



**TAMIZ NEONATAL
AMPLIADO**



**Unidad de
Patología Clínica**

2-9-2006



Tamiz Neonatal Ampliado

Uno de cada mil recién nacidos aparentemente sanos, tiene en forma latente una enfermedad de consecuencias graves e irreversibles, que se manifestará semanas o meses después, este tipo de enfermedades poco frecuentes de manera individual pero de una gran diversidad, resultan por "errores" de origen genético que provocan desórdenes en el metabolismo tales como ausencia de enzimas o problemas hormonales, que en la mayoría de las veces resulta en algunas de las patologías asociadas que van de leves a muy graves como son: Hipotiroidismo congénito, Fibrosis quística, Hiperplasia suprarrenal congénita, Galactosemia, Aminoacidopatías (ej.: Fenilcetonuria, citrulinemia), Acidemias orgánicas (ej.: Acidemia Metilmalónica), Desórdenes en el metabolismo de ácidos grasos (ej.: MCAD)*, algunos de los cuales pueden producir severos daños neurológicos u orgánicos e inclusive la muerte.

Estos desórdenes fueron descritos desde 1908 por Sir. Archibald Garrod quien mencionó por primera vez el concepto "Errores Innatos del Metabolismo" (EIM) y 6 años después Roberth Guthrie inició el tamizaje masivo para TSH con muestras tomadas en papel filtro, 20 años después, en 1987 se publica en México la Norma 321 SSA para Hipotiroidismo congénito y a la fecha la cobertura de un TNA no cubre ni el 10% de los nacimientos de nuestro país.

En la mayoría de los casos, cambios simples en la dieta o tratamientos simples pueden impedir el daño permanente si se detecta el desorden metabólico a tiempo.

Afortunadamente, existe la posibilidad de detectar estos padecimientos mediante el Tamiz Neonatal Ampliado (TNA), cuando aún no se ha instalado el daño orgánico, lo que permite prevenirlo e iniciar un tratamiento oportuno.

El mejor momento para obtener un diagnóstico es antes de la aparición de síntomas y puede lograrse entre las 48 y 72 horas después del nacimiento.

Esta prueba de tamiz se realiza extrayendo unas cuantas gotas de sangre a través de una punción en el talón del bebé recolectado en una tarjeta de papel filtro especial (NO SE PUEDE REALIZAR LA PRUEBA EN CUALQUIER PAPEL) conocida como "Tarjeta de Guthrie".



EL TAMIZ NEONATAL AMPLIADO realizado por Espectrometría de Masas en Tandem (TMM) y "Fluorometría en tiempo resuelto con Isótopos no radioactivos" (DELFA) es actualmente a nivel mundial el método más moderno y completo que permite detectar en forma oportuna a recién nacidos portadores de algún ERROR INNATO DEL METABOLISMO (EIM).

Ambos métodos combinados detectan de una manera simultánea más de 50 parámetros entre aminoácidos, acil carnitinas, hormonas, etc., en solo unas cuantas gotas de sangre.

■ AMINOÁCIDOS.

1. Arginina ARG
2. Alanina ALA
3. Citrulina CIT
4. Glicina GLY
5. Ornitina ORN
6. Leucina LEU
7. Metionina MET
8. Fenilalanina PHE
9. Relacion Fenilalanina/ Tirosina Phe/Tyr (R)
10. Tirosina TYR
11. Valina VAL

Un riguroso control de calidad interno en el trabajo diario y la suscripción al programa de la CDC (Atlanta, Georgia USA.) para control externo garantizan los resultados obtenidos.

Todos los países desarrollados y algunos más realizan de manera sistemática el TNA con esta tecnología y en México, somos el segundo laboratorio privado capaz de realizarla.

CARNITINAS (Acidos, Acil-carnitinas y otros)

Carnitina Libre CO	Dodecanoilcarnitina C12:1
Acetilcarnitina C2	Miristoilcarnitina (Tetradecanoil) C14
Propionilcarnitina C3	Miristoleilcarnitina (Tetradecanoil) C14 :1
Malonilcarnitina C3DC	Tetradecadienoilcarnitina C14:2
Butirilcarnitina C4	3-Hidroxi(OH)miristoilcarnitina C14OH
3-hidroxi(OH) butirilcarnitina C4OH	Palmitoilcarnitina C16
Metilmalonilcarnitina C4DC	Hexadecenoilcarnitina C16:1
Isovalerilcarnitina C5	3-hidroxi(OH)palmitoilcarnitina C16:1OH
Tigililcarnitina C5:1	Hidroxi palmitoilcarnitina
Glutarilcarnitina C5DC	(3-OH-hexadecanoil) C16OH
3-hidroxi(OH)isovalerilcarnitina C5OH	Octadecanoilcarnitina (Stearoil) C18
Hexanoilcarnitina C6	Octadecanoilcarnitina (Oleil) C18:1
Adipilcarnitina C6DC	3-hidroxi(OH)octadecenoilcarnitina
Octanoilcarnitina C8	(3-OH-oleil) C18:1OH
Octanoilcarnitina C8:1	Linoleilcarnitina C18:2
Decanoilcarnitina C10	3-hidroxi(OH)Octadecanoilcarnitina /
Decenoilcarnitina C10:1	(3-OH-stearoil) C18OH
Decadienoilcarnitina C10:2	Relacion Octanoilcarnitina /
Dodecanoilcarnitina (Lauroil) C12	Decanoilcarnitina C8/C10 (R)

Enfermedades relacionadas: Metabolito:

Acidemia Glutarica tipo I (GA-I)	Ac. Glutámico
Acidemia Glutárica tipo II (GA-II)	C5 (Car. Glutárica), C5 Dicarboxílico
Acidemia Isovalérica (IVA)	C5 (Car. Isovalérica) C5 Dicarboxílico
Acidemia metilmalónica	Ac. Metilmalónico
Acidemia Propiónica (PA)	Ac. Propiónico
Aciduria arginino-succínica (ASA)	Arginina
Arginemia	
Citrulinemia (CH2)	Citrulina
Def.3-metil-crotonil-CoA Carboxilasa	3-metil-crotonil-glicina

Tamiz Neonatal Ampliado

Enfermedades relacionadas: **Metabolito:**



Def. 3-OH-3-metil-glutaril-CoA liasa (HMGCoA)	Ac. 3-OH-3-metil-glutárico C5OH
Def. Acil-carnitina translocasa	Carnitina Libre, Carnitina Total
Def. Acil-CoA Dehidrogenasa de cadena corta (SCAD)	C2 (Car. Acética), C3 (Car. Propionica), C4 (Car. Butírica)
Def. Acil-CoA Dehidrogenasa de cadena larga (LCAD)	C14 (Car. Mirística), C18 (Car. Estéarica)
Def. Acil-CoA Dehidrogenasa de cadena media (MCAD)	C8 (Car. Octanoica) C10 (Car. Cáprica), C12 (Car. Láurica)
Def. Arginino-succinato liasa	Arginina
Def. Carnitin-palmitoil transferasa tipo I y II (CPT-I) y (CPT-II)	C15, C16 (Car. Palmítica)
Def. de Carboxilasas múltiples (MCD)	Ac. Propionico
Def. Metionina sintetitasa	Metionina
Def. Ornitin-transcarbamoilasa	Ornitina, Aspártico, Alanina
Def. transporte carnitina	Carnitina Libre, Carnitina Total
Enfermedad de Jarabe de Maple (MSUD)	Valina, Leucina, Isoleucina
Fenilcetonuria (CKU)	Fenilalanina
Hiperamonemia	Ornitina
Hiperglicinemia no cetósica (NKH)	Glicina
Hipermetioninemia	Metionina
Hiperornitinemia	Ornitina
Homocistinuria (HVY)	Metionina
Tirosinemia hereditaria tipo I	Tirosina



Ventajas de la Espectrometría de Masas-Masas en Tandem Cuadrupolo (TMM)

- **No existe otro método para determinar cada una de las acilcarnitinas.**
- **No existe otro método que resuelva simultáneamente tantos analitos y en tan corto tiempo.**
- **Múltiples análisis de una sola muestra.**
- **Múltiples enfermedades tamizadas al mismo tiempo.**
- **Actualmente es el Estandar de Oro para tamizaje neonatal.**
- **Mayor precisión y exactitud.**

Utilizando el equipo DELFIA (Wallac-PerkinElmer) cuyo principios es la fluorometría y complementando con la utilización de los inmunoensayos enzimáticos podemos ampliar la detección de los errores innatos como son:

GLUCOSA 6 FOSFATO DEHIDROGENASA	Deficiencia Glucosa 6 Fosfato Dehidrogenasa (G6PD)
TSH neonatal	Hipotiroidismo congénito
T4 TOTAL neonatal	Hipotiroidismo congénito
17 OH PROGESTERONA	Hiperplasia adrenal congénita
Tripsinógeno (IRT)	Fibrosis quística
GALACTOSA TOTAL	Galactosemia

Procedimiento de toma y manipulación de muestras de sangre para tamiz neonatal



1 Material: Lanceta estéril con punta de menos de 20mm, toallitas empapadas de alcohol, almohadillas de gasa estériles, paño suave, formulario para la toma de sangre, guantes.



2 Formato: Escriba toda la información solicitada. No toque ni exponga los círculos de papel filtro ni antes ni después de la toma de sangre. Si corresponde guarde la copia del remitente.



3 Areas: El área sombreada indica las zonas donde se puede hacer punción sin peligro



4 Preparar el área: Caliente el área durante tres a cinco minutos con un paño suave humedecido en agua tibia a 41°C



5 Preparar el área: Limpie el área con la toallita empapada con alcohol. SEQUELA con una almohadilla de gasa estéril.



6 Punción: Haga una punción del talón. Limpie la primera gota de sangre con una almohadilla estéril. Deje que se forme otra gota grande de sangre.



7 Toma de la muestra: Toque el papel filtro una única vez con la gota GRANDE permitiendo que se absorba llenando el círculo con UNA SOLA APLICACIÓN. Puede aplicar presión MUY LEVE en forma intermitente alrededor de la punción para aumentar el volumen e impregne los demás círculos cada uno con UNA SOLA GOTTA GRANDE de sangre POR UN SOLO LADO.



8 Toma de muestra: Llene los demás círculos, si se termina el flujo de sangre repita los pasos del 5 al 7. El cuidado de la piel del área de punción debe hacerse de acuerdo con los procedimientos de su institución.



9 Secado: Permita el secado natural evitando contacto alguno con los círculos impregnados y de manera horizontal durante un mínimo de 4 horas, NO INDUSCA EL SECADO por ningún método.



10 Envío: Envíe al laboratorio el formulario completo y un empaque individual de papel perfectamente cerrado y rotulado dentro de la 24 hrs. siguientes.

Prueba Selectiva Sencilla

■ Muestra válida



Deje que absorba una cantidad de sangre suficiente para llenar por completo el círculo preimpreso en el papel de filtro. Llene todos los círculos necesarios con sangre. No acumule capas sucesivas de gotas de sangre ni aplique sangre mas de una vez al mismo círculo de obtención. Evite tocar las gotas ó que estas se rieguen.

Muestras no válidas

Causas Posibles



1. La cantidad de la muestra es insuficiente para la prueba.



2. La muestra aparenta estar rayada ó desgastada.



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



4. La muestra aparenta estar sobresaturada.



5. La muestra aparenta estar diluida, descolorida ó contaminada.

- Se quitó el papel filtro antes de que la sangre llenara por completo el círculo ó antes de que se absorbiera hasta el segundo lado.

- Se aplicó la sangre al papel de filtro con un tubo capilar.

- Antes ó después de la obtención de la muestra de sangre, se colocó el papel de filtro con las manos (con o sin guantes), ó con sustancias tales como loción para las manos ó talco.

- Se aplicó la sangre con un tubo capilar u otro dispositivo

- Se envió la muestra por correo antes de dejarla secar durante un mínimo de cuatro horas.

- Se aplicó un exceso de sangre al papel de filtro, probablemente con un dispositivo.

- Se aplicó sangre a ambos lados del papel de filtro.

- Se apretó ó estrujo la zona que rodea el área de punción

- Antes ó después de la obtención de la muestra de sangre, o sustancias tales como alcohol, soluciones antisépticas, agua, loción para las manos, talco, etc.

- Las manchas de sangre se expusieron al calor directo.



6. La muestra exhibe anillos de suero

- No se secó el alcohol del área de punción cutánea.
- El papel de filtro entró en contacto con alcohol, loción para las manos, etc.
- Se apretó excesivamente la zona que rodea el área de punción.
- La muestra no se secó correctamente.
- Se utilizó un tubo capilar para aplicar la sangre al papel filtro.
- El mismo círculo del papel filtro entró en contacto con gotas de sangre más de una vez.



7. La muestra aparenta tener coágulos ó capas sucesivas.

- Se aplicó sangre a ambos lados del papel filtro.



8. No hay sangre

- No se logró obtener una muestra de sangre.

Bibliografía:

1. American Academy of Pediatrics Committee on Genetics. Newborn screening fact sheets. *Pediatrics* 1989;83:449-64.
2. Norma Oficial Mexicana para la atención de la mujer durante el embarazo, parto y puerperio del recién nacido. NOM-007-SSA2-1993.
3. Newborn Screening Committee. The Council of Regional Networks for Genetic Service. National newborn screening report: 1991. New York: CORN, July 1994.
4. Chace dh, Hillman ST. Rapid diagnosis of MCAD deficiency: quantitative analysis of octanoylcarnitine and other acylcarnitines in newborn blood spots by tandem mass spectrometry. *Clin. Chem* 1997;43(11):2106-13.
5. Chace DH, Hillman SL. Rapid diagnosis of maple syrup urine disease in blood spots from newborn by tandem mass spectrometry. *Clin. Chem* 1995;41(1):82-8.
6. Naylor EW. Biochemical versus molecular newborn screening. *Screening* 1995;4:41-45.
7. Velázquez A. El nuevo tamiz neonatal: una revolución en pediatría preventiva. *Bol. Med. Hosp. Infant. Mex.* 1996;55(6):331-13.
8. Naylor EW. Automated tandem mass spectrometry for mass newborn screening for disorders in fatty acid, organic acid, and amino acid metabolism. *J. Child. Neurol.* 1999;14(suppl 1):54-8.
9. Velázquez A. et al. Diagnosis of Inborn Errors of Metabolism. *Arch. Med. Res.* 2000;31(2): 145-50.
10. Pampols T, Aranz JA, Beriget M, Borja F, Briones P. Errores congénitos del metabolismo. *Pediatr Catalana* 2000;60:S61-70.
11. Newborn Screening Task Report. Newborn screening: A blueprint for the future executive summary. *Pediatrics* 2000;106:386-8.
12. Vaca PG, Medina C. Errores innatos del metabolismo En: Guzmán-Vázquez JJ. Editor. *Genética Clínica: diagnóstico y manejo de las enfermedades hereditarias*. 3 ed. México: El manual Moderno, 2001 pp:401-42.
13. Hannon WH, Grosse SD. Using tandem mass spectrometry for metabolic disease screening among newborns. *MMWR* 2001;50:1-22.
14. Ribage Moises V, López Plisón J, Baldellou Vázquez A. Errores congénitos del metabolismo en el período neonatal. En: Sanjurjo P, Baldellou A. *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias*. Ed Ergon S.A., Madrid, 2001:53-66.



UNIDAD DE PATOLOGIA CLINICA

LABORATORIOS CENTRALES: AV. MEXICO 2341
C. P. 44650 • GUADALAJARA, JAL., MEXICO
TELS. (33) 3669 - 0310 CON 30 LINEAS
SERVICIO DE REFERENCIA (33) 3669 - 0314
FAX. (33) 3669 - 0311 • 3669 - 0312 • 3669 - 0313
www.upc.com.mx • E-mail: lab@upc.com.mx
LADA SIN COSTO 01 - 800 - 364 - 6200

Sucursal Aztecas

Av. Aztecas No. 280 (Fracc. Monráz)

Tel/Fax: 3642 - 3683

Horario: Lunes a Viernes 8:00 a 19:30 h

Sábado 8:00 a 14:00 h

Sucursal Guadalupe

Av. Guadalupe No. 605 (Col. Chapalita)

Tel. 3123 - 2861

Horario: Lunes a Viernes 8:00 a 19:30 h

Sábado 8:00 a 14:00 h

Sucursal Beethoven

Av. Beethoven No. 5229 (Col. la Estancia)

Tel. 3165 - 2374

Horario: Lunes a Viernes 8:00 a 19:30 h

Sábado 8:00 a 14:00 h

Sucursal Niño Obrero

Av. Niño Obrero No. 998 (Col. Chapalita)

Tel. 3121 - 9400

Horario: Lunes a Viernes 8:00 a 19:30 h

Sábado 8:00 a 14:00 h

Sucursal Chapalita

Av. Chapalita No. 1300 - A (Col. Chapalita)

Tel. 3647 - 4989

Horario: Lunes a Viernes 8:00 a 19:30 h

Sábado 8:00 a 14:00 h

Sucursal Terranova

Av. Terranova No. 596 (Col. Prados Providencia)

Tel. 3641 - 4113

Horario: Lunes a Viernes 8:00 a 19:30 h

Sábado 8:00 a 14:00 h

Sucursal Circunvalación

Av. Circunvalación División del Norte No. 731

Tel. 3854 - 4730

Horario: Lunes a Viernes 8:00 a 19:30 h

Sábado 8:00 a 14:00 h

Hospital Sta. María Chapalita

Servicio de Emergencia las 24 h

los 365 días del año

Av. Niño Obrero No. 1666

Tel. 3678 - 1442 Directo

3678 - 1400 - 3121 - 4050 ext. 517

Horario: Lunes a Viernes 8:00 a 19:30 h

Sábado 8:00 a 14:00 h

Sucursal Country

Av. Circ. Álvarez del Castillo No. 1360-G (Col. Country)

Tel. 3854 - 5043

Horario: Lunes a Viernes 8:00 a 19:30 h

Sábado 8:00 a 14:00 h