Por administración de corticoides	Es necesario la repetición de la muestra de todo RN que recibió administración por corticoides
Para derivación a especialista	Como causa de 2 muestras alteradas se remite al especialista para su diagnóstico y tratamiento.

Desde el área técnica del LPN se remiten los informes para que la administración tome contacto con el prestador del recién nacido, la CHLAyEP o directamente con la familia, según corresponda.

RECIÉN NACIDOS DE MONTEVIDEO

Se procede a llamado del familiar siempre y cuando no cuente con criterio de internación (prematuro severo, muy bajo peso al nacer, aclaraciones específicas). Al comunicarse con el familiar se indica:

- el motivo de citación (corroborar valor, muestra insuficiente, estudio complementario, seguimiento clínico, pase con endocrinólogo, etc.)
- en qué momento y donde debe realizar la nueva toma de muestra (si se necesita que sea inmediato, o si no hay límite de realización)
- con quien se deben comunicar para la repetición (asistir directamente o si debe coordinar con su prestador de salud).

Simultáneamente se realiza el llamado a las unidades específicas del prestador de salud, ya sea las maternidades o unidades especializadas en caso de contar con criterio de internación (CTI, UCI, UPE). Se comunica motivo de citación, se solicita nombre de con quien se habla, y si existe algún motivo por el cual la citación no se pueda realizar (transfusiones, orden médica, estado del recién nacido, entre otros).

RECIÉN NACIDOS DEL INTERIOR DEL PAÍS

La citación se realiza vía mail informando que se debe repetir el estudio y se adjunta pdf con el informe correspondiente. Dicho mail se envía a Calmette, división departamental y maternidad o referente.

Trascurridos dos días hábiles se llama a la familia a fin de corroborar la citación. De constatar que no se realizó la misma, proceder de igual forma que las citaciones de RN en Montevideo.

CONTROL DE RECAPTACION

Trascurridos 10 a 12 días desde la citación se corrobora en el sistema informático del laboratorio (INFINITY) si la muestra llegó al laboratorio. De lo contrario en caso de que la muestra no haya llegado se reiteran los llamados siguiendo el mismo proceso, agotando todos los medios de comunicación insistiendo vía mail a las maternidades de re citación o solicitud de recaptación.

Cobertura

El LPN desarrolló un protocolo de captación de todos los RN del país, de manera de cuantificar la cobertura actual, y establecer estrategias para captar a los niños que no fueron pesquisados.

Para esto se consulta en el Sistema Generador de Consultas ATYR2 (GCA2) donde se obtiene un informe de los recién nacidos sin resultados ingresados de la Pesquisa Neonatal. Dicho sistema compara la base de datos de personas a nivel nacional contra los resultados registrados en el Sistema de Laboratorio (Infinity) y devuelve los documentos sin resultados de PNN.

Para todos los casos ya sean RN del interior o de Montevideo, nos comunicamos con el prestador de salud y con los padres alertando la falta de muestra de pesquisa neonatal y solicitando coordinar la realización de la misma lo antes posible.

Este proceso de consulta de cobertura y citación se realiza con una frecuencia de 10 días de forma de darle un plazo razonable a la muestra para llegar sin perjuicio de que el tiempo afecte potencialmente a un bebé portador de una de las patologías del programa.

Las causas más comunes para no tener muestra de pesquisa en el LPN son:

- Retrasos: la muestra fue sacada pero no enviada o está a la espera de juntar más muestras para enviarlas todas juntas o está a la espera de que el personal del correo de la zona pase a retirarlas aunque no es su obligación hacerlo.
- La familia se negó a realizar la pesquisa neonatal.
- Bebé transferido a otra institución (ambos prestadores fallan en la comunicación y toma de muestra)
- La muestra no fue tomada por error
- Perdida transitoria de la muestra

- Personal que realiza distintas partes del proceso se encuentra de licencia y no tiene sustituto asignado por la Institución.

Es total responsabilidad del hospital o partera (parto en domicilio) que recibió al recién nacido asegurarse que la muestra fue tomada, enviada y recibida en el LPN.

Desde el LPN, detectamos la falta y lo comunicamos para su investigación y coordinación de la toma de muestra en caso de que no se haya realizado.

Custodia de Documentación Médico Legal

Se define como archivo al lugar donde se guardan y se encuentra documentación clínica.

En el caso del Laboratorio de Pesquisa Neonatal, la documentación es la tarjeta de registro de la pesquisa, con las gotas de sangre de talón o de cordón según corresponda.

En el Laboratorio se cuenta con 2 archivos, 1 pasivo y uno activo, este conservan las tarjetas desde el 2007 la fecha, tanto de talón como de cordón.

En el archivo activo se guardan las cajas que contienen las tarjetas del año en curso, dado que se busca por observación, otras técnicas, estudios de PCR, etc.

Dichas cajas están identificadas, y dentro de las mismas se organizan por paquetes de manera correlativa, donde cada paquete contiene 80 muestras debidamente rotuladas, en cada paquete las tarjetas se embolsan.

En el archivo pasivo de custodian las tarjetas que en este momento nos encontramos en un proceso de reducción del mismo, para lo que se establecieron criterios de depuración, manteniendo siempre condiciones de bioseguridad, donde la mancha no se deteriore y a su vez que los datos patronímicos sean claros, para la correcta identificación de la tarjeta.

USO DE LA MUESTRA DE SANGRE

La muestra de sangre es utilizada en primera instancia para brindarle la pesquisa neonatal al recién nacido. En casos muy poco frecuentes, que el bebé sea diagnosticado con una de las enfermedades del programa y cuya pesquisa hubiera sido negativa (falso negativo), la muestra será re-testeada para tratar de determinar porque se perdió. Las muestras de sangre pueden ser derivadas a otros laboratorios para otras pruebas a solicitud del prestador de salud así como a pedido de los padres o tutores del bebé.

Aseguramiento de la Calidad

Uno de los pilares del Laboratorio de Pesquisa Neonatal es el aseguramiento de la calidad de los resultados. Esto es fundamental para conocer la capacidad del proceso analítico, así como tomar conciencia de los posibles falsos positivos o falsos negativos de la técnica.

Para ello, cada técnica que se procesa cuenta con sus propios controles internos (comerciales) la cual permite la validación de cada corrida, además de esto desde un comienzo se trabaja con varios programas externos de aseguramiento de la calidad de forma de cubrir todas las prestaciones brindadas.

PEEC (PROGRAMA DE EVALUACIÓN EXTERNA DE CALIDAD, ARGENTINA)

Se recibe desde la Fundación Bioquímica Argentina de forma bimensual, dos muestras “problema” de manchas de sangre en papel de filtro, para el procesamiento de las técnicas de Phe, TSH e TIR.

Estas muestras se procesan junto con la corrida del día y se remite el resultado obtenido en la página del PEEC (www.fba.org.ar). El informe del resultado es evaluado para interpretar los datos que arroja y eventualmente tomar las acciones que correspondan.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC, EEUU)

PT (PROFICIENCY TESTING)

Tres veces al año se reciben 5 muestras control para la determinación de aminoácidos y acilcarnitinas (AA y AC), TSH, TIR, 17OH progesterona y genético de Fibrosis Quística (FQ). Dichos controles consisten en manchas de sangre en papel de filtro en cinco niveles (o 5 perfiles genéticos diferentes para el caso del genético de FQ).

Estas muestras se procesan junto con la corrida del día y se remite el resultado obtenido en la página del CDC (<https://nbs.dynamics365portals.us/>). El informe del resultado es evaluado para interpretar los datos que arroja y eventualmente tomar las acciones que correspondan.

QC (QUALITY CONTROL)

Semestralmente se reciben 4 muestras control (A, B, C y D) para la determinación de aminoácidos y acilcarnitinas (AA y AC) e TIR; y 3 muestras controles (A, B y C) para la determinación de TSH y 17OH progesterona. Dichos controles consisten en manchas de sangre en papel de filtro a diferentes niveles de fortificación, según el análisis en estudio.

Estas muestras se utilizan como control de calidad interno en las corridas de muestras, por lo que previamente se procesan al menos 10 veces para determinar el valor esperable y se remite el resultado obtenido en la página del CDC (<https://nbs.dynamics365portals.us/>). El informe del resultado es evaluado para interpretar los datos que arroja y eventualmente tomar las acciones que correspondan.

Bibliografía

- Almannai M, Marom R, Sutton VR. Newborn screening: a review of history, recent advancements, and future perspectives in the era of next generation sequencing. *Curr Opin Pediatr* 2016;28(6):694–9. 3.
- American College of Medical Genetics Newborn Screening Expert Group. Newborn screening: toward a uniform screening panel and system—executive summary. *Pediatrics* 2006;117(5 Pt 2):S296–307. 2.
- Audicio P, Segobia B, Queijo C, Queiruga G. Primeros resultados del Plan Piloto de Pesquisa Neonatal de Hemoglobinopatías en Uruguay. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2017; 51 (2): 243-8
- Berry SA. Newborn screening. *Clin Perinatol* 2015;42(2):441–53.
- Borrajo G, Validación de Métodos para Pesquisa Neonatal *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana* 2007, Suplemento 1, pag 40
- Bóveda M, Castiñeiras D, Delgado C, Egea J, Gonzalez Y, Jimenez L, Marín J, Vila M, Rocha H. Enfermedades incluidas en los Programas de Cribado Neonatal en España. *Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular*
- Clark R, Kelleher A, Chace D, et al. Gestational age and age at sampling influence metabolic profiles in premature infants. *Pediatrics* 2014, 134 (1): 37 – 46.
- Derbis Campos H. Tamiz de los errores innatos del metabolismo por espectrometría de masas
- El-Hattab A, Almannal M, Sutton R. Newborn Screening. History, Current Status and Future directions. *Pediatr Clin N Am* 65 (2018) 389 – 405.
- en tándem: principales biomarcadores. *Rev Med Chile* 2011; 139: 1356-1364
- Frazier D, Millington D, McCandless S, Koeberl D, et al. The tandem mass spectrometry newborn screening experience in North Caroline: 1977-2005. *J. Inherit Metabol Dis* 2006 29; 76-85
- García Aguado J. Cribar o no cribar: esa es la cuestión?. En: AEPap (ed.) *Curso de Actualización Pediatría* 2017. Madrid: Lúa Ediciones 3.0; 2017. P 211 – 221.
- Garrod AE. The incidence of alkaptonuria: A study in clinical individuality. *Lancet* 1902; 2: 1616-20.
- Geelhoed EA, Lewis B, Hounscome D, O'leary P. Economic evaluation of neonatal screening for phenylketonuria and congenital hypothyroidism. *J Paediatr Child Health*. 2005 Nov; 41(11):575-9.
- Guthrie R, Susi A. 1963. A simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large populations of newborn infants. *Pediatrics* 32:338–343.
- Guthrie R. Blood screening for phenylketonuria. *JAMA* 1961; 178:863
- Hale D, Bennett M. Fatty acid oxidation disorders: A new class of metabolic diseases. *J Pediatr* 1992; 121: 1-11
- Howson C.P, et al. Universal newborn screening: A roadmap for action. *Molecular Genetics and metabolism* (2018) 124, 177 – 183.
- Impact of expanded newborn screening - United States, 2006. *MMWR. Morb Mortal Wkly Rep* 2008; 19 : 57 1012-5

- La Marca G. Mass Spectrometry in clinical chemistry: the case of newborn screening. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis* 101 (2014) 174 – 182.
- Maritime Newborn Screening Program. *Newborn Screening Manual: A Guide for Health Care Providers*. Edition 1.0 | SEPTEMBER 2018
- Martínez-Morillo E, Prieto García B, Álvarez F. Challenges for Worldwide harmonization of newborn screening programs. *Clinical Chemistry* 2016; 62:5. 689 – 698.
- Merke DP, Bornstein SR. Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet* 2005; 365:2125-36.
- Newborn Screening Ontario. *Newborn Screening Manual: A guide for newborn care providers*. Edition 2.1 February 2018.
- Peña Quintans L, Sanjurjo P. Alteraciones de la Beta-oxidación y del sistema de la carnitina. En: Sanjurjo P, Baldellou A (eds.). *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias*. 3ª edición. Madrid: Ergon 2010: 539-562.
- Queijo C, Lemes A, Queiruga G. 25 Years of Newborn Screening in Uruguay. *Journal of Inborn Errors of Metabolism & Screening* 2021, Volume 9.
- Queiruga G, Lemes A, Ferolla C, Machado M, Queijo C, Garlo P, Parallada G. *Pesquisa Neonatal: lo que puede prevenir una gota de sangre*. ISBN 978-9974-8277-0-7. Edición 2010
- Research Priorities in Complementary Feeding: International Paediatric Association (IPA) and European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) Workshop. *Pediatrics* 2000; 106 (Suppl.): S1292-S1293.
- Ruiz M, Santana C, Trujillo R, Sánchez-Valverde F, Dalmau J. Aproximación al tratamiento nutricional de los errores innatos del metabolismo (II). *Acta Pediatr Esp* 2002; 60: 393-401.
- Saudubray JM, Desguerre I, Sedel F, Charpentier C. Clinical approach to inherited metabolic diseases. En Fernandes J, Saudubray JM, Van den Bergue G (eds.). *Inborn Metabolic Diseases. Diagnosis and Treatment*, 4th Ed. Berlin: Springer-Verlag 2006: 3-47
- Speiser PW, White PC. Congenital Adrenal Hyperplasia. *N Engl J Med* 2003; 349: 776-88.
- Therrel B, Padilla C, Loeber G, Kneisser I, Saadallah A, Borrajo G, Adams J. Current status of newborn screening worldwide:2015. *Seminars in Perinatology* (2015) 39, 171 – 187.
- Therrell B, Padilla C. Barriers to implementing sustainable national newborn screening in developing health systems. *International Journal of Pediatrics and Adolescent Medicine* (2014) 1, 49-60
- Therrell B, Planning for follow-up. *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana* 2007, Suplemento 1, pag 17
- Therrell B. U.S. newborn screening policy dilemmas for the twenty – first century. *Molec. Genet Metab* 2001; 74: 64 – 74.
- Watson M, Lloyd-Puryear M, Mann M, Rinaldo P, Howell R. Newborn Screening: Toward a Uniform Screening Panel and System. *Genet Med* 2006;8(5, Supplement):12S–252S

- Wendel U, Ogier de Baulny H. Brached-Chain Organic Acidurias/Acidemias. En Fernandes J, Saudubray JM, Van den Bergue G (eds.). Inborn Metabolic Diseases. Diagnosis and Treatment, 4th Ed. Berlin: Springer-Verlag 2006: 245-260
- White PC, Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. Endocrine Reviews. 2000; 21 (3): 245-291.
- White PC. Congenital adrenal hyperplasias. Best Practice & Research Clinical Endocrinology and Metabolism. 2001; 15(1):17-41.

ANEXO

Resumen de las enfermedades pesquisadas.

Condición	PNPNL	Biomarcador primario	La pesquisa previene estos síntomas
EIM: Aminoacidopatías			
PKU	Obligatoria	Fenilalanina	Retraso en el desarrollo severo e irreversible
MSUD	Piloto	Leucina/Isoleucina	Falla de crecimiento, convulsiones, coma, muerte
Citrulinemia	Piloto	Citrulina	Falla de crecimiento, convulsiones, coma, muerte
Tirosinemia	Piloto	Tirosina	Daño hepático y renal, falla de crecimiento, coagulopatía.
Argininemia	Piloto	Arginina	Falla de crecimiento, convulsiones, coma, muerte
EIM: Defectos de la beta oxidación			
Deficiencia primaria de carnitina (CUD)	Piloto	C0	Cardiomiopatía, hipotonía, hepatomegalia, coma, muerte
Deficiencia de carnitina palmitoiltransferasa 1 (CPT-1)	Piloto	C0/C16	Hipoglicemia, convulsiones, hepatomegalia, cardiomiopatía, arritmia, coma, muerte
Deficiencia de acil CoA deshidrogenasa de cadena media (MCADD)	Obligatoria	C8	Convulsiones, coma, muerte
Deficiencia de acil CoA deshidrogenasa de cadena larga (LCHAD)	Piloto	C16OH	Cardiomiopatía, convulsiones, retraso en el desarrollo, coma, muerte
Deficiencia de acil CoA deshidrogenasa de cadena muy larga (VLCAD)	Piloto	C14:1	Retraso en el desarrollo, falla del crecimiento, hepatomegalia, cardiomiopatía, coma, muerte
Deficiencia de acil CoA deshidrogenasa de cadena corta (SCAD)	Piloto	C4	Retraso en el desarrollo, falla del crecimiento, convulsiones, hipotonía.
EIM: Acidemias orgánicas			
Acidemia glutárica tipo II (GAIL)	Piloto	C4, C5, C6, C8, C10	Vómitos, acidosis metabólica, hipotonía, hipoglucemia, muerte
Acidemia glutárica tipo I (GAI)	Piloto	C5DC	Retraso en el desarrollo, espasticidad, encefalopatía, coma, muerte
Acidemia Isovalérica (IVA)	Piloto	C5	Encefalopatía, daño neurológico, coma, muerte
Acidemia propiónica (PA)	Piloto	C3	Deterioro del crecimiento, discapacidad intelectual, convulsiones, pancreatitis, cardiomiopatía, muerte
Acidemia metilmalónica (Cbl/Mut)	Piloto	C3	Falla del crecimiento, cardiomiopatía, encefalopatía, descompensación metabólica, coma, muerte
Aciduria 3-HO-3-metil glutárica (HMG)	Piloto	C5OH	Crisis metabólica, hipoglicemia, hepatomegalia, convulsiones, coma, muerte

Deficiencia de beta-cetotilasa (BKT)	Piloto	C5OH	Crisis metabólica, hipoglicemia, retraso en el desarrollo, coma, muerte
Deficit de 3-metilcrotonil-CoA carboxilasa (3-MCC)	Piloto	C5OH	Crisis metabólica, hipoglicemia, convulsiones, coma, muerte
Deficit de 2-metil butiril-CoA deshidrogenasa (2-MBG)	Piloto	C5OH	Crisis metabólica, hipoglicemia, convulsiones, coma, muerte
Aciduria 3-metil glutacónica (3MGA)	Piloto	C5OH	Crisis metabólica, hipoglicemia, convulsiones, coma, muerte
Otras enfermedades metabólicas			
Déficit de biotinidasa	Piloto	Biotinidasa	Retraso en el desarrollo, hipotonía, convulsiones, rash cutáneo, pérdida de pelo, muerte
Endocrinopatías			
Hipotiroidismo congénito	Obligatoria	TSH	Retraso en el desarrollo severo e irreversible
Hiperplasia adrenal congénita	Obligatoria	17-OH-progesterona	Crisis de pérdida salina, muerte
Hemoglobinopatías			
Hemoglobinopatías	Obligatoria	Perfil de hemoglobinas	Crisis dolorosas, isquemia tisular, infecciones, sepsis, anemia
Otras enfermedades genéticas			
Fibrosis Quística	Obligatoria	TIR	Fallo de crecimiento severo, enfermedad pulmonar crónica, muerte precoz

Modificaciones

Versión	Fecha	Modificación
1	02/2024	Versión inicial

Firmas

ELABORADO POR	REVISADO POR	APROBADO POR
B.C. Cecilia Queijo Gerente de Laboratorio CRENADECER - BPS	Lic. Enf. Ana Saulis	Dra. Ana Papuy
COLABORADORES	Dra. Camila Volij IECS	Dra. Analía López IECS
Lic. Vanessa Astapenco	Lic. Enf. María Celeste Rivas IECS	
B.C. Paola Audicio	Dra. Diana Fariña	
Lic. Fernanda González		
Dra. Aida Lemes		
B.C. María Machado		
B.C. Soledad Mendez		
Aux. Lab. Claudia Noya		
Lic. Betsey Segobia		
Lic. Lourdes Tardeo		
Lic. Lorena Zeballos		
Liset Zoff		
Silvia Garcia		
Aux. Enf. Fiorela Vazquez		
B.C. Carolina Rosas		
B.C. Mariana Roquetta		
Lic. Belén Mancebo		
Lic. Carla Gómez		
Dra. Verónica González		
Lic. María Noel Bentancor		