

## **Manual de Procedimiento**

# **“TAMIZAJE Y TECNOLOGÍA SUMA EN LA ATENCIÓN A LA MADRE Y EL NIÑO”**

*El impacto de una tecnología apropiada se logra con la estrategia de vincularla a Programas de Salud...*

---

© Centro de Inmunoensayo - 2005  
Calle 134 y Av. 25, Playa, Ciudad de la Habana - CUBA  
Teléfono (537) 208 2929 • Fax (537) 33 6514

**... "Mejor es evitar la enfermedad que curarla.  
La medicina verdadera es la que precave".**

**José Martí**

***El impacto de una tecnología apropiada se logra con la estrategia de vincularla a Programas de Salud...***

---

© Centro de Inmunoensayo - 2005  
Calle 134 y Av. 25, Playa, Ciudad de la Habana - CUBA  
Teléfono (537) 208 2929 • Fax (537) 33 6514

*A Ustedes...  
Estimados trabajadores de la humana  
y difícil profesión de velar cada día por la salud  
y la felicidad de la familia cubana,  
dedicamos este pequeño folleto  
que les ayudará a ampliar la información  
relacionada con los Programas de Tamizaje poblacional  
para la atención de la madre y el niño en Cuba.*

*Los autores*

<b>Contenido</b>	<b>Pág.</b>
Introducción	10
Antecedentes	10
Programa de Tamiz con el Uso de la Tecnología SUMA en la Atención a la madre y el niño.	11
▪ Tamizaje en la atención prenatal.	11
▪ Tamizaje en la atención neonatal.	12
Programas prenatales	13
▪ Programa de Detección de malformaciones Congénitas.	13
▪ Toma de muestra	13
▪ Confirmación y conducta médica	14
▪ Causa de valores elevados de Alfa-fetoproteína en suero materno.	15
▪ Resultados del programa	16
Control de la transmisión vertical	16
Control de la transmisión vertical del VIH/SIDA	16
▪ Estrategia del tamizaje	17
▪ Toma de muestra	17
▪ Criterios de Interpretación según la OMS	18
Control de la transmisión perinatal del virus de la hepatitis tipo B	19
▪ Epidemiología	19
▪ Estrategia del tamizaje	20
▪ Toma de muestra	20
Programa Neonatal	21
Programa de Detección del Hipotiroidismo Congénito	21
▪ Características de la enfermedad	21
▪ Clasificación	22
▪ Estrategia del tamizaje	22
▪ Toma de muestra	23
▪ Resultados	24
Programa de Detección de fenilcetonuria	25
▪ Organización	26
▪ Causas de errores en los resultados del tamizaje	27
▪ Confirmación	27
▪ Tratamiento y seguimiento	28
Programa de Detección de Hiperplasia Adrenal Congénita	28
▪ Epidemiología de la enfermedad	29
▪ Tamizaje	29

▪ Confirmación	30
▪ Tratamiento y seguimiento	30
Programa de Detección de la Deficiencia de Biotinidasa	31
▪ Características de la enfermedad	31
▪ Tamizaje	31
▪ Toma de muestra	31
▪ Confirmación	32
▪ Tratamiento y seguimiento	32
Programa de Detección de Galactosemia	32
▪ Características de la enfermedad	32
▪ Tamizaje	33
▪ Toma de muestra	33
▪ Tratamiento y seguimiento	34
Consideraciones generales en los Programas Neonatales	35
Colecta de muestras	35
Evaluación neurocognitiva	35

## INTRODUCCIÓN

La prevención puede ser considerada como la más valiosa aspiración de las Ciencias de la Salud para el alcance de la excelencia en la Asistencia Médica y Social. Desde épocas remotas su práctica espontánea fue aplicada y sistematizada en los controles epidemiológicos, especialmente aquellos vinculados directamente al de ciertas enfermedades de etiología infecciosa. La ciencia moderna, para respaldar y acelerar el desarrollo de la medicina preventiva, ha ofrecido una amplia variedad de recursos de laboratorio, imagenología, isótopos radioactivos, entre otros.

El objetivo de este documento es brindar información básica de las aplicaciones y el uso de la Tecnología SUMA en los Programas de Salud como herramienta de trabajo para la Atención Primaria.

## ANTECEDENTES

Los inmunoensayos enzimáticos reportados por Engvall y Perlmann y por Van Weeman y Schuurs, simultáneamente a principios de la década de los años 70, hicieron posible que estas técnicas se convirtieran en una importante herramienta analítica, por su aplicación médica, en la endocrinología, las enfermedades infecciosas, el estudio de la sangre, los marcadores tumorales, detección de consumo de drogas, entre otras. Estos logros dieron respuesta a la expectativa del tamizaje masivo de la población en la modalidad de estudios serológicos.

En nuestro país un grupo de especialistas, del Centro Nacional de Investigaciones Científicas (CENIC), dedicados a la investigación de métodos diagnósticos ELISAs desarrollaron en 1979 una tecnología que, conjugando las ventajas del método anterior pero utilizando ultramicrovolúmenes (10 microlitros de muestra y reactivos), permitía estudiar un mayor número de muestras con disminución en los costos de producción la cual fue identificada como Tecnología SUMA (**Sistema Ultramicro-Analítico**). De tal manera, el 7 de Septiembre de 1987, con el objetivo de ampliar la aplicación y uso de este método en los diferentes Programas del Sistema Nacional de Salud, se creó el Centro de Inmunoensayo como rector de esta Tecnología en Cuba.

Nuestra sociedad socialista se caracteriza por una ineludible voluntad política y social, que prioriza la calidad de vida de la madre y el niño. La garantía de un soporte tecnológico, a través de la Red Nacional de laboratorios especializados SUMA, ha hecho posible por más de dos décadas de intenso trabajo la utilización de esta ciencia aplicada para el mejoramiento de los indicadores de salud, expresados en una disminución de la morbi-mortalidad infantil por la detección temprana de enfermedades heredo-metabólicas, congénitas, entre otras, lo cual constituye un digno ejemplo ante el mundo de las bondades de nuestro sistema social. El diagnóstico temprano, tratamiento específico y seguimiento del neonato por el especialista del programa y médico de la familia aseguran elevar el bienestar social con una mejor calidad de vida.

## **PROGRAMAS DE TAMIZ CON EL USO DE LA TECNOLOGÍA SUMA EN LA ATENCIÓN A LA MADRE Y EL NIÑO**

### **ATENCIÓN PRENATAL:**

- **Programa Nacional para la Detección de Malformaciones Congénitas**

**Ensayo UMELISA AFP (para la determinación cuantitativa de Alfa-fetoproteína en suero humano y líquido amniótico).**

- **Programa Nacional de Control y Prevención del VIH/SIDA.**

**Ensayo UMELISA HIV 1+2 RECOMBINANT (para la determinación cualitativa de anticuerpos al HIV 1+2 en Suero humano).**

- **Programa Nacional para el Control Perinatal del Antígeno de Superficie del virus de la Hepatitis tipo B.**

**Ensayo UMELISA HBsAg PLUS (para la determinación del Antígeno de Superficie del virus de la Hepatitis B en suero humano).**

## **ATENCIÓN NEONATAL:**

- Programa Nacional para la Detección de Hipotiroidismo Congénito.

Ensayo UMELISA TSH (para la determinación cuantitativa de la Hormona estimulante del Tiroides en suero humano del cordón y talón).

Ensayo UMELISA T4 (para la determinación cuantitativa de Tiroxina Total en suero humano).

- Programa Nacional para la Detección de la Hiperplasia Adrenal Congénita.

Ensayo UMELISA 17OH Progesterona NEONATAL (para la determinación cuantitativa de 17OH Progesterona en Sangre seca sobre papel de filtro).

- Programa Nacional para la Detección de Fenilcetonuria.

Prueba UMTEST PKU (prueba fluorescente para la cuantificación de fenilalanina en sangre seca sobre papel de filtro).

- Programa Nacional para la Detección de Deficiencia de Biotinidasa.

Prueba UMTEST BIOTINIDASA (prueba colorimétrica para la detección de Biotinidasa en sangre seca sobre papel de filtro).

- Programa Nacional para la Detección de Galactosemia

Prueba UMTEST GAL (prueba enzimática y fluorescente para la cuantificación de Galactosa Total en Sangre Seca sobre papel de filtro).

## PROGRAMAS PRENATALES

### PROGRAMA NACIONAL PARA LA DETECCIÓN DE MALFORMACIONES CONGÉNITAS

Las malformaciones congénitas, especialmente los defectos del tubo neural (DTN), están relacionadas con concentraciones elevadas de AFP en el líquido amniótico y en el suero materno. La etiología de este tipo de malformación es multifactorial (intervienen factores genéticos y ambientales) y pueden ser detectadas por cuantificación de AFP en suero materno en gestantes entre las 15 y 19 semanas de edad gestacional.

A partir del año 1982 se incorpora en el Programa Materno-Infantil, el tamizaje prenatal para la detección de malformaciones congénitas, el cual va dirigido fundamentalmente a la prevención de defectos graves del cierre del tubo neural (anencefalia, encefalocele, espina bífida asociada con o sin hidrocefalia), entre otras malformaciones. La incidencia nacional de DTN se comporta entre 0,72 a 1,58 por cada 1000 nacidos vivos y se encuentran entre las malformaciones congénitas más frecuentes y graves en nuestro país.

#### **Toma de muestra**

- Tipo de Muestra.

Suero materno entre las 15 y 19 semanas de gestación (debe conservarse a -20°C).

- Datos necesarios en la indicación médica:

Semanas de gestación estimadas en el momento de extracción de la muestra.

- Procedimientos del estudio.

La cuantificación de la AFP se realiza con el estuche de reactivos **UMELISA AFP**.

La lectura, validación e interpretación de los resultados se expresan como Múltiplo de la Mediana (MoM) para cada edad gestacional entre las 15 y 19 semanas.

El resultado se considera “ELEVADO” cuando la concentración de AFP supera los **2 MoM** para la edad gestacional correspondiente.

Los valores de las medianas establecidos para gestantes cubanas son los siguientes:

<u>Suero</u>		<u>Líquido Amniótico</u>	
<u>Edad Gestacional</u>	<u>Medianas (UI/mL)</u>	<u>Edad Gestacional</u>	<u>Medianas (UI/mL)</u>
15	25,00	16	16 121
16	28,80	17	13 113
17	33,40	18	8 516
18	39,90	19	7 565
19	41,50	20	6 960
		21	5 210
		22	3 960

La información del resultado de la prueba realizada, se informa a la gestante en la consulta de seguimiento y evaluación.

### **Confirmación y conducta médica.**

Los casos con un resultado “ELEVADO” deben ser evaluados por un especialista en Genética médica, para identificar por ultrasonido (US) la existencia de algún signo que justifique un resultado de concentración de AFP elevada.

Al corroborar error en la edad gestacional, sin detección de signos de malformaciones asociadas, la conducta será notificar al laboratorio el dato rectificado para recalcular el múltiplo de la mediana y en caso que la embarazada se encuentre en el rango de estudio útil para el tamizaje, se indica la toma de una segunda muestra de suero y se repite la prueba.

Cuando no hay error en la edad gestacional, y no se encuentran signos de malformaciones, el especialista deberá analizar otras posibles causas de alteración de la concentración como: la amenaza de aborto, el embarazo gemelar o la muerte fetal.

Las gestantes con resultados  $\geq 2$  MoM, se le indica estudio ultrasonográfico de genética en la 22<sup>da</sup> y 26<sup>da</sup> semana de gestación; y mantiene un estricto seguimiento por la Consulta de Genética.

Si la evaluación de la concentración de AFP en líquido amniótico es superior a **2,5 MoM**, se recomienda el

seguimiento por un genetista hasta el momento del parto, y se notifica al neonatólogo para una evaluación y atención diferenciada del neonato.

La detección por estudio ultrasonográfico de una malformación congénita, requiere de asesoramiento genético oportuno, sugiriéndose la interrupción terapéutica del embarazo, antes de la semana 26<sup>da</sup> de gestación.

### **Causas de valores elevados de la concentración de AFP en suero materno.**

- Defectos del cierre del tubo neural (DTN)
- Defectos del cierre de pared anterior
- Embarazo múltiple
- Óbito fetal.
- Nefrosis congénita.
- Anomalías placentarias.
- Transfusión feto materna.
- Hepatopatías materna
- Oligoamnios

### **Otros factores que pueden alterar el resultado de la concentración de AFP en suero materno**

- Peso de la embarazada.
- Diabetes y embarazo.
- Hipertensión y embarazo.

Un embarazo con concentración de AFP elevada, sin causa demostrable, es tributario de clasificarlo como riesgo obstétrico; y requiere una estrecha vigilancia prenatal por el médico de familia.

**TABLA Nº 1: RESULTADOS DEL PROGRAMA NACIONAL DE DETECCIÓN DE MALFORMACIONES CONGÉNITAS EMPLEANDO LA CONCENTRACIÓN DE AFP COMO MARCADOR.**

<i>Período</i>	<i>Gestantes estudiadas</i>	<i>DTN</i>	<i>Inc.x 1000nv</i>	<i>OM</i>	<i>OD</i>
1982 - 2004	2 940 799	3329	1.13	2979	37 267

**MINSAP**

**Leyenda:**

*Inc.*-Incidencia de la enfermedad por cada mil nacidos vivos.

*OM*- Otras malformaciones en el recién nacido.

*OD*- Otros diagnósticos en el recién nacido

## **CONTROL DE LA TRANSMISIÓN VERTICAL**

La prevención y el control de la transmisión vertical de la infección en la embarazada con el virus de la Hepatitis B (VHB) y el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), se establece con el Tamizaje en la Atención prenatal a la gestante.

## **CONTROL DE LA TRANSMISIÓN VERTICAL DEL VIH/SIDA.**

El Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) es una enfermedad infecciosa de etiología viral, producida por el virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH).

La pandemia que se inició a finales de los años 70, es un problema de salud que concierne a todos y continuará hasta tanto no se desarrolle una vacuna eficaz que consiga controlar la transmisión de la infección.

Se conocen tres vías fundamentales de transmisión de la infección por VIH: prenatal, perinatal y postnatal; cualquiera de ellos se incluye en el 25% aceptado para la probabilidad de infectarse en el nacimiento.

**A. Transmisión prenatal:** El VIH es capaz de atravesar la placenta e infectar el feto.

Esto puede suceder a partir de la 8<sup>va</sup> semana de gestación, sin embargo; es mucho más frecuente que ocurra en las

últimas semanas, concretamente en los últimos 60 días del embarazo.

En las madres infectadas con el VIH, se produce una transmisión de anticuerpos IgG por vía placentaria, que mantienen los títulos de anticuerpos elevados en la sangre fetal, dada su larga vida media (28 días). Esto indica que el diagnóstico del VIH en estos niños hasta la semana 18, debe realizarse por métodos alternativos.

**B. Transmisión perinatal:** El recién nacido es capaz de infectarse al final de la gestación y en el momento del parto.

El mecanismo de esta infección parece ser a través de las secreciones vaginales o sangre de la madre infectada por vía ascendente, que se favorece por las contracciones uterinas durante el parto.

**C. Transmisión postnatal:** Al igual que otros virus, como el citomegalovirus, el VIH es capaz de infectar al niño, a través de la leche de la madre.

## ¿Cómo funciona el Tamizaje?

El Médico de la Familia indica en el 1<sup>er</sup> y 3<sup>er</sup> trimestre de embarazo el “VIH”, destacando en la orden el grupo pesquisa de “gestante”.

## Estrategia del tamizaje

Determinación de anticuerpos contra el virus de inmunodeficiencia humana

## Técnicas de laboratorio para el Tamizaje.

UMELISA HIV 1+2 RECOMBINANT (*para la determinación cualitativa de anticuerpos al HIV 1+2 en Suero humano*).

## Toma de muestra.

- Tipo de muestra

Suero de Sangre periférica materna.

- Procedimiento para el tamizaje.

Las muestras tomadas en la Atención Primaria de Salud (Área de salud), se envían y se procesan en los laboratorios SUMA; ubicados en la Red Nacional de Salud. El resultado No reactivo se informa a la gestante como prueba realizada en la consulta de reevaluación. La embarazada Reactiva se localiza por el coordinador del Programa y se le realiza una segunda muestra de confirmación.

- Interpretación y análisis de los resultados por el Laboratorio SUMA.

La lectura, validación e interpretación de los resultados se realiza con el programa de aplicación UMELISA HIV 1+2 RECOMBINANT

Las muestras se consideran “REACTIVAS” cuando el valor obtenido supera el nivel de corte  $NC=0.3$  y Border Line (BL) o UMBRAL DE POSITIVIDAD entre (0.25 - 0.30). Estas muestras son enviadas para su confirmación al Centro Nacional de Referencia de VIH/SIDA (LISIDA).

### Técnica de laboratorio para la confirmación.

- Ensayo Western Blot.

### Criterios de Interpretación según la OMS.

<b>Interpretación</b>	<b>VIH-1</b>	<b>VIH-2</b>
<b>POSITIVO</b>	Dos bandas de <i>env</i> con o sin bandas del <i>gag</i> o del <i>pol</i>	Dos bandas de <i>env</i> con o sin bandas del <i>gag</i> o del <i>pol</i>
<b>NEGATIVO</b>	Ausencia de bandas o no corresponden a proteínas estructurales del VIH-1	Ausencia de bandas o no corresponden a proteínas estructurales del VIH-2
<b>INDETERMINADO</b>	Otros perfiles no considerados positivos (+) o negativos (-).	Otros perfiles no considerados positivos (+) o negativos (-).

### Otros criterios de interpretación.

<b>Institución</b>	<b>Criterios</b>
<b>FDA</b>	Por lo menos tres bandas: <i>p24</i> ; <i>p31</i> y <i>gp41</i> .
<b>CDC</b>	Al menos dos bandas: <i>p24</i> ; <i>p41</i> ; y <i>gp160/120</i> .

## **CONTROL DE LA TRANSMISIÓN PERINATAL DEL VIRUS DE LA HEPATITIS TIPO B**

Alrededor del 45% de la población mundial vive en áreas geográficas con alta endemicidad de Hepatitis Viral tipo B.

El VHB no sólo tiene la capacidad de producir Hepatitis aguda o crónica, sino también cirrosis y hepatocarcinoma primario. En la última década su prevalencia en diferentes países ha disminuido mucho, situación atribuible a la implementación de medidas sistemáticas de inmunoprofilaxis en neonatos y adolescentes.

La distribución mundial de la infección se evidencia en zonas de alta endemicidad, donde existe una seropositividad para el antígeno de superficie mayor al 8%, de prevalencia moderada con positividad entre 2 y 7% y baja prevalencia con menor del 2%.

### **Vías de transmisión:**

Los mecanismos de transmisión se deben a la exposición del feto a la sangre materna, a las secreciones, o ambas; también se ha reportado la transmisión por la leche materna. El riesgo de la infección perinatal en hijos de madres positivas al HbsAg es elevado, en 90% de los casos puede convertirse en infección crónica; además de la probabilidad de transmisión persona-persona en los primeros 5 años de vida. La elevada prevalencia de seropositividad al HbsAg y HbeAg en mujeres embarazadas, es considerada un factor importante en el alto número de portadores de este virus en algunas poblaciones.

Está comprobada la transmisión del VHB de la madre al feto, en la mayoría de los casos siendo las embarazadas portadores asintomáticos. En el mundo una de cada 1000 embarazadas son portadoras crónicas del virus de la Hepatitis B.

En nuestro país se pesquisan todas las gestantes para la detección del HBsAg; esto nos permite detectar y prevenir esta enfermedad y su transmisión perinatal a través de la vía vertical. La prevalencia de embarazadas positivas al antígeno de superficie en la población cubana ha sido estimada entre 1-2%.

Este riesgo puede ser identificado exitosamente, a través del Tamizaje prenatal con la determinación del HBsAg en suero materno; donde los niños nacidos de madres positivas reciben un esquema de vacunación diferenciado al resto de los recién nacidos.

### ¿Cómo funciona el Tamizaje?

El Control Prenatal a la gestante se realiza durante el 1<sup>er</sup> trimestre, con la determinación del HBsAg, el cual se indica en la Atención Primaria de Salud.

### Estrategia del tamizaje

- Determinación del HBsAg en suero materno.

### Técnica de laboratorio para el tamizaje.

- Ensayo UMELISA:  
UMELISA HBsAg PLUS (*para la detección del antígeno de superficie del virus de la Hepatitis B en suero humano*).

### Toma de muestra

- Tipo de muestra

Suero de sangre periférica materna

- Procedimiento para el tamizaje.

La toma de muestra se realiza en la Atención Primaria de Salud (Área de salud); ésta se envía y procesa en los laboratorios SUMA de la Red Nacional de Salud. El resultado “negativo” (No Reactivo) se informa a la gestante en la consulta de reevaluación y el “positivo” (Reactivo) se procede a localizar de inmediato a las embarazadas por el coordinador del Programa y se le indican (2 ) dos muestras para estudios confirmatorios.

- Interpretación y análisis de los resultados por el Laboratorio SUMA.

La lectura, validación e interpretación de los resultados se realiza con el programa de aplicación (software) UMELISA HBsAg PLUS para la determinación del antígeno de superficie del VHB en suero humano.

Las muestras se consideran “REACTIVAS” cuando el valor del estudio es superior o igual al nivel de corte ( $NC = 0.03$ ).

*Los sueros de las gestantes en esta categoría se le realiza el Ensayo Confirmatorio “HBsAg Confirmatory Test”, sí el resultado es “POSITIVO” se le indica una segunda muestra de suero “muestra de verificación” por el Médico de la Familia y se envía a confirmación.*

#### **Técnica de laboratorio para la confirmación.**

- HBsAg Confirmatory Test (para la confirmación de muestras positivas con el UMELISA HBsAg PLUS).

## **PROGRAMA NEONATAL**

### **PROGRAMA NACIONAL PARA LA DETECCIÓN DE HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO.**

#### **Características de la enfermedad**

El Hipotiroidismo Congénito (HC) es una enfermedad causada por la deficiencia en la producción de hormonas tiroideas, ya sea por disgénesis, ectopia, dishormonogénesis del tiroides, deficiencia hipotalámica hipofisaria, lo cual se expresa por disminución en la actividad metabólica, retraso en la maduración ósea, retardo del crecimiento y deficiencia mental.

El desarrollo del HC puede evitarse sólo si el tratamiento sustitutivo comienza en los primeros momentos de la vida, por tanto el diagnóstico precoz constituye la clave para el tratamiento exitoso de la enfermedad.

La frecuencia de casos a nivel internacional es aproximadamente 1: 4000 recién nacidos y las variaciones van desde 1:17000 en la raza negra hasta 1:2700 en poblaciones hispánicas. En Cuba la frecuencia es 1:3200-3500.

## Clasificación

**Hipotiroidismo congénito primario (Niveles de T3 y T4 bajos con TSH alto).**

- Afectación al nivel del tiroides
- Frecuencia 1:4000

**Hipotiroidismo congénito secundario (Niveles de T3 y T4 bajos con TSH bajo).**

- Afectación a nivel de la hipófisis
- Frecuencia de 1:50 000 a 1:100 000

**Hipotiroidismo congénito terciario (Niveles de T3 y T4 bajos con TSH bajo).**

- Afectación a nivel del hipotálamo
- Frecuencia de 1:50 000 a 1:100 000

## Estrategia Nacional del Programa de detección de la enfermedad

En Cuba comenzó en 1987 un Programa Nacional de Tamizaje de Hipotiroidismo Congénito en recién nacidos, basado en la determinación de la concentración de la hormona tiroidea (TSH) en suero del cordón umbilical mediante el inmunoensayo UMELISA TSH.

### ¿Cómo funciona el tamizaje?

A todos los recién nacidos se le toma muestra de sangre del cordón umbilical al momento del parto y se envía al laboratorio SUMA, donde se efectúa la determinación de la concentración de la TSH.

Ante la situación de una muestra “NO UTIL”, “ESCASA” ó No realizada, se procede a colectar una **muestra de suero** del talón del recién nacido a partir del 5to día. La indicación del examen debe resaltar el siguiente dato:

**“MUESTRA DE SUERO DE TALON PARA CUANTIFICAR TSH”**

El resultado debe ser informado a la madre en la consulta del puerperio en el nivel de Atención Primaria de Salud.

Los casos elevados (Concentración de TSH  $\geq$  30 mUI/L (muestra de suero del cordón umbilical) y 10 mU/L para los neonatos retamizados ó pesquisados con suero de talón), se remiten a la consulta del Endocrinólogo-Pediatra (Coordinador del Programa en cada territorio para su evaluación integral); donde se le indica realizar una toma de

muestra de suero de talón para la cuantificación de TSH y T4 como pruebas confirmatorias.

Los neonatos con valores elevados de concentración de TSH, superior a 50mUI/L (en el tamizaje y en el confirmatorio), inician tratamiento sustitutivo con Levotiroxina sódica de inmediato. En el seguimiento evolutivo, si los valores de concentración de TSH y T4 no superan el nivel de corte, el caso se considera **NEGATIVO** y se interrumpe el tratamiento iniciado. En cambio los niños con resultados alterados (concentración elevada de TSH y baja de T4) reafirman el diagnóstico inicial.

Los casos que al examen confirmatorio tuvieron una concentración de TSH mayor de 10 mUI/L y de T4 inferior a 99.12 nmol/L, se consideran hipotiroideos congénito, los cuales continuaran el tratamiento sustitutivo establecido y seguimiento clínico para la clasificación del tipo de Hipotiroidismo. En el tercer año de edad se reevalúa el diagnóstico por el endopediatra y los casos de hipotiroidismo permanente mantienen su tratamiento de por vida, mientras que los hipotiroideos transitorios suspenden el tratamiento.

Los hipotiroideos permanentes continúan el tratamiento establecido y sus padres son instruidos para que conozcan la enfermedad. Los niños se siguen con evaluación periódica, durante el primer año de vida mensualmente, el segundo y tercer año trimestralmente y después del tercer año cada cuatro meses. En todas las consultas se valora el ritmo de desarrollo y crecimiento del niño; además se realiza un análisis cuantitativo de las hormonas TSH y T4.

### **Técnica de laboratorio para el Tamizaje.**

- Ensayo UMELISA:  
UMELISA TSH (para la determinación de TSH en suero del cordón y suero de talón).

### **Toma de muestra.**

- Tipo de muestra

En el tamizaje: suero del cordón umbilical.

En el retamizaje y confirmación: suero del talón

- Momento de la toma de muestra

Cordón umbilical: En el momento del nacimiento.

Talón: En la consulta de Endocrinología para la confirmación diagnóstica, y en el área de atención primaria ó neonatología para el retamizaje.

- Procedimientos del estudio

Las muestras del tamizaje se envían y se procesan en el laboratorio SUMA con el estuche de reactivos UMELISA TSH, y las pruebas confirmatorias se realizan en el laboratorio de referencia provincial SUMA utilizando los ensayos UMELISA TSH Y UMELISA T4.

La muestra de suero del cordón se considera “ELEVADA” cuando la concentración de TSH supera las **30 mUI/L** (nivel de corte).

La muestra de suero del talón se considera “ELEVADA” cuando la concentración de TSH supera las **10 mUI/L** (nivel de corte).

### **Técnicas de laboratorio para la confirmación.**

1. UMELISA TSH (para la cuantificación de TSH en suero del talón).
2. UMELISA T4 (para la cuantificación de T4 en suero del talón).

### **Resultados**

Al finalizar el año 2004 habían sido pesquisados 2 509 429 recién nacidos, detectándose 703 hipotiroideos para una frecuencia de 1:3570 con una cobertura del 99%. La evaluación neuropsíquica de los niños bajo tratamiento muestra un desarrollo similar al de otros niños sanos estudiados como controles, y los que han arribado a la edad escolar se encuentran cursando la enseñanza primaria normal.

**TABLA Nº 2: RESULTADOS DEL PROGRAMA DE TAMIZAJE NEONATAL DE HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO. CUBA. 1986-2004**

<i>Período</i>	<i>Gestantes estudiadas</i>	<i>HC</i>	<i>Inc.x 1000 nv</i>	<i>Fcia</i>
1986 - 2004	2 509 429	703	5.53	3570

**Inc. x 1000 nv – Incidencia de la enfermedad por 1000 nacidos vivos.**

**Fcia.- Frecuencia relativa de casos con hipotiroidismo congénito en la población estudiada en el tamizaje.**

## **PROGRAMA NACIONAL PARA LA DETECCIÓN DE FENILCETONURIA.**

La fenilcetonuria, llamada frecuentemente PKU (siglas en inglés), es un error innato del metabolismo; enfermedad monogénica que se trasmite con un patrón de herencia autosómico recesivo. Es el más común de los errores congénitos del metabolismo de los aminoácidos con una incidencia de 1:12000 recién nacidos. En nuestro país se ha reportado una incidencia promedio de 1:50 000.

Este trastorno es producido por la disminución o deficiencia del complejo enzimático presente en el hígado, denominado fenilalanina hidroxilasa, el cual cataliza la conversión de fenilalanina a tirosina. Este defecto enzimático, desde el punto de vista bioquímico, provoca la acumulación de la fenilalanina (Phe) en la sangre y en otros líquidos y tejidos orgánicos; así como, una ligera disminución de los niveles de tirosina. En los pacientes no tratados estos trastornos provocan un daño cerebral post natal con el consiguiente retraso mental.

La concentración de Phe en el recién nacido con fenilcetonuria puede ser normal hasta el cuarto día de vida, pero aumenta con rapidez al comenzar la alimentación proteica. La detección de esta enfermedad en las primeras semanas de vida del niño, permite establecer una dieta de bajo contenido en fenilalanina, de esta forma se evita el retardo mental y el resto de las manifestaciones clínicas de esta afección.

Es importante el diagnóstico temprano y la aplicación de una dieta deficitaria de Phe antes de la tercera o cuarta semana de vida, con la cantidad suficiente de este aminoácido para el crecimiento normal del niño. Cuando las concentraciones de Phe han sido controladas por el empleo de las dietas especiales no aparecen los síntomas de la enfermedad, ni ninguna manifestación de retraso mental o lesión cerebral.

Teniendo en cuenta las posibilidades existentes para un diagnóstico precoz de la enfermedad, así como, la oportunidad de evitar el daño cerebral y con esto el retraso mental a los pacientes deficientes de dicha enzima, se instauró en nuestro país el tamizaje masivo en recién nacidos por la tecnología SUMA a partir del año 2000.

### **Estrategia Nacional del Programa de detección de la enfermedad**

El Tamizaje Neonatal con la utilización de la Tecnología SUMA, amplía su espectro en la detección de Fenilcetonuria a todos los recién nacidos en el país, con el objetivo de la prevención del retraso mental atribuible a la elevada concentración de la fenilalanina.

En la Atención Primaria de Salud se realiza la toma de muestra de sangre colectada sobre papel de filtro S & S 903, por punción del talón a todos los neonatos en el 5to día de nacido. Los casos ingresados en el Servicio de neonatología por más de 5 días, se colectará la muestra por el mismo procedimiento.

Las muestras son procesadas en la Red Nacional de Laboratorios SUMA, el cual emite los resultados a la enfermera genetista del Programa (Genética Médica) y facilita los datos nominales con los valores de concentración de fenilalanina en sangre (hiperfenilalaninemias).

Las muestras que resulten "NO UTILES" deben ser retamizadas con una nueva muestra de sangre de talón colectada en papel de filtro.

Los resultados negativo del tamizaje se entregan al Área de salud y el Médico de la Familia informará estos, en la consulta de puericultura a las madres de los recién nacidos estudiados. Los valores elevados se localizan de inmediato a los neonatos para su confirmación.

El tratamiento y seguimiento de los niños detectados fenilcetonúricos se realiza por un grupo multidisciplinario de

especialistas en genética clínica, psicólogos, nutriólogos entre otros, según la provincia de residencia de los casos.

### **Toma de muestra**

- Tipo de muestra.

Sangre de talón sobre papel de filtro.

- Momento de la toma de muestra

Al 5to día de nacido, ***después de haberse iniciado la lactancia.***

- Procedimiento para el tamizaje

Las muestras se colectan en la Atención Primaria de Salud), se envían a la Red de Genética y se procesan en los Laboratorios SUMA de la Red Nacional de Salud con el uso de los estuches de reactivos UMTEST PKU.

**UMTEST PKU** (para la determinación de fenilalanina (Phe) en sangre seca colectada en papel de filtro).

La lectura, validación e interpretación de los resultados para el tamizaje de Fenilcetonuria, se realiza con el programa de aplicación UMTEST PKU.

El resultado se considera “ELEVADO” cuando la concentración de Phe supera los 240  $\mu\text{mol/L}$  (4mg/dL).

### **Causas de errores en los resultados del tamizaje**

- Cantidad de proteínas (leche materna o fórmula) ingerida por el bebé.
- Pacientes hospitalizados recibiendo líquidos endovenosos, no deben ser estudiados hasta que no reciban alimentación proteica.
- Problemas en la recolección de la muestra atribuibles a la calidad en la colecta, conservación y transportación de la misma.
- Problemas durante el procesamiento de la muestra en el laboratorio.
- Problemas de documentación y control que imposibilitan localización de los casos elevados.

## Confirmación

Los casos con un resultado “**ELEVADO**” deben ser recitados y evaluados por el Genetista para la identificación de signos de la enfermedad. Además se le indicará una toma de muestra de suero para la confirmación por el Centro Nacional de Genética Médica.

Los valores de concentración de Phe por encima del nivel de corte (4 mg/dL) se clasificarán como sigue:

- 1) *Hiperfenilalaninemia benigna*: 4-10 mg/dL (240-600  $\mu$ mol/L). Con tirosinemia normal.
- 2) *Hiperfenilalaninemia persistente*: 10-20 mg/dL (600-1200  $\mu$ mol/L).
- 3) *Fenilcetonuria Clásica*: > 20 mg/dL (1200  $\mu$ mol/L)

Se recomiendan estudios complementarios que incluyen la medición en suero de la tirosina y de la actividad de fenilalanina hidroxilasa.

## Tratamiento y seguimiento

Como la Phe es un aminoácido esencial, el tratamiento consiste en la restricción dietética. Se dispone comercialmente de formulaciones lácteas y de otros alimentos, especialmente diseñados para el tratamiento de la enfermedad.

Es importante la participación de un especialista en nutrición, entrenado para tratar a estos pacientes, además se debe instruir a los padres para que conozcan la enfermedad y la importancia de mantener ininterrumpidamente el tratamiento. El seguimiento se basa en la evaluación clínica periódica del paciente.

## **PROGRAMA NACIONAL PARA LA DETECCIÓN DE HIPERPLASIA ADRENAL CONGÉNITA.**

*La Hiperplasia Adrenal Congénita* es una condición hereditaria que ocurre cuando las glándulas adrenales no producen suficiente hormona cortisol y aldosterona, pero en

cambio producen demasiado andrógeno (hormona del tipo masculino).

La sobreproducción de las hormonas de tipo masculino puede afectar al bebé antes de su nacimiento. Las niñas con HAC pueden tener el clítoris con aumento de tamaño al nacimiento y desarrollar rasgos masculinos al crecer tales como: gravedad en la voz, vello facial e irregularidades de la menstruación en la pubertad. Las niñas que tienen una forma severa de HAC pueden ser confundidas con niños al nacimiento.

Los niños con HAC nacen con genitales normales, y desarrollan precozmente a temprana edad entre los 2-3 años la masa muscular, vello púbico, el pene e intensificación de la gravedad de la voz. Los testículos generan hipofunción glandular que impide la espermatogénesis normal.

### **Epidemiología de la enfermedad.**

La HAC es una enfermedad autosómica recesiva con una incidencia aproximada de 1:15 000. El 90 % de los casos son provocados por la deficiencia de la enzima 21-hidroxilasa. En el 70 % de los varones afectados ocurre el síndrome de pérdida de sal, que puede ser causa de la muerte. El déficit de cortisol condiciona un aumento en la secreción de corticotropina (ACTH) por la hipófisis, provocando la acumulación de los precursores del cortisol y la hiperplasia de las glándulas suprarrenales.

Las formas más frecuentes son:

- 1.- La variedad clásica con pérdida salina, con frecuencia aproximada de 1: 15 000 ó 1:20 000, representa el 75 % de los pacientes.
- 2.- Sin pérdida salina (virilizante) con frecuencia aproximada de 1:50 000 ó 1:60 000 y representa el 25 % de los afectados.

El déficit de 21 hidroxilasa representa el 90-95 % de todas las causas de HAC, la incidencia de la enfermedad es término medio de 1:14000 nacimientos con marcadas variaciones étnicas.

## Tamizaje

La toma de muestra se realizará en la Atención Primaria de Salud y se procesará en la Red Nacional de Laboratorios SUMA. Las muestras que resulten “NO UTILES” deben ser retamizadas con una nueva muestra de sangre de talón colectada en papel de filtro.

### Toma de muestra

- Tipo de muestra

Sangre de talón colectada sobre papel de filtro.

- Momento de la toma de muestra

Al 5to día de nacido.

- Procedimiento para el tamizaje

Se utilizará el estuche de reactivos **UMELISA 17OH Progesterona NEONATAL**, para la determinación de 17OH Progesterona en sangre seca colectada en papel de filtro.

La lectura, validación e interpretación de los resultados, se realiza con el programa de aplicación UMELISA 17OH Progesterona NEONATAL.

Se considera “ELEVADO” cuando la concentración de 17OH Progesterona supera los 55 nmol/L.

En los neonatos pretérminos (<37 semanas) y bajo peso (< 2500 g) negativos en el tamizaje se establece repetir la prueba al mes de nacido con una muestra de sangre de talón sobre papel de filtro.

### Confirmación

Los casos con un resultado “ELEVADO” en el tamizaje deben ser evaluados de inmediato por un pediatra endocrinólogo, para la posible identificación de signos de HCA y la obtención de una segunda muestra de suero de talón. En estos casos se recomienda a criterio del

especialista, iniciar tratamiento preventivo con hidrocortisona (entre 10-20 mg/m<sup>2</sup>/día) en tres dosis.

Si el valor de concentración de 17OH Progesterona en suero es superior a 55 nmol/L (40.15 ng/mL) se confirman los valores elevados de concentración del analito y se valorará el tratamiento terapéutico.

Se debe mantener alerta médica en los casos con valores elevados de la concentración de 17OH Progesterona, con ingreso hospitalario bajo las indicaciones del endocrinólogo, ante la posibilidad eventual de una crisis de pérdida salina.

### **Tratamiento y seguimiento**

Una vez confirmado el diagnóstico presuntivo de HAC se mantendrá el tratamiento con hidrocortisona (con la dosis ajustada individualmente), dirigido a corregir el perfil anormal de esteroides y mantener los niveles séricos de 17OH Progesterona.

El seguimiento consiste en la evaluación periódica del paciente por el Especialista de Endocrinología.

## PROGRAMA NACIONAL PARA LA DETECCIÓN DE DEFICIENCIA DE BIOTINIDASA.

### Características de la enfermedad

La deficiencia de Biotinidasa es una enfermedad autosómica recesiva que afecta el metabolismo de la biotina, lo que provoca múltiples deficiencias de las carboxilasas, que emplean biotina como cofactor, provocando alteraciones del metabolismo de las proteínas, carbohidratos y lípidos. Las principales manifestaciones clínicas iniciales, son una diversidad de síntomas neurológicos y cutáneos que incluyen: contracciones mioclónicas, hipotonía, ataxia, hipoacusia, atrofia óptica, retraso del desarrollo psicomotor, acidemia orgánica, e incluso puede conducir al coma por descompensación metabólica y muerte.

La incidencia combinada de la deficiencia total y parcial de Biotinidasa es variable, generalmente menor a 1: 60 000.

### Tamizaje.

La toma de muestra se realizará en la Atención Primaria de Salud

#### Toma de muestra

- Tipo de muestra

Sangre de talón colectada sobre papel de filtro.

- Momento de la toma de muestra

Al 5to día después del nacimiento.

- Procedimiento para el tamizaje

Las muestras colectadas se envían al Laboratorio SUMA según corresponda, donde se procesan utilizando el **UMTEST BIOTINIDASA** para la evaluación de la actividad hidrolítica de la enzima biotinidasa. Las muestras que resulten "NO UTILES" deben ser retamizadas con una nueva muestra de sangre de talón colectada en papel de filtro.

La interpretación de los resultados se realiza de manera visual según la siguiente tabla:

COLOR	RESULTADOS
Púrpura 	Presencia de Actividad de Biotinidasa: Normal.
Ausencia de color 	Ausencia de la Actividad de Biotinidasa: Posible Deficiencia enzimática total. <a href="#">(Repetir la muestra).</a>
Púrpura claro 	Actividad de Biotinidasa significativamente reducida: Posible Deficiencia enzimática parcial. <a href="#">(Repetir la muestra).</a>

### Confirmación

Los casos con ausencia de color o púrpura claro deben ser recitados y evaluados integralmente por Genética Médica con el grupo multidisciplinario para la posible identificación de signos de enfermedad. Se obtendrá una muestra de suero y se enviará al Centro Nacional de Genética Médica para su confirmación.

### Tratamiento y seguimiento.

El diagnóstico presuntivo indica la administración de Biotina por vía oral.

En las consultas con el especialista en Genética médica se debe valorar el ritmo de crecimiento y desarrollo del niño y además realizar pruebas complementarias para la evaluación nutricional.

## PROGRAMA NACIONAL PARA LA DETECCIÓN DE GALACTOSEMIA

### Características de la enfermedad

La Galactosemia (Gal) es una enfermedad provocada por la deficiencia de una de las tres enzimas que participan en el metabolismo de la Galactosa: Galactoquinasa, Galactosa-1-fosfato Uridil Transferasa (GALT) y UDP-Galactosa 4-Epimerasa, lo que conduce a la acumulación de altos niveles sanguíneos de galactosa y sus metabolitos; los cuáles son

tóxicos para el organismo. Los síntomas clínicos en los niños afectados de esta enfermedad son: cataratas, cirrosis hepática, sepsis, retardo mental e incluso la muerte. La incidencia promedio a nivel internacional de esta enfermedad es de 1:62 000 y 1: 30 000 para el defecto enzimático más frecuente (Galactosa-1-fosfato Uridil transferasa).

## Tamizaje

La toma de muestra se realizará en la Atención Primaria de Salud.

### Toma de muestra

- Tipo de muestra

Sangre de talón colectada sobre papel de filtro.

- Momento de la toma de muestra

Al 5to día de nacido, ***después de haber iniciado la lactancia.***

- Procedimiento para el tamizaje.

Se enviarán las muestras al Laboratorio SUMA, las cuales se procesarán utilizando el estuche de reactivos **UMTEST GAL**, para la determinación de Galactosa total en sangre seca colectada en papel de filtro. Las muestras que resulten "NO UTILES" deben ser retamizadas con una nueva muestra de sangre de talón colectada en papel de filtro.

La lectura, validación e interpretación de los resultados para el tamizaje de Galactosemia, se realiza con el programa de aplicación UMTEST GAL.

El resultado se considera "ELEVADO" cuando la concentración de galactosa total supera los 0.56  $\mu\text{mol/L}$  (10 mg/dL).

## **Confirmación**

Los casos con un resultado “ELEVADO” deben ser recitados y evaluados por Genética Médica y el grupo multidisciplinario, para la posible identificación de signos de la enfermedad. Se obtendrá una muestra de suero y se enviará al Centro Nacional de Genética Médica para su confirmación.

## **Tratamiento y seguimiento**

El tratamiento consiste en la restricción dietética de los alimentos que contengan galactosa (lácteos).

Se requiere de la atención inicial de un especialista clínico (nutriólogo) entrenado en regulación metabólica, para la corrección de síntomas de descompensación que aparecen tempranamente.

El seguimiento se hará en instituciones de salud, que garanticen los cuidados especiales pediátricos, nutricionales, bioquímicos y genéticos adecuados.

Es importante instruir a los padres para que conozcan la enfermedad y la importancia de mantener el tratamiento.

## CONSIDERACIONES GENERALES EN LOS PROGRAMAS NEONATALES

- Las muestras deben ser colectadas según las indicaciones para la toma de muestra en el Programa de Tamizaje Neonatal.
- Una transfusión de sangre, suero o plasma al recién nacido puede alterar los resultados de la prueba, por tanto la muestra debe obtenerse antes ó después de los 7 días de la transfusión.
- Es importante obtener las muestras al 5to día de nacido de niños que sean transferidos, inmediatamente después del nacimiento, a las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales.
- Los criterios relativos al nivel de corte, confirmación, tratamiento y seguimiento del tamizaje son definidos por los organizadores del Programa.

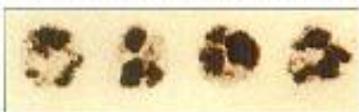
### EVALUACIÓN NEUROCOGNITIVA

Como parte del seguimiento integral de los pacientes se recomienda la intervención de un psicólogo y la realización de pruebas psicométricas acordes con la edad del niño.

Pruebas psicométricas:

1. **Bruznet Lezine** de 1 mes a 3 años de edad (cuatro veces en el primer año y dos ocasiones en los 2 y 3 años).
2. **WPPSI** de 4 a 7 años de edad (una o dos veces de acuerdo a la clínica).
3. **WISC-R** a partir de los 7 años de edad (una o dos veces de acuerdo a la clínica).
4. **SEHS 1.0** a partir de los 7 años de edad.

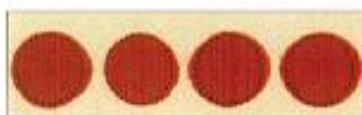
## Muestras no válidas



1. La cantidad de la muestra es insuficiente



2. La muestra aparenta estar rayada o desgastada



3. La muestra no se había secado antes del envío.



4. La muestra aparenta estar sobresaturada.



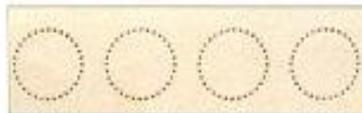
5. La muestra aparenta estar diluida, desteñida o contaminada.



6. La muestra exhibe anillos de suero.



7. La muestra aparenta tener coágulos o capas sucesivas.

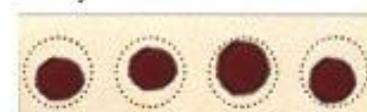


8. No hay suero.

## Muestras válidas



1. Muy buena



2. Buena

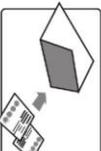


3. Regular

# Indicaciones

## para la toma de muestra

- 1 Elementos necesarios para la toma de muestra en sangre de talón:  
**Lanceta estéril desechable, con una punta de 2,24 mm**  
**Desinfectante local (alcohol al 70 %)**  
**Gasa estéril**  
**Paños suaves**  
**Guantes**  
**Agua tibia**  
**Tarjeta de colecta**
  - 2 Coloque al recién nacido en decúbito dorsal, con uno de los pies a un nivel más bajo que el codo, para facilitar la obtención de una mejor gota de sangre.
  - 3 Identifique el dedo de punción
  - 4 Inmovilice el pie y desinfecte la zona a puncionar
  - 5 Realice la punción
  - 6 Elimine la primera gota de sangre con gasa estéril y seca.
  - 7 Fonga en contacto la gota de sangre con el centro de una de las áreas de la tarjeta destinada a tomar la muestra.
  - 8 Repita el procedimiento con cada gota de sangre que fluya hasta llenar todos los áreas.
  - 9 Deje secar en local ventilado como mínimo tres horas.
  - 10 Almacene las tarjetas evitando que una toque a otra en sobre de papel sellado.
- Una vez almacenadas las tarjetas estas pueden ser conservadas a:
- temperatura ambiente, por no más de 5 días.
  - 4 grados Celsius por no más de 30 días.
  - 20 grados indelíblemente.



**Tecnología SUMA**  
la opción de prevenir

**Salud y bienestar**  
para su hijo y toda su familia

## ***Abreviaturas***

- (UMELISA)** - Ultramicro-ELISA.
- (UMTEST)** - Ultramicro-Test.
- (CIE)** - Centro de Inmunoensayo.
- (AFP)** - Alfa-fetoproteína.
- (MoM)** - Mediana del Líquido Amniótico.
- (DTN)** - Defectos del cierre del tubo neural.
- (VIH/SIDA)** - Virus de Inmunodeficiencia Humana.
- (VHB)** - Virus de la Hepatitis Tipo B
- (HBsAg)** - Antígeno de superficie del virus de la Hepatitis Tipo B.
- (HBeAg)** - Antígeno precorre “e” del virus de la Hepatitis Tipo B
- (TSH)** - Hormona Estimulante del Tiroides.
- (HC)** - Hipotiroidismo Congénito.
- (PKU)** - Fenilcetonuria.
- (Phe)** - Fenilalanina.
- (HAC)** - Hiperplasia Adrenal Congénita.
- (Gal)** - Galactosemia
- (NC)** - Nivel de corte.