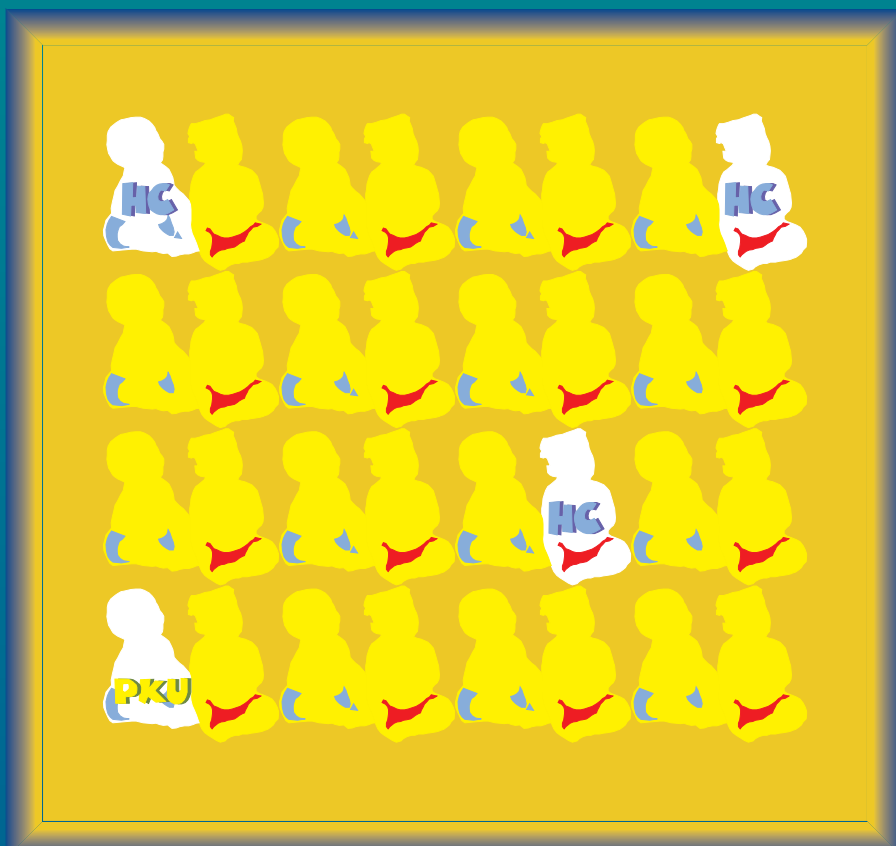


GOBIERNO DE CHILE
MINISTERIO DE SALUD



NORMAS PARA EL ÓPTIMO DESARROLLO
DE PROGRAMAS DE BÚSQUEDA MASIVA DE

FENILQUETONURIA
(PKU)

HIPOTIROIDISMO
CONGÉNITO
(HC)

Y OTROS ERRORES
CONGÉNITOS DEL METABOLISMO



GOBIERNO DE CHILE
MINISTERIO DE SALUD

**NORMAS PARA EL ÓPTIMO
DESARROLLO DE PROGRAMAS
DE BÚSQUEDA MASIVA DE
FENILQUETONURIA (PKU) E
HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO (HC)
Y OTROS ERRORES INNATOS DEL
METABOLISMO (EIM)**

2007

REPUBLICA DE CHILE
MINISTERIO DE SALUD
DIVISIÓN DE PREVENCIÓN Y
CONTROL DE ENFERMEDADES

■ **Editora:** M. Sc. Verónica Cornejo E.

■ **Colaboradores:** Dr. Carlos Becerra F.
Dr. Jorge Brantes M.
Dra. Ximena Cuello A.
Dr. Gabriel Lobo S.
Dra. Marina Opazo R.
Dra. Erna Raimann B.
Dr. Carlos Torres B.
Dra. Ximena Vivanco W.

■ **Ministerio de Salud**
Santiago, Chile, 2007

ÍNDICE

	<u>Página</u>
Prólogo	5
Introducción	7
Marco Legal	8
Capítulo I	
I 1 Comité Técnico-Asesor	9
I.1.1 Responsabilidades del Comité	10
I 1.2 Integrantes del Comité	11
Capítulo II	
II Normas y recomendaciones para la organización y ejecución de la toma de muestra	13
II 1 Responsabilidad de la toma de muestra	13
II 2 Educación	14
II 2.1 Para padres	14
II 2.2 Para profesionales de la salud	14
II 3 Requisitos y recomendaciones para la toma de muestra en papel filtro para pesquisa neonatal de PKU e HC	15
II 3.1 Unidad de toma muestra	16
II 3.1.1 Requisitos del recién nacido (RN)	16
II 3.2 Procedimientos de toma de muestra	17
II 4 Recolección y transporte de la tarjeta de papel filtro, desde la maternidad al laboratorio regional PKU-HC	21
Capítulo III	
III Manual de normas del Laboratorio regional de PKU-HC y otros errores innatos del metabolismo (EIM)	23
III 1 Organización del laboratorio regional PKU-HC	24
III 1.1 Recepción de muestras en papel filtro	24
III 1.2 Codificación de las muestras	24
III 1.3 Registro de datos de la tarjeta de papel filtro	24
III 1.4 Clasificación de muestras de sangre	25
III 1.4.1 Procedimiento a seguir con las tarjetas recolectores que no cumplan con los requisitos establecidos	25
III 2 Métodos analíticos del laboratorio	28

III 2.1 Determinación de punto de corte de normalidad de fenilalanina para diagnóstico neonatal de Fenilquetonuria	28
III 2.1.1 Inhibición Bacteriana (MIB) o Prueba de Guthrie	28
III 2.1.2 Fluorometría	29
III 2.1.3 Espectrometría de Masa en Tandem (MS/MS)	30
III 2.2 Determinación de hormona tiroestimulante (TSH) para el diagnóstico neonatal de Hipotiroidismo Congénito (HC).....	31
III 2.2.1 Inmunoradiometría (IRMA)	32
III 2.2.2 Inmunofluorometría (DELFI)	32
III 3 Información de resultados normales	33
III 3.1 Resultados bajo el punto de corte de normalidad	33
III 3.2 Resultados sospechosos	34
III 3.3 Confirmación diagnóstica de la patología pesquisada	34
III 3.4 Protocolo de estudio en caso sospechoso mayor de 2.0 mg/d de fenilalanina en Fenilquetonuria o HFA (Gráfico 1 y 2 en Anexos)	35
III 3.5 Criterio para clasificar una PKU o HFA	35
III 3.6 Protocolo de estudio en caso sospechoso de Hipotiroidismo Congénito (Gráfico 3 y 4 en Anexos)	37
III 3.7 Criterio para establecer el diagnóstico de Hipotiroidismo Congénito (HC) o Hipertirotropinemia (HTT)	38
III 4 Control de calidad de laboratorios de pesquisa neonatal en etapa analítica ..	39

Capítulo IV

IV Manual de normas para el seguimiento de niños con Fenilquetonuria y/o Hipotiroidismo Congénito diagnosticado precozmente	41
IV 1 Funciones del encargado nacional del seguimiento	41
IV 2 Funciones del encargado regional del seguimiento en los respectivos Servicios de Salud	42
IV 3 Generalidades de los programas de seguimiento	43
IV 3.1 Programa de Seguimiento en niños con Fenilquetonuria o Hiperfenilalaninemia	44
IV 3.1.1 Protocolo de Seguimiento en niños con PKU o HFA	46
IV 3.2 Programa de seguimiento en niños con Hipotiroidismo Congénito	48
IV 3.2.1 Protocolo de seguimiento de niños con Hipotiroidismo Congénito en los servicios de Endocrinología del SNSS	50
IV 4 Referencias	51
IV 5 Anexos	55

■ PROLOGO

Los logros alcanzados por la salud pública chilena están estrechamente asociados a la formulación de actividades cuya expresión organizacional se ha traducido en el diseño de programas, los que han privilegiado su accionar hacia aquellas actividades programáticas de fomento y protección de la salud y su focalización hacia aquellos grupos de mayor vulnerabilidad biológica, social y económica.

Los programas de salud han constituido históricamente, el referente básico para la operacionalización de actividades en los diferentes niveles de la red asistencial y para el seguimiento/evaluación del proceso y del impacto, tanto a nivel central como en los servicios de salud.

En las últimas décadas se han producido importantes cambios en el perfil epidemiológico de las principales causas de morbimortalidad infantil. Dichos cambios se han generado por la disminución de la importancia relativa de las enfermedades infecciosas e inmunoprevenibles, la disminución sistemática de la desnutrición infantil y la emergencia como problemas de salud pública de los accidentes, anomalías congénitas y enfermedades crónicas, todas las cuales condicionan un deterioro de la calidad de vida del niño que las padece por las secuelas que algunas de ellas dejan y por las limitaciones que producen en el desarrollo biopsicosocial armónico, al impedir el acceso a una recreación apropiada y a una escolaridad normal.

En este contexto, el Programa Nacional de Búsqueda Masiva de Fenilquetonuria e Hipotiroidismo Congénito, que el Ministerio de Salud desarrolla desde Marzo de 1992, ha contribuido a mejorar la calidad de vida de los niños chilenos, al prevenir la discapacidad que ambas enfermedades producen. Este programa otorga cobertura al 100% de los nacidos vivos en todo el territorio nacional y tiene como objetivo prevenir el retardo mental que producen estas dos enfermedades si son detectadas y tratadas desde el período neonatal.

Después de 14 años de desarrollo, este Programa se considera totalmente consolidado en todo el país en términos de organización, cobertura y control de calidad de los laboratorios.

En el período 1992-2006 se han realizado más de dos millones de determinaciones y se ha confirmado el diagnóstico en más de 800 niños portadores de alguna de estas dos patologías.

El desafío futuro más importante, es asegurar el óptimo control y seguimiento de los casos pesquisados, para lo cual se requiere fortalecer las redes de atención y consolidar la constitución de equipos multidisciplinarios.

Es importante destacar y agradecer el compromiso de los equipos de salud de todo el país, lo que ha permitido situar a este programa como pionero en Latinoamérica, por la solidez de su organización, y también realizar un significativo aporte al país, porque al mejorar la salud de los niños se contribuye a la construcción de una sociedad más justa y se asegura un mejor futuro para ellos y para sus familias.



Dra. María Soledad Barría Iroume
Ministra de Salud

■ INTRODUCCION

El Ministerio de Salud, desde 1992 inició el Programa Nacional de Búsqueda Masiva para detectar precozmente la Fenilquetonuria (PKU) e Hipotiroidismo Congénito (HC), coordinado por un Comité, Técnico-Asesor, integrado por representantes del Ministerio de Salud, del Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA) Universidad de Chile, del Servicio de Salud Metropolitano Occidente y del Hospital Guillermo Grant Benavente del Servicio de Salud Concepción.

Basándose en la experiencia obtenida después de 14 años de desarrollo y considerando las normas internacionales (1,2), el Comité Técnico-Asesor actualizó las normas nacionales para el óptimo desarrollo de los programas de pesquisa neonatal.

Estos programas son considerados a nivel de salud pública esencialmente preventivos, ya que permiten identificar una patología en etapa pre sintomática, que si no son detectadas en este período, ocasionan un problema de salud catastrófico, como es el retardo mental.

El Comité, Técnico-Asesor ha renovado y modificado las normas y recomendaciones para el óptimo desarrollo de programas de búsqueda masiva, con el objetivo de establecer protocolos para los laboratorios que realicen detección neonatal de Errores Innatos del Metabolismo (EIM) y/o Hipotiroidismo Congénito y para los centros que realicen seguimiento de los casos diagnosticados.

El propósito es unificar criterios sobre la toma de muestra, análisis de laboratorio y el seguimiento de los casos positivos detectados, permitiendo con ello beneficiar directamente la salud de nuestra población infantil.

Este documento cuenta con cuatro capítulos, en cada uno de ellos se han incorporado los protocolos para cada actividad y las responsabilidades en cada una de ellas.



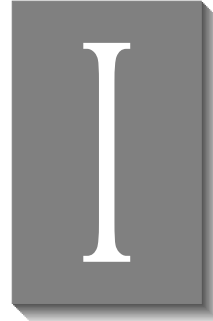
■ MARCO LEGAL

LEGISLACIÓN SOBRE EL DIAGNÓSTICO NEONATAL DE FENILQUETONURIA E HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO U OTRO ERROR INNATO DEL METABOLISMO EN CHILE

En Enero de 1994, el Ministerio de Planificación y Cooperación, aprobó el proyecto de ley N° 19.284, para la Integración social de las personas con discapacidad. Donde en el Título III, que trata "De la prevención y rehabilitación", el artículo 13, en el punto N° 1 dice: "la atención adecuada del embarazo, del puerperio y del recién nacido para evitar y detectar la deficiencia y discapacidad" y punto N° 3: "la investigación en el recién nacido de enfermedades metabólicas", ambos puntos dirigidos a realizar prevención en deficiencias que puedan ocasionar discapacidad.

A partir de Julio del año 2005, el decreto N° 170 de la ley N° 19.966 del Programa de Garantías Explícitas en Salud del Régimen General de Garantías de Salud, en el Título II, De las metas de cobertura para el examen de medicina preventiva, en el artículo 14 que señala las metas de cobertura del examen de medicina preventiva, dice: "la Fenilquetonuria y el Hipotiroidismo Congénito deben ser diagnosticados al 100% de los recién nacidos del país".





CAPITULO

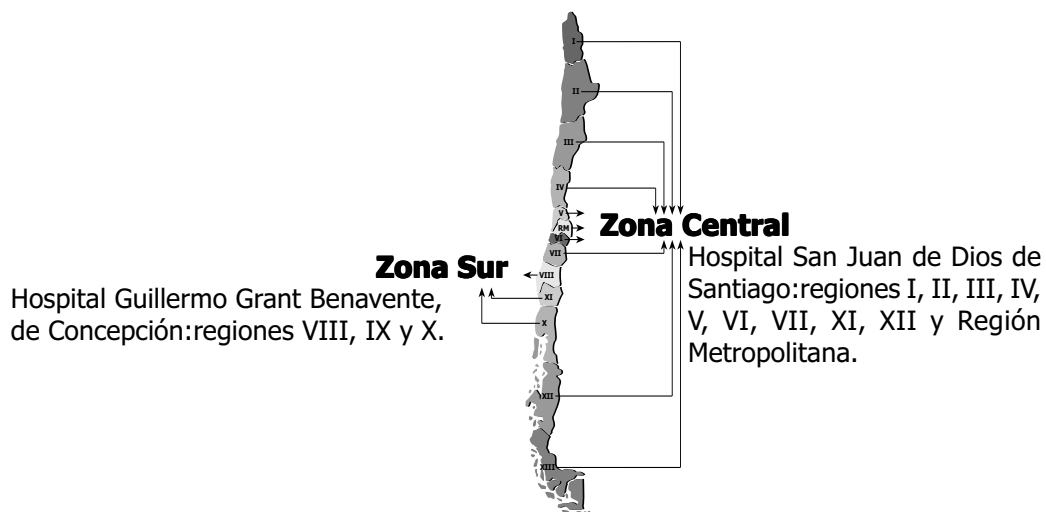
I 1 COMITÉ TÉCNICO-ASESOR

En Mayo de 1996 el Ministerio de Salud de Chile nominó el Comité Técnico-Asesor, constituido por profesionales expertos en programas de detección neonatal, del área técnica, y administrativa (Decreto N° 703).

Los objetivos del comité son: establecer política y funciones para los programas de detección neonatal, permitir el óptimo funcionamiento, adecuada distribución de los recursos y colaborar con otras entidades relacionadas al programa.

El Programa Nacional de Búsqueda Masiva cubre toda la población de recién nacidos de país de las maternidades del Sistema Nacional de Servicios de Salud del país.

Para cumplir óptimamente con el programa, existen dos Laboratorios Regionales PKU-HC, cuya función es específica para el diagnóstico neonatal de estas patologías:



I 1.1 RESPONSABILIDADES DEL COMITÉ

- Planificar, desarrollar, evaluar el (los) programa de pesquisa neonatal.
- Evaluar inclusión de otras patologías al diagnóstico neonatal.
- Cambiar, introducir e implementar nuevas técnicas para el diagnóstico de otras enfermedades factibles de diagnosticar y tratar desde el período de recién nacido.
- Apoyar los equipos de salud a cargo del seguimiento de casos positivos detectados en el programa.
- Publicar políticas, protocolos, procedimientos o cualquier información relevante a los programas de pesquisa neonatal y/o del tratamiento de las patologías, que hayan sido modificadas.
- Revisar las políticas y protocolos al menos cada 2 años, modificando o adicionando información relevante a los programas.
- Evaluar el programa al menos una vez al año.
- Publicar resultados obtenidos del desarrollo, evolución del programa de pesquisa neonatal.
- Realizar eventos científicos dirigido a los profesionales realcionados con la pesquisa neonatal y el seguimiento de los casos diagnosticados.
- Promover y dar a conocer el Programa de Búsqueda Masiva a la comunidad en general.
- Publicar en revistas nacionales o internacionales, los resultados del programa de pesquisa y/o del seguimiento de los casos detectados.

I 1.2 INTEGRANTES DEL COMITÉ

Dr. Carlos Becerra Flores, Jefe Programas de Salud del niño, de la División de Programas del Ministerio de Salud. Director del Programa.

Dr. Jorge Brantes Martínez, Epidemiólogo del Sub-departamento de Epidemiología de la Secretaría Regional Ministerial de Salud, Región Metropolitana. Secretario del Comité.

M.Sc. Nutricionista, Verónica Cornejo Espinoza, Profesora Asistente, Laboratorio de Enfermedades Metabólicas, INTA, Universidad de Chile. Encargada Nacional del Programa de Seguimiento de Fenilquetonuria e Hiperfenilalaninemias.

Dra. Ximena Cuello Alfaro, Endocrinóloga infantil, Servicio de Pediatría, Hospital San Juan de Dios. Encargada Nacional del Programa de seguimiento de Hipotiroidismo Congénito, zona central.

Dr. Gabriel Lobo Sotomayor, Profesor Asociado, Jefe Unidad de Medicina Nuclear, Hospital San Juan de Dios, Servicio de Salud Metropolitano Occidente. Jefe del Laboratorio Regional PKU – HC, zona central.

Dra. Erna Raimann Ballas, Profesora Asociada, Jefe del Laboratorio de Enfermedades Metabólicas INTA, Universidad de Chile. Encargada Nacional del Programa de Seguimiento de Fenilquetonuria e Hiperfenilalaninemias.

Dra. Marina Opazo Riveros, Jefe del Laboratorio Clínico Hospital Guillermo Grant Benavente, Servicio de Salud Concepción. Jefe de Laboratorio Regional PKU-HC, zona sur.

Dr. Carlos Torres Becker, Endocrinólogo infantil, Servicio de Pediatría, Hospital Guillermo Grant Benavente, Concepción. Encargado Nacional del Programa de seguimiento de Hipotiroidismo Congénito, zona sur.

COLABORADORES

Dra. Marta Colombo Campbell, Profesora Titular, Neuróloga Infantil, Jefe Laboratorio Clínico, Hospital Van Buren, Valparaíso.

Dra. Ximena Vivanco Wegener, Endocrinóloga, Servicio de Pediatría, Hospital San Juan de Dios.

Dra. Lidia Tellerías Castillo, Genetista, Hospital San Juan de Dios.

Dr. Tomás Mesa Latorre, Neurólogo Infantil, Hospital Pontificia Universidad Católica de Chile.





CAPITULO

II NORMAS Y RECOMENDACIONES PARA LA ORGANIZACIÓN Y EJECUCIÓN DE LA TOMA DE MUESTRA

La organización del sistema de toma de muestra requiere de una gran rigurosidad para conseguir un funcionamiento y resultado óptimo del programa. Para cumplir con este punto se deben establecer requisitos y responsabilidades para: toma de muestra, profesional a cargo de este procedimiento, sistema de recolección, conservación, almacenamiento y transporte de tarjetas de papel filtro, desde el hospital al Laboratorio Regional PKU-HC.

II 1 RESPONSABILIDAD DE LA TOMA DE MUESTRA

El profesional MATRÓN(A) tendrá la responsabilidad de:

- Dar educación a la embarazada y padre del recién nacido.
- Tomar la muestra según la norma vigente.
- Enviar las tarjetas recolectadas al Laboratorio Regional de PKU-HC respectivo.
- Citar al recién nacido con resultado sospechoso en la PRIMERA MUESTRA, y/o para estudio de confirmación diagnóstica.
- Tomar la(s) SEGUNDA (s) MUESTRA (s) solicitadas por el Laboratorio Regional PKU-HC.
- Realizar la coordinación y mantener comunicación permanente con los Laboratorios Regionales y con los programas de seguimiento de PKU y/o de HC.
- Mantener reserva suficiente de materiales para la toma de muestra y educación.
- Enviar al Laboratorio Regional PKU-HC correspondiente: registro mensual de los exámenes ejecutados, número de recién nacidos, segundas muestras ejecutadas y casos diagnosticados con alguna de las patologías buscadas.

II 2 EDUCACIÓN

II 2.1 PARA PADRES

La educación debe ser continua y entregada en forma sencilla y precisa a cada una de las personas involucradas con la toma de muestra:

- Proporcionar material por escrito ad hoc.
- Explicar oralmente y breve las enfermedades a detectar y que beneficios le aporta a su hijo.
- En que consiste la toma de muestra.
- Comunicar que el examen negativo no se informa individualmente. El resultado puede ser solicitado directamente al Laboratorio regional PKU-HC correspondiente.
- Informar lo que significa un resultado positivo y cual es la importancia de tomar una segunda muestra de sangre.
- El material educativo debe estar siempre disponible en las maternidades y consultorios.
- Entregar este material desde el tercer trimestre de embarazo y en el puerperio inmediato (foto 1).
- Mantener el afiche del programa de pesquisa neonatal en un lugar visible de leer.

II 2.2 PARA PROFESIONALES DE LA SALUD

Es imprescindible confeccionar material educativo que explique:

- Técnica correcta de toma de muestra.
- Requisitos del recién nacido al momento del examen.
- Protocolos a seguir de casos sospechosos.
- Protocolos de seguimiento de casos diagnosticados positivos.


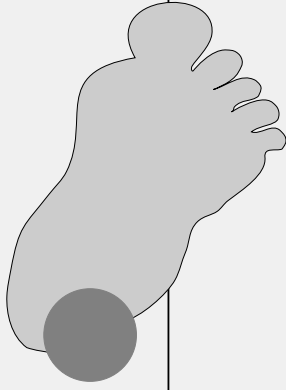
<p>¿Qué son estas enfermedades?</p>	<p>¿Cuándo debe tomarse el examen?</p>	 <p>GOBIERNO DE CHILE MINISTERIO DE SALUD</p> 
<p><u>FENILQUETONURIA (PKU)</u></p> <p>Los niños que nacen con PKU no pueden utilizar todos los alimentos ricos en proteínas (leche, carne, etc.) lo que produce una acumulación de una sustancia que provoca daño progresivo en el cerebro y se traduce en retardo mental. Pero si esta enfermedad es diagnosticada en el período de recién nacido (antes de los 15 días de vida), y se da un tratamiento especial, ese niño será normal.</p>	<p>Todos los niños que tengan a lo menos 40 horas de vida, serán examinados en la Maternidad del Hospital, y sólo por indicación especial en el Consultorio.</p>	
<p><u>HIPOTIROIDISMO CONGENITO (HC)</u></p> <p>Estos niños no producen la hormona tiroidea, lo que hace más lento el crecimiento y causa retardo mental profundo. Si el niño es diagnosticado precozmente, antes de los 15 días de vida, y se le da la hormona tiroidea de reemplazo, el niño será normal.</p>	<p>¿En qué consiste el examen?</p>	
<p>¿Por qué debe hacerse este examen?</p>	<p>¿Como obtener los resultados?</p>	<p>PROGRAMA NACIONAL DE BUSQUEDA MASIVA DE FENILQUETONURIA E HIPOTIROIDISMO CONGENITO NEONATAL</p>
<p>La mayoría de los niños son normales, sólo unos pocos son portadores de PKU y/o HC. La única manera de saber a tiempo quién tiene una de estas enfermedades, es hacer este examen de sangre a todos los recién nacidos, para detectarlo, tratarlo y prevenir el retardo mental.</p>	<p>TODO RESULTADO NEGATIVO NO SERA INFORMADO. Si los padres lo requieren, deberán acudir al Laboratorio de Referencia del Hospital San Juan de Dios y solicitarlo. Si el examen resulta POSITIVO, se citará al niño dentro de 15 días a contar de la fecha de toma de muestra de sangre. Es muy importante dar una dirección verdadera y, en lo posible, un teléfono donde ubicar al niño.</p>	

Foto 1 : FOLLETO EXPLICATIVO PARA PADRES

II 3 REQUISITOS Y RECOMENDACIONES PARA LA TOMA DE MUESTRA EN PAPEL FILTRO PARA PESQUISA NEONATAL DE PKU E HC

El profesional Matrn(a) responsable de ejecutar las tareas asignadas, son todos aquellos integrantes del equipo de salud que se encuentran en el entorno del recién nacido en el momento del nacimiento y aquellos que están al cuidado del mismo durante el período neonatal. Cada uno de los efectores de la recolección de muestras, debe asegurar que las mismas sean colectadas según las normas establecidas por el programa de pesquisa neonatal y con la calidad requerida en cuanto a uniformidad y volumen. Por otra parte deben asegurar que los datos demográficos recolectados sean verídicos y estén completos, puesto que un inadecuado registro, puede ocasionar dificultades en el análisis, interpretación, y localización del neonato (1,2).

II 3.1 UNIDAD DE TOMA MUESTRA

El programa debe cubrir la toma de examen al 100% de la población asignada. Es considerado ineficiente, cuando la cobertura es inferior al 95% de RN vivos (8,9). Para cumplir con este requisito básico, el Programa Nacional de Búsqueda Masiva, estableció como lugar preferencial de toma de muestra la maternidad de los hospitales del Sistema Nacional de Servicios de Salud (SNSS). Si ocurriese un parto en domicilio, se deberá entregar por escrito las instrucciones para que los padres acudan con el recién nacido, al hospital más cercano a tomar la muestra de sangre en papel filtro, en lo posible dentro de las 48-72 horas después de nacido.

II 3.1.1 REQUISITOS DEL RECIÉN NACIDO (RN)

RECIEN NACIDO DE TÉRMINO

- La toma de muestra en tarjeta de papel filtro debe ser tomada desde las 40 horas de vida cumplida, idealmente a partir de las 48 horas. Si se toma antes de las 40 horas, se debe especificar en la tarjeta recolectora: la hora del nacimiento y de toma muestra. El examen debe ser recolectado lo más cercano al momento del alta y en lo posible antes del 7^o día de vida (2).
- Un RN en tratamiento con antibiótico, la muestra en tarjeta de papel filtro debe ser recolectada igualmente. Si se requiere una SEGUNDA MUESTRA, será el Laboratorio Regional de PKU- HC correspondiente a la procedencia de la muestra, el encargado de solicitar al Matrn(a) coordinador(a) del servicio tome la 2^o muestra en un plazo de 24 hrs., después de terminado el tratamiento de antibióticos y envíe la muestra por correo al laboratorio, en un plazo no superior a 48 horas. Este procedimiento sólo corresponde, cuando se utiliza el Método de inhibición bacteriana, para la determinación de fenilalanina.

EL ANTIBIÓTICO NO INTERFIERE CON LOS MÉTODOS ENZIMÁTICO, FLUOROMÉTRICO O ESPECTROMETRÍA DE MASA EN TANDEM.

- Si el RN está siendo alimentado con fórmulas especiales (enteral y/o parenteral). Será necesario dejar constancia por escrito en la tarjeta recolectora. La sobrecarga de aminoácidos aumenta las probabilidades de un resultado falso-positivo.

RECIEN NACIDOS PREMATUROS O PATOLÓGICOS

- El RN prematuro de 36 a 37 semanas de gestación, la muestra de sangre en papel filtro se debe tomar al 7^o día de edad, siempre que cumpla con los requisitos antes mencionados. No esperar el momento del alta.
- En prematuros con una edad gestacional inferior o igual a las 35 semanas, la muestra se recolectará a los 7 días de edad, y posteriormente se deberá repetir a los 15 días de edad. Se ha demostrado que el valor de TSH en prematuros se encuentra disminuído debido a inmadurez, lo que podría producir un falso-negativo (15, 18).

- ❑ Los RN patológicos deberán ser examinados inmediatamente si cumplen con los requisitos mencionados, no esperar al momento del alta (3).
- ❑ Un recién nacido con riesgo de realizar enterocolitis necrotizante, deberá ser examinado, una vez que cumpla con los requisitos mencionados de prematuridad.
- ❑ El RN con plasmaféresis o transfusión sanguínea, se debe recolectar la muestra de sangre, después de 72 hrs. del procedimiento. Esto es válido para PKU, HC y otros EIM. En las hemoglobinopatías, se deberá repetir el examen después de 3 meses.
- ❑ En un RN con antecedentes de PKU, se debe tomar muestra de sangre en tarjeta de papel filtro a las: 6,12, 24 y 40 hrs. de vida (2 gotas por vez). Estas muestras serán enviadas directamente al INTA de la Universidad de Chile, en carácter de URGENTE. En forma paralela tomar otra muestra de sangre a las 40 hrs. de vida y enviarla al Laboratorio Regional PKU-HC correspondiente. Consignar en la tarjeta de papel filtro este antecedente.

EL PESO DE NACIMIENTO NO INFLUYE CON LA DETERMINACIÓN DE FENILALANINA EN SANGRE.

II 3.2 PROCEDIMIENTOS DE TOMA DE MUESTRA

MATERIALES

Lanceta estéril (en lo posible lancetero automático), o aguja de 25 G, etanol, algodón, tarjeta de papel filtro, guantes desechables, ficha de la madre y materiales necesarios de acuerdo a las normas de bioseguridad.

REGISTRO DE DATOS

Al momento de la toma de muestra, se debe registrar los datos de la madre y del recién nacido en la tarjeta recolectora, asegurando la veracidad de la información, especialmente: dirección, fecha de nacimiento del recién nacido, día de toma de muestra y número de teléfono y RUT de la madre. Escribir, en la tarjeta con letra legible de preferencia imprenta y utilizar lápiz de pasta (foto 2).

Foto 2: TARJETA PAPEL FILTRO

Escribir correctamente la dirección con letra clara y legible. En lo posible teléfono		Escribir correctamente el número de la ficha de la madre	
MINISTERIO DE SALUD PROGRAMA NACIONAL DE BÚSQUEDA MASIVA DE HIPOFOSFEMIA CONGENITA Y FENILQUETONURIA			
ESTABLECIMIENTO HOSPITAL REGIONAL CONCEPCION		MUESTRA 2	
NOMBRE MADRE KELIA SANCHEZ		RUT 15.123.456-7	
APELLIDO MADRE SANCHEZ		FORMA B	
DIRECCION PASAJE 1234		ISAPRE / PARTICULAR SI	
COMUNA / VILLA CONCEPCION		FECHA TOMA MUESTRA 17-02-07	
TELÉFONO 9095341234		PREMATURO SI	
FECHA NACIMIENTO 13-02-07		ANTIBIÓTICOS SI	
HOSPITAL REGIONAL CONCEPCION LAB. REGIONAL TSH-PKU SAN MARTIN 1436 - CONCEPCION			

No olvidar: Colocar fecha de nacimiento.

Importante el día y la hora de toma de muestra

LOCALIZACIÓN SITIO PUNCIÓN

- ❑ La toma de muestra se realizará preferentemente por punción de talón del recién nacido, en la zona plantar externa posterior (foto 3).
- ❑ La punción del pie no debe ser realizada en sitios previamente punzados, áreas edematosas o inflamadas ni en el área central del arco del pie, porque puede afectar nervios, tendones o cartílagos.
- ❑ La toma de muestra de sangre venosa obtenida del dorso de la mano del recién nacido, se acepta siempre y cuando sea tomada directamente desde la aguja a la tarjeta de papel filtro.

PUNCIÓN DEL TALÓN

- ❑ Calentar el talón del recién nacido a 42° por unos minutos.
- ❑ Colocar el pie del RN por debajo del nivel del cuerpo.
- ❑ Limpiar la zona a puncionar del talón o dorso de mano, con un algodón humedecido con etanol, esperar secar por 30 segundos.
- ❑ Utilizar lanceta estéril, desechable, con punta de menor de 2,0 mm de profundidad. En un niño prematuro el calcáneo está a una distancia no mayor a 2,0 mm de la superficie del talón plantar y a la mitad de la distancia a la curvatura posterior del talón, motivo por el cual se recomienda utilizar lancetas pequeñas (foto 3).
- ❑ Para disminuir el dolor del pinchazo, se sugiere tomar la muestra de sangre cuando el RN está siendo alimentado o durmiendo.

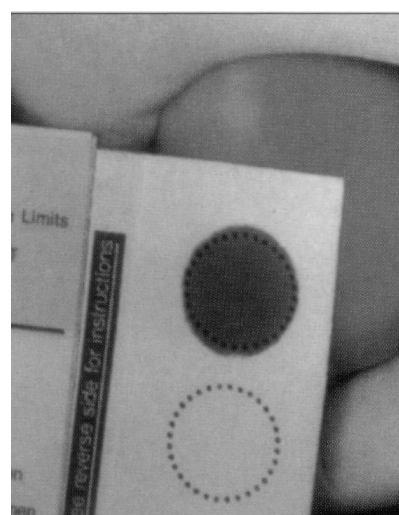
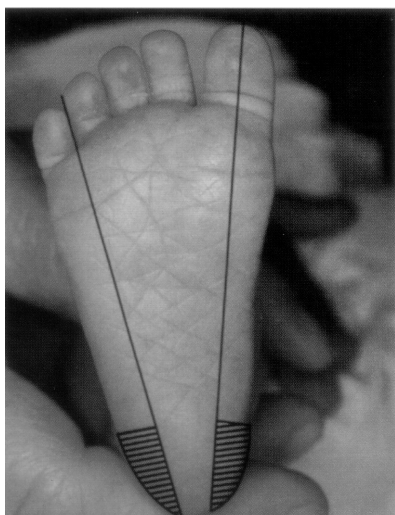


Foto 3: TÉCNICA DE TOMA DE MUESTRA EN TALÓN

RECOLECCIÓN DE SANGRE EN LA TARJETA PAPEL FILTRO

- La primera gota se debe desechar y esperar aproximadamente 15 segundos para que fluya una segunda gota de sangre, presionando y soltando suavemente el sitio de punción. Nunca exprima esta área, ello puede producir hemólisis y además contaminar la muestra con líquido intersticial.
- Si el flujo de sangre disminuye y los círculos no se pueden llenar, hay que repetir el procedimiento, usando un sitio de punción diferente.
- Impregnar cada círculo, poniendo en contacto la tarjeta de papel filtro con la gota de sangre formada. Recoger 5 GOTAS por separado.
- Llenar completamente cada círculo con **una gota por vez**, verificando que la sangre sea visible al reverso de la tarjeta (diámetro de 3 a 6 mm).
- Después de tomar la muestra, elevar el pie sobre el cuerpo y con un algodón seco presionar el sitio de punción hasta que cese el sangrado. No se recomienda vendar la piel puncionada del recién nacido.
- Coloca una cinta adhesiva, si es necesario.
- Desechar y botar en lugar seguro la lanceta, no es reciclable.

PRECAUCIÓN: LA MUESTRA DE SANGRE EN PAPEL FILTRO DEBE SER TOMADA SIGUIENDO LAS NORMAS INTERNACIONALES DE MANIPULACIÓN DE MUESTRA DE SANGRE (USAR GANTES DESECHABLES, LIBRES DE POLVOS TALCOS).

EVITAR TOMAR UNA MUESTRA INSUFICIENTE, YA QUE ESTA SERÁ RECHAZADA POR EL LABORATORIO REGIONAL PKU-HC, REQUIRIÉNDOSE UNA SEGUNDA MUESTRA; OCASIONANDO ANGUSTIA EN LOS PADRES, Y PODRÍA SER CAUSAL DE RETRASO EN EL DIAGNÓSTICO PRECOZ.

DESPUÉS DE TOMAR LA MUESTRA

- Secar al aire en forma independiente cada tarjeta, a temperatura ambiente (entre 18°C y 22°C), al menos por 3 hora, lejos de la luz del sol. Las tarjetas no deben ser secadas en hornos microondas, estufas etc.
- Colocar la tarjeta separadamente en posición horizontal, para que la gota de sangre recogida se distribuya en forma homogénea (foto 4).
- No apilar las tarjetas. Evitar que una tarjeta se junte con otra, en el lugar donde se depositó la sangre, ya que se produce contaminación cruzada.

- ❑ Una vez secas, colocarlas dentro de un sobre de papel, debidamente clasificado. Evitar que éstas se mojen durante el transporte en épocas invernales o sean expuestas al sol en el verano o al calor excesivo.
- ❑ No usar bolsas de nylon impermeables al aire o con cierre hermético (desecantes).
- ❑ Guardar las tarjetas sin uso, en un lugar limpio y seguro para evitar posibles contaminaciones (soluciones alimenticias, sépticas, antibióticos, etc).
- ❑ El Programa Nacional utiliza el papel S&S 903, para la confección de la tarjeta, por tener un grosor adecuado, capacidad de absorción, homogeneidad, retención de un volumen de 1/4 de pulgada, necesaria para el análisis.

REGISTRO DE TOMA DE MUESTRA

- ❑ El Matrón (a) al momento del alta debe dejar constancia en el carnet infantil, (recuadro especial para su consignación), si el examen fue tomado o no (foto 5).
- ❑ Si este examen NO fuese tomado, será responsabilidad del Matrón(a) coordinador dejar constancia por escrito en la ficha de la madre y ser firmado por la madre. Enviar una notificación por escrito al Encargado Regional correspondiente.

Causas posibles:

- ❑ Que los padres rehúsen la toma de muestra por causa religiosa o de otra índole.
- ❑ Que el recién nacido haya sido examinado sólo para una de las enfermedades.
- ❑ Fallecimiento del recién nacido.

CUALQUIER SITUACIÓN ANORMAL RELACIONADA CON LA TOMA DE MUESTRA, DEBE QUEDAR REGISTRADA EN LA FICHA DE PARTO DE LA MADRE Y COMUNICARLO POR ESCRITO AL ENCARGADO REGIONAL CORRESPONDIENTE.

Foto 4: SECADO DE LAS MUESTRAS



II 4 RECOLECCIÓN Y TRANSPORTE DE LA TARJETA DE PAPEL FILTRO, DESDE LA MATERNIDAD AL LABORATORIO REGIONAL PKU-HC

- Establecer un lugar específico de almacenaje.
- Traslado expedito y seguro de las tarjetas, desde el Hospital al Laboratorio Regional PKU-HC.
- El Matrón (a) coordinador (a) del programa deberá clasificar con números correlativos las tarjetas, registrar la fecha de envío de las muestras. Junto con ello registrar el número de envío marcado en la encomienda.
- Durante los fines de semana y/o feriados largos, las muestras recolectadas, deben ser guardadas en un lugar fresco y seco, de preferencia en refrigerador a 4°C. Utilizar bolsas de polietileno y material desecante.
- Enviar las muestras de sangre en papel filtro, óptimamente cada día o día por medio, al Laboratorio Regional PKU-HC correspondiente. Esta absolutamente prohibido enviar las muestras una vez en la semana.
- Establecer claramente lugar de recepción, horario, nómina de exámenes enviados con copia al Laboratorio Regional PKU-HC.
- Los hospitales que lleven personalmente las muestras al Laboratorio Regional PKU-HC, deberán solicitar su reposición directamente en ese centro.
- Las maternidades de los hospitales fuera de Santiago o Concepción, deberán solicitar reposición de tarjetas recolectoras con 15 días de anticipación (vía teléfono, fax o e-mail). El Laboratorio Regional PKU-HC, le enviará el material solicitado por vía terrestre o aérea, a la dirección que se solicite.



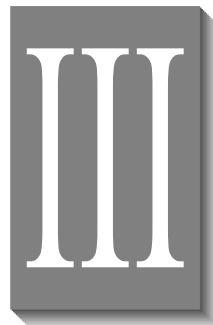
REPUBLICA DE CHILE MINISTERIO DE SALUD PROGRAMA DE SALUD DEL NIÑO Y ADOLESCENTE 		SERVICIO DE SALUD _____ COMUNA _____ ESTABLECIMIENTO _____	
 MI CARNET DE SALUD INFANTIL		HISTORIA DE SALUD DEL NIÑO	
		DATOS DEL RECIÉN NACIDO	
SEXO F <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/>	TALLA [] [] [] cms.	EDAD POR EX. FISICO [] [] [] semana	PESO EG. [] [] [] Gds.
PESO AL NACER [] [] [] [] gms.	PER. CEF. [] [] [] [] cms.	PER. CEF. [] [] [] [] menor 37	APGAR 1º min. [] [] 5 min. [] []
VDRL [] [] []	EXAMEN FISICO Normal <input type="checkbox"/> Anormal <input type="checkbox"/>	ALICAJAMIENTO CONJUNTO Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	HOSPITALIZADO Hdo. <input type="checkbox"/> Grupo <input type="checkbox"/> Rh <input type="checkbox"/>
VIH [] [] []	BCG Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	PATOLOGÍA DEL RECIÉN NACIDO	
Ninguna <input type="checkbox"/> Memb. Hialina <input type="checkbox"/> Sind. Aspirat. <input type="checkbox"/>	Apnea <input type="checkbox"/> Otros SDR <input type="checkbox"/> Hemorragia <input type="checkbox"/>	Hiperbilirub. <input type="checkbox"/> Otras hemotol. <input type="checkbox"/> Infecciones <input type="checkbox"/>	Del. congénit. <input type="checkbox"/> Neurológicas <input type="checkbox"/> Metabólicas <input type="checkbox"/>
EGRESO RN Hora [] [] Día [] [] Mes [] []	ALIMENTACION Sano <input type="checkbox"/> Mito <input type="checkbox"/> Con Píloro <input type="checkbox"/> Artificial <input type="checkbox"/>	Peso al ingreso [] [] []	Ex. Faniquetomuna <input type="checkbox"/> Resultado (+) [] (-) [] Ex. Hipotirodamo <input type="checkbox"/> Resultado (+) [] (-) []
DATOS DEL EMBARAZO Y DEL PARTO		EVALUACION DE RIESGO	
Sin Riesgo <input type="checkbox"/> Con Riesgo <input type="checkbox"/>		Simple <input type="checkbox"/> Múltiple <input type="checkbox"/>	
PATOLOGIAS DURANTE EL EMBARAZO: Especifique		NACIMIENTO Simple <input type="checkbox"/> Múltiple <input type="checkbox"/>	
PARTO Espontáneo <input type="checkbox"/> Inducido <input type="checkbox"/> Fórceps <input type="checkbox"/>		Esp. _____	
SALUD FAMILIAR		Orden <input type="checkbox"/>	
Hermanos con peso inferior a 2.500 grs. <input type="checkbox"/> Hermanos fallecidos menores de 5 años <input type="checkbox"/> Hermanos con problemas Nutricionales <input type="checkbox"/> Defectos Congénitos <input type="checkbox"/> Enfermedades Mentales <input type="checkbox"/> Asma <input type="checkbox"/> Otras: <input type="checkbox"/>		Oncológicos <input type="checkbox"/> TBC <input type="checkbox"/> Alergia a medicamentos <input type="checkbox"/> Diabetes <input type="checkbox"/> Tabaquismo <input type="checkbox"/> Hipertensión <input type="checkbox"/>	
N° FICHA _____	R.U.N. _____	Cuida este carné, contiene la historia de su hijo. Llévelo cada vez que solicite atención en Postas, Consultorios y Hospitales	

Foto 5: CARNET INFANTIL



CAPITULO

III MANUAL DE NORMAS DEL LABORATORIO REGIONAL DE PKU-HC Y OTROS ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO (EIM)

El objetivo principal de la centralización del Laboratorio de un Programa de Búsqueda Masiva es favorecer su eficiencia y eficacia y disminuir los costos de ejecución.

La experiencia recogida de países industrializados, recomienda que un laboratorio de pesquisa neonatal debe procesar un mínimo de 25.000 y un máximo de 300.000 muestras al año, debido a la baja frecuencia de las patologías a pesquisar, siendo necesario incluir a todos los recién nacidos del área (7).

El Laboratorio de pesquisa neonatal que procese más de 25.000 muestras por año debe considerar la automatización de las técnicas de laboratorio.

Todo laboratorio de pesquisa neonatal debe desarrollar procesos de control de calidad interno y participar en un programa de control de calidad externo.

El sistema de organización, codificación y clasificación de las muestras de sangre, adquiere importancia en los programas de pesquisa neonatal, por el gran número de muestras recepcionadas y analizadas diariamente. Junto con ello, el tiempo que transcurre en estos procesos está estrechamente relacionado con la prevención del retardo mental, en un niño portador de una de estas patologías (4).

CUALQUIER PROBLEMA QUE AFECTE EL FLUIDO DESARROLLO DE UNA DE ESTAS ACTIVIDADES, RETRASARÁ EL DIAGNOSTICO OPORTUNO Y CON ELLO LA PREVENCIÓN DEL RETARDO MENTAL, OBJETIVO PRINCIPAL DEL PROGRAMA.

III 1 ORGANIZACIÓN DEL LABORATORIO REGIONAL PKU-HC

III 1.1 RECEPCIÓN DE MUESTRAS EN PAPEL FILTRO

El Laboratorio Regional PKU - HC, tiene como función analizar todas las muestras de sangre en papel filtro recepcionadas, para el diagnóstico neonatal de las patologías consideradas. Se recomienda tener un espacio físico para cada actividad.

III 1.2 CODIFICACIÓN DE LAS MUESTRAS

- Asignar un número específico a cada Servicio de Salud (Hospital Base o Clínicas), el cual será utilizado para conocer la procedencia de la muestra.
- Es óptimo el uso de código de barra para el registro de la información. Si el Laboratorio Regional PKU-HC no tiene tarjetas con código de barra, deberá al momento de recibir las tarjetas recolectoras, colocará un número correlativo como sistema interno de codificación.
- El número de ficha de la madre del recién nacido, o el rol único tributario (RUT) de la madre, será utilizado en aquellos casos que requieran una SEGUNDA MUESTRA y/o se les establezca el diagnóstico de PKU o HC.
- El Organismo Mundial de la Salud (OMS), ha asignado un número específico a cada enfermedad, el cual es utilizado para su identificación a nivel mundial:

Hipotiroidismo Congénito es N° 243 y para la Fenilquetonuria es N° 2701.

Este número será de utilidad para dejar constancia en la ficha clínica de los niños portadores de PKU y/o HC diagnosticados a través del programa, para que sean incluidos en las estadísticas anuales realizadas por el Instituto Nacional de Estadísticas (INE).

III 1.3 REGISTRO DE DATOS DE LA TARJETA DE PAPEL FILTRO

El Laboratorio Regional PKU- HC, debe tener personal especializado para realizar esta actividad y contar con un sistema computacional que permita registrar la información necesaria:

VARIABLES A INCLUIR:

- Nombre de la madre: RUT, dirección, teléfono.
- Sistema de seguro de salud al que pertenece: FONASA, ISAPRE (nombre).

- Información del RN: fecha nacimiento, fecha toma muestra, sexo, edad gestacional cuando es menor de 37 semanas, antibiótico, tipo de alimentación.
- Procedencia de la tarjeta: nombre del Hospital, consultorio o Clínica.
- Día de ingreso de la tarjeta al Laboratorio Regional PKU-HC.
- Día de obtención de resultado.
- Resultado PKU e HC de muestras normales.
- Registro de tarjetas rechazadas y causa (registro de recitación).
- Registro de casos sospechosos.
- Registro de resultados del 2º examen.
- Registro de diagnóstico de PKU o HC.

INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA EN SITUACIONES ESPECIALES

- Tratamiento materno con hormonas antitiroideas.
- Administración de dopamina durante la toma de muestra.
- Transfusiones.
- Diálisis en RN.
- Antibióticos en RN (ver capítulo II.3.1.1).
- Anticoagulantes (EDTA).

III 1.4 CLASIFICACIÓN DE MUESTRAS DE SANGRE

Una vez registrado los datos de la tarjeta de papel filtro y codificada adecuadamente, se debe separar de la tarjeta, los 5 círculos impregnados de sangre, los que serán subdivididos en: dos círculos con sangre para la determinación de hormona tiroidea y dos para fenilalanina. La muestra sobrante deberá ser guardada por el Laboratorio de análisis, por el período que estime conveniente, el cual no debe ser inferior a dos años.

III 1.4.1 PROCEDIMIENTO A SEGUIR CON LAS TARJETAS RECOLECTORES QUE NO CUMPLAN CON LOS REQUISITOS ESTABLECIDOS

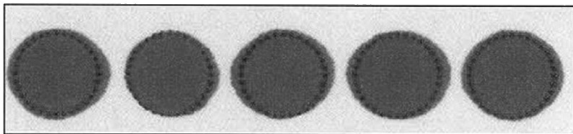
- Serán rechazadas todas las muestras, insuficientes, visiblemente sobresaturadas, contaminadas con soluciones, expuestas a altas temperaturas (foto 6).
- Serán aceptadas aquellas tarjetas que tengan los datos completos del recién nacido, con la muestra de sangre en los cinco círculos completos y que no presenten anomalías visibles.



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



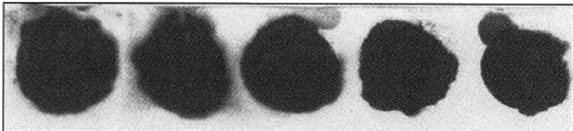
2. La muestra aparenta estar rayada o desgastada.



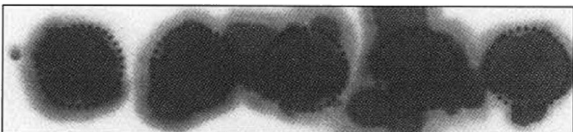
3. La muestra no se había secado antes del envío.



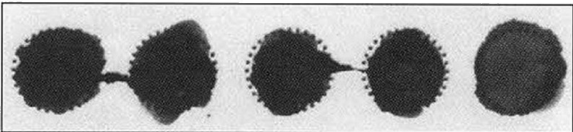
4. La muestra aparenta estar sobresaturada.



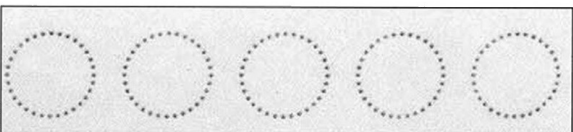
5. La muestra aparenta estar diluida, desteñida o contaminada.



6. La muestra exhibe anillos de suero.



7. La muestra aparenta tener coágulos o capas sucesivas.



8. No hay sangre.

MUESTRAS SATISFATORIAS O INSATISFATORIAS

Muestra satisfactoria: Es aquella que ha sido recolectada de acuerdo al procedimiento, con la información solicitada y con las gotas de sangre recogidas adecuadamente.

Muestra parcialmente satisfactoria: Muestra que ha sido recolectada con todo el procedimiento pero que fue tomada en condiciones no aceptables: Ej. Muestra tomada antes de 72 hrs. de una transfusión.

Muestra insatisfactoria: Es la que ha sido tomada, manipulada y/o transportada al laboratorio inadecuadamente: muestra insuficiente, contaminada, expuesta a altas temperaturas etc. (2).

Foto 6: MUESTRAS RECHAZADAS POR EL LABORATORIO DE ANÁLISIS

CONDUCTA A SEGUIR CON MUESTRAS RECHAZADAS

- Si la muestra fue rechazada por insuficiente, sobresaturada o contaminada, será responsabilidad del Laboratorio Regional PKU-HC, solicitar la toma de una SEGUNDA MUESTRA de sangre en papel filtro al Hospital y/o Consultorio correspondiente.
- Será responsabilidad del profesional Matrón (a) del establecimiento, de tomar la SEGUNDA MUESTRA y enviarla en carácter de urgente al Laboratorio Regional de PKU-HC correspondiente.
- Paralelamente se enviará una citación por correo, para que la madre y el recién nacido acudan a su Hospital a tomarse la SEGUNDA MUESTRA (foto 7).
- Si la muestra fue rechazada sólo para el análisis de fenilalanina (detección de PKU) por presencia de antibiótico, será responsabilidad del Laboratorio Regional PKU – HC, citar a la madre del recién nacido, directamente o a través del Matrón (a) coordinador (a) del Hospital para tomar la SEGUNDA MUESTRA inmediatamente. (Esto es válido **solo** para el método Guthrie).
- El Laboratorio Regional PKU-HC debe verificar si la SEGUNDA MUESTRA solicitada fue recepcionada y procesada.
- Si la SEGUNDA MUESTRA no hubiese llegado, el Laboratorio Regional PKU - HC, se contactará con el Matrón (a) coordinador del hospital para conocer las razones y reiterar la petición.
- Si es imposible ubicar al recién nacido, se deberá dejar constancia en la ficha de la madre y se notificará al Encargado Regional por escrito (vía fax, correo o correo electrónico).
- Si la muestra es solicitada para estudio de paternidad o maternidad, deberá ser autorizado legalmente siempre y cuando el RN haya fallecido.

GOBIERNO DE CHILE
MINISTERIO DE SALUD

**Programa de
búsqueda masiva
de Fenilketonuria e
Hipotiroidismo Congénito
Neonatal**

REGION METROPOLITANA

FRANQUEO
CONVENIDO
RES. EX. 154
FECHA: 04.03.1996
AGENCIA:

Sr. (a) _____
Calle - N° _____
Villa / Pob. _____
Comuna _____

Foto 7: SOBRE ESPECIAL PARA CITAR CASOS DUDOSOS

III 2 MÉTODOS ANALÍTICOS DEL LABORATORIO

El Laboratorio Regional PKU-HC es el encargado de analizar las muestras de todos los recién nacidos en forma oportuna, de almacenar los registros, de establecer los criterios de recolección de muestras adecuadas, de asegurar el apropiado control de calidad de los métodos de laboratorio, de informar los resultados, de efectuar la búsqueda de los resultados sospechosos y/o positivos, y de entregar la educación a los efectores de la recolección de muestras. Por esta razón, el laboratorio debe ser centralizado, implementado con tecnología apropiada, cuya única función sea el diagnóstico neonatal.

III 2.1 DETERMINACIÓN DE PUNTO DE CORTE DE NORMALIDAD DE FENILALANINA PARA DIAGNÓSTICO NEONATAL DE FENILQUETONURIA

Se ha demostrado estadísticamente, que al tomar la muestra de sangre a las 12 horas de vida, considerando un punto de corte de normalidad de 4.0 mg/dl de fenilalanina, un tercio de los niños portadores de PKU o HFA no serían pesquisados. Si la muestra es tomada a las 24 hrs. de edad, se pierde el 10% de los casos y entre las 24 y 48 hrs. queda sin diagnóstico el 2.4% de los casos positivos. Se determinó que descender el punto de corte de normalidad a menos 2.0 mg/dl, la tasa de falsos - positivos aumenta a 1:13 muestras; es decir por cada 13 muestras consideradas dudosas, un caso resulta positivo para PKU (2).

El Comité Técnico Asesor sugiere tomar la muestra de sangre en papel filtro desde las 40 horas de vida del recién nacido y considerar como punto de corte normal de fenilalanina nivel igual o inferior a 2.0 mg/dl, cualquiera sea la técnica usada en la determinación.

III 2.1.1 INHIBICIÓN BACTERIANA (MIB) o PRUEBA DE GUTHRIE

Procedimiento

Suspensión de esporas del Bacilo subtilis ATCC 6633 en el medio de cultivo con el inhibidor beta-2 fenilalanina, solidificar e incubar por 16-18 horas a 37 °C. El diámetro de halo de crecimiento bacteriano, es directamente proporcional a la concentración de fenilalanina sanguínea (11).

Sustancias que interfieren con el método

- Presencia de antibióticos. Inhibe el crecimiento del bacilo subtilis.
- El ácido fenilacético y fenilpirúvico, alteran el efecto inhibitor de beta 2 - fenilalanina, aumentando la probabilidad de falsos - positivos.

Resultado positivo esperado

- Recién nacido con alteración del gen Fenilalanina Hidroxilasa.
- Prematuros con deficiencia transitoria de la enzima Fenilalanina Hidroxilasa.
- Prematuros o recién nacido de término con inmadurez enzimática del metabolismo de la tirosina.
- Prematuros o recién nacido de término con inmadurez enzimática de la enzima fenilalanina aminotransferasa.
- Recién nacido con alteraciones en síntesis del cofactor de las pterinas o defecto de la enzima dihidropterina reductasa.
- Recién nacidos con tirosinemia tipo 1, 2 o 3.

Causa de falsos-positivos

- Muestra de sangre en papel filtro con doble gota.
- Muestra contaminada con soluciones alimentarias u otros que contengan proteínas.
- Recién nacido patológico o prematuro alimentados con fórmulas hiperprotéicas (parenteral, enteral).

Causa de falsos-negativos

- Muestra de sangre en papel filtro insuficiente.
- Muestra de sangre mal clasificada en procesamiento.
- Datos del recién nacido falsos, imposibilidad en su pesquisa.
- Muestra de sangre en papel filtro de recién nacido con tratamiento de antibióticos, y en que no se solicitó una SEGUNDA MUESTRA (válido sólo para técnica de Inhibición Bacteriana o Guthrie).
- Transfusiones de sangre al momento de la toma de muestra y hasta las 72 hrs. de realizado el procedimiento.

III 2.1.2 FLUOROMETRÍA

Procedimiento

- Cuantificación de fenilalanina en sangre de papel filtro.
- Reacción de Mc Caman y Robins extrae la fenilalanina mediante el uso de solventes orgánicos o ácido tricloroacético.
- Desarrollo de la reacción entre la fenilalanina y la ninhidrina, en presencia de L-leucyl – L-alanina.

- ❑ Estabilización de la fluorescencia desarrollada mediante reactivo de cobre.
- ❑ Cuantificación en espectrofluorómetro.

Sustancias que interfieren con el método

- ❑ Este es un método considerado de alta especificidad, sensibilidad y con menos probabilidad de interferir con otras técnicas o antibióticos.

Interpretación de resultados

- ❑ El punto de corte es de 2.0 mg/dl de fenilalanina. Sin embargo se recomienda que cada laboratorio evalúe su propio punto de corte, según resultados obtenidos en estudios comparativos con otras técnicas cuantitativas.

III 2.1.3 ESPECTROMETRÍA DE MASA EN TANDEM (MS/MS)

Procedimiento

- ❑ Método cuantitativo para acilcarnitinas y aminoácidos.
- ❑ Utiliza isótopos estables como estándares internos, los que son fácilmente reproducibles.
- ❑ La muestra de sangre en papel filtro puede ser tomada desde las 24 horas de vida del RN.

Puntos de corte de normalidad

- ❑ Se deben establecer puntos de corte de normalidad mínimos y máximos para cada analito, basándose en muestras de RN normales de la misma población estudiada.
- ❑ Además se debe considerar que el punto de corte para un RN no es el mismo para un niño de más de 7 días, ya que el nivel de carnitina disminuye con la edad.

Sensibilidad y Especificidad

- ❑ El método compara internamente y establece razones entre metabolitos disminuyendo los falsos positivos en el diagnóstico de algunas patologías. Ejemplo: Fenilalanina/Tirosina en Hiperfenilalaninemias (negativo: < 3.0) o C8/C10 en el defecto de beta oxidación de cadena mediana (negativo: <3.0).
- ❑ Existen muy pocas posibilidades de falsos negativos. Sólo se ha detectado riesgo en el diagnóstico de Aciduria Glutárica Tipo 1.

Interpretación de resultados de espectrometría de masa en tandem

Metabolito	Patología	Punto de corte en RN < 48 hrs (uM/l)
acilcarnitina libre (C0), acilcarnitina (C2)	Def. carnitina palmitoil transferasa II	13 - 54 10 - 77
propionilcarnitina (C3)	Acidemia Propiónica y Acidemia Metilmalónica	1.1 - 6.6
butirilcarnitina (C4)	Def. 3-OH-Acil-CoA Deshidrogenasa de cadena corta	0.1 - 0.9
isovalerilcarnitina (C5)	Acidemia Isovalérica	0.1 - 0.6
octaniolcarnitina (C8)	Def. Acil-CoA deshidrogenasa de cadena mediana	0.03 - 0.4
miristoilcarnitina (C14)	Def. Acil-CoA Deshidrogenasa de cadena larga, enf. múltiples Acil-CoA Deshidrogenasas, Def. 3-OH-3-metil glutaril-CoA liasa	0.1 - 0.5
palmitoilcarnitina (C16)	Def. Acil-CoA Deshidrogenasa de cadena larga, Def. múltiples Acil-CoA Deshidrogenasas, Def. 3-OH-Acil-CoA Deshidrogenasa de cadena larga	1.9 - 6.2
Arginina	Argininemia	3.0 - 29.0
Alanina	Alteraciones ciclo urea	39 - 270
Valina	Enfermedad de Orina Olor Jarabe Arce	34 - 153
Leucina	Enfermedad de Orina Olor Jarabe Arce	36 - 181
Metionina	Homocistinuria	9 - 44
Fenilalanina	Fenilquetonuria	17 - 89
Tirosina	Tirosinemia	7 - 187
Aspartico	Alteraciones ciclo urea	10 - 143
Glutamato	Alteraciones ciclo urea	211 - 858
Ornitina	Hiperornitinemia	20 - 110
Glicina	Hiperglicinemia no cetótica	138 - 738

III 2.2 DETERMINACIÓN DE HORMONA TIROESTIMULANTE (TSH) PARA EL DIAGNÓSTICO NEONATAL DE HIPO-TIROIDISMO CONGÉNITO (HC)

El diagnóstico precoz de HC en el contexto de Programas de Pesquisa Neonatal, se basa en la determinación de niveles elevados de TSH y/o niveles bajos de T_4 . Un gran número de los laboratorios de EUA, usan como método de detección neonatal la medición de T_4 y se aplica medición de TSH en aquellos valores de T_4 con un 5% a 10% por debajo del rango de normalidad. En todo Europa y países Asiáticos usan preferentemente determinación de TSH como detección neonatal de HC. No obstante lo óptimo sería utilizar ambas determinaciones en un programa de pesquisa neonatal de HC.

El valor elevado de TSH detecta un HC y la medición de T_4 permite además diagnosticar



la deficiencia de globulina ligadora de T_4 , la que tiene una frecuencia de 1:5.000 a 1:10.000 RN y el Hipotiroidismo Hipotálamo- Pituitario (1: 50.000 RN).

La determinación de TSH es posible cuantificarla a través de diversas técnicas: Inmunoradiométricas (IRMA), Fluorométricas, Quimioluminiscencia, ELISA etc., teniendo todas ventajas y desventajas en su implementación.

III 2.2.1 INMUNORADIOMETRÍA (IRMA)

Descripción del Método

En la técnica inmunoradiométrica la molécula de TSH es atrapada por dos anticuerpos, que reconocen distintos sitios antigénicos de la hormona. El primer anticuerpo está inmovilizado en la superficie del tubo de reacción y el segundo anticuerpo está con I_{125} y es parte de la solución de elución de la muestra.

Punto de corte de normalidad

Se considera para el método IRMA menor o igual a 20 mUI/ml como límite de normalidad, desde las 40 hrs. de vida del recién nacido.

III 2.2.2 INMUNOFLUOROMETRÍA (DELFA)

Descripción del método (automatizado)

La molécula de TSH se une al anticuerpo de fase sólida del pocillo y un sitio antigénico diferente el anticuerpo monoclonal marcado con Europio. Se separa el Europio de los anticuerpos marcados que se unieron a la molécula de TSH, formando miscelas de Europio intensamente fluorescente. Se mide la fluorescencia de cada pocillo la que es proporcional a la concentración de TSH presente en la muestra.

Sustancias que interfieren con el método

Debido a que es una técnica de alta especificidad y sensibilidad, la interferencia con otras sustancias es mínima.

Punto de corte de normalidad

Se considera límite de normalidad, desde las 40 hrs. de vida del recién nacido de menor o igual a 15 mUI/ml. Se recomienda que cada laboratorio determine su propio punto de corte.

Diagnósticos esperados en el cintigrama de tiroideo

Glándula ectópica

Glándula normotópica

- Disminución de contraste.
- Ausencia de contraste.
- Bocio.

Causa de falsos-positivos

- Muestra tomada precozmente (antes de las 40 horas de vida).
- Exposición materna a medicamentos antitiroideos.
- Exposición del niño o la madre a yodo tóxico (tintura de yodo, povidona yodada).

Causa de falsos-negativos

- Prematurez: tomar la muestra en niños con menos de 35 semanas de gestación (mayor información ver punto II.3.3.1).
- Presencia de deficiencia de globulina proteina ligadora-T₄.
- Hipotiroidismo hipotalámico pituitario .
- Errores de laboratorio pre analíticos, analíticos o post analíticos.
- Recién nacido en tratamiento con Dopamina o Dexametasona.
- Transfusiones de sangre previas.
- Gemelo monicigótico de un hipotiroidismo congénito.

III 3. INFORMACIÓN DE RESULTADOS NORMALES

III 3.1 RESULTADOS BAJO EL PUNTO DE CORTE DE NORMALIDAD

Los resultados considerados normales en la PRIMERA MUESTRA de sangre en papel filtro, NO serán informados a los padres del RN. Si los padres requieren este resultado, podrán solicitarlo (por teléfono o e-mail) al Laboratorio Regional PKU-HC correspondiente.

III 3.2 RESULTADOS SOSPECHOSOS

Un examen sospechoso en la PRIMER MUESTRA, será evaluado nuevamente en el Laboratorio Regional PKU – HC. Si persisten niveles sobre punto de corte de normalidad, será de responsabilidad del Laboratorio Regional PKU – HC, solicitar al profesional Matrn(a) una SEGUNDA MUESTRA de sangre.

III 3.3 CONFIRMACIÓN DIAGNÓSTICA DE LA PATOLOGÍA PESQUISADA

- El Laboratorio Regional PKU-HC será responsable de enviar al recién nacido o una SEGUNDA MUESTRA de sangre en papel filtro o muestra de sangre para confirmación diagnóstica para Fenilquetonuria o Hiperfenilalaninemia al INTA, Universidad de Chile.
- En caso de un HC, el Laboratorio Regional PKU-HC correspondiente. realizará la confirmación diagnóstica.

Laboratorio de Enfermedades Metabólicas, INTA, Universidad de Chile

Dirección: Av. El Líbano 5524, Macul, Santiago.
Teléfono: (56-2) 978 1484, 978 1543
Fax: (56-2) 294 1254
Email: vcornejo@inta.cl, eraimann@inta.cl, avaliente@inta.cl

Laboratorio Regional PKU-HC zona central: Hospital San Juan de Dios

Dirección: Av. Portales 3239, Santiago Centro
teléfonos: (56-2) 681 5686
Fax: (56-2) 681 5686
Email: medicinanuclear@hsjd.cl

Laboratorio Regional PKU-HC zona sur: Hospital Guillermo Grant Benavente:

Dirección: San Martín 1436, Concepción
Fono: (56-41) 23 2610
Fax: (56-41) 23 2610
Email: programahcpku@ssconcepcion.cl

- Será responsabilidad del Servicio de Salud al cual pertenece el RN, cubrir los gastos de traslado del RN y al menos uno de los padres, al programa de seguimiento correspondiente a su patología de base.
- El Laboratorio Regional PKU-HC, deberá notificar por escrito al Encargado Regional, el resultado negativo o positivo de la SEGUNDA MUESTRA del recién nacido.

III 3.4 PROTOCOLO DE ESTUDIO EN CASO SOSPECHOSO MAYOR DE 2.0 mg/dl DE FENILALANINA EN FENILQUETONURIA O HFA (gráfico 1 y 2 en Anexos)

- Si en la PRIMERA MUESTRA analizada, el nivel de FA está sobre 2.0 mg/dl, pero es inferior a 4.0 mg/dl, el Laboratorio Regional PKU – HC, debe repetir el examen, utilizando la misma tarjeta de papel filtro. Si en esta repetición persisten niveles > 2.0 mg/dl de FA, se solicitará una SEGUNDA MUESTRA de sangre en papel filtro para determinar fenilalanina.
- El Laboratorio Regional PKU-HC solicitará a la Matrón(a) coordinador(a) de procedencia de la muestra, ubique al RN y tome una SEGUNDA MUESTRA de sangre en papel filtro para cuantificación de aminoácidos (Fenilalanina y Tirosina) a través del método de espectrometría de masa en tandem (acilcarnitina), la que debe ser enviada durante las siguientes 48 hrs., al Laboratorio de Enfermedades Metabólicas, INTA.
- Si esta SEGUNDA MUESTRA resulta negativa, el Laboratorio Enfermedades Metabólicas del INTA, le comunicará el resultado por escrito a los padres del niño y al Encargado Regional del Programa PKU-HC.
- Si esta SEGUNDA MUESTRA de sangre en papel filtro analizada por espectrometría de masa en tandem (acilcarnitinas), mantienen nivel de fenilalanina sobre 2.0 mg/dl y nivel de tirosina (TIR) bajo o normal, con una razón entre FA/TIR mayor a 3.0, se confirma el diagnóstico de PKU o HFA, de acuerdo al criterio de clasificación propuesto por la Academia Americana de Pediatría (AAP) (10, 15).
- Es responsabilidad del Laboratorio Enfermedades Metabólicas del INTA, llamar por teléfono y entregar además por escrito el resultado positivo a los padres del RN, antes de los 72 horas de obtenido el resultados e ingresar al RN al programa de seguimiento de PKU e Hiperfenilalaninemia (HFA).

III 3.5 CRITERIO PARA CLASIFICAR UNA PKU O HFA

FENILQUETONURIA CLÁSICA (PKU)

- El diagnóstico concentración plasmática de Fenilalanina (FA) debe ser superior a 20 mg/dl (<1200 uM/l), desde las 40 hrs. de vida.
- Tirosina plasmática bajo 0.8 o 1.0 mg/dl (< 55 uM/l).
- Presencia anormal de fenilcetonas en orina con alimentación normal (ácidos fenilpirúvico, fenil láctico y fenilacético).
- Actividad enzimática residual de Fenilamina Hidroxilasa (FAH) indetectable (menos del 1%).
- Requiere tratamiento nutricional estricto y tolerar ingesta de FA inferior a 20 mg/kg/día (entre 250 - 350 mg/día).
- Presencia normal de derivados de tetrahidrobiopterina (BH₄).

FENILQUETONURIA MODERADA

- Concentración plasmática de FA entre 4 y 19 mg/dl (600-1200 uM/l) con dieta normal.
- Tirosina plasmática normal.
- Actividad enzimática residual (FAH) inferior al 10% de la normal.
- Puede o no haber fenilcetonas en orina.
- Requieren de tratamiento nutricional, siendo su tolerancia de ingesta de FA de 21 a 25 mg/kg/día (350 – 400 mg/día).
- Presencia normal de derivados de tetrahidrobiopterina (BH₄).

FENILQUETONURIA LEVE

- Concentración plasmática de FA entre 4 y 10 mg/dl (240-600 uM/l).
- Tirosina plasmática normal.
- La mayoría de las veces no requieren de restricción de FA, pero si del control de ingesta de proteínas de alto valor biológico, toleran ingesta de FA de 26 a 50 mg/kg/día.
- Presencia normal de fenilcetonas en orina con alimentación normal.
- Presencia normal de derivados de tetrahidrobiopterina (BH₄).

HIPERFENILALANINEMIAS

- Es benigna, clínica y bioquímicamente, con concentraciones plasmáticas de FA entre 4.0 y 10.0 mg/dl (240 - 600 uM/l).
- Tirosina plasmática normal.
- Es causada por un defecto parcial de la actividad enzimática (FAH), actividad residual del 50% de la normal.
- Se puede normalizar el nivel de FA después de los 6 meses de edad.
- No requiere tratamiento dietético, sólo vigilancia del nivel sanguíneo de FA. Este deberá mantenerse entre los 2.0 y 6.0 mg/dl. Sobre este valor, será necesario iniciar tratamiento nutricional.
- Presencia normal de derivados de tetrahidrobiopterina (BH₄).

HIPERFENILALANINEMIAS POR DEFICIT DE COFACTOR

- ❑ Deficiencia de la síntesis de tetrahidrobiopterina o por deficiencia de actividad enzimática de dehidropteridina reductasa, la enzima que recicla dicho cofactor.
- ❑ Elevación moderada pero variable de la concentración plasmática de FA (> 4.0 mg/dl).
- ❑ La tetrahidrobiopterina actúa como cofactor de la tirosina hidroxilasa y triptófano hidroxilasa, enzimas esenciales en la síntesis de neurotransmisores (catecolamina, serotonina), los defectos relacionados con el metabolismo de la tetrahidrobiopterina causan un deterioro neurológico progresivo e incluso la muerte, siendo por ello denominados comúnmente HFA malignas o letales.
- ❑ Tratamiento: suplementación cofactor BH_4 (2 a 4 gr./Kg.). No responde a tratamiento nutricional.

HIPERFENILALANINEMIAS TRANSITORIAS

- ❑ En el prematuro o neonato y en hijos de madres con PKU.
- ❑ Secundaria a tirosinemia hereditaria y adquirida por infecciones o estados inflamatorios, insuficiencia renal crónica, insuficiencia hepática y tratamientos que inhiben la dehidropteridina reductasa.

TODO NIÑO CON UNA RAZON FA/TIR MAYOR DE 3, DEBE SER INGRESADO AL PROGRAMA DE SEGUIMIENTO DE PKU, PARA EVALUACIONES PERIÓDICAS DE FA Y/O TRATAMIENTO NUTRICIONAL ESPECÍFICO.

III 3.6 PROTOCOLO DE ESTUDIO DE CASO SOSPECHOSO DE HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO (gráfico 3 y 4 en Anexos)

- ❑ Serán considerados sospechosos, valores de TSH igual o superior a 20 mUI/ml de TSH (método IRMA) y sobre 15 mUI/ml (método DELFIA) en sangre total de tarjeta de papel filtro.
- ❑ El examen con nivel de TSH < 20 mUI/ml (IRMA) en sangre de tarjeta de papel filtro y, bajo 15 mUI/ml (DELFIA) será considerado normal.
- ❑ Valor de TSH en sangre de papel filtro superiores a 15 mUI/ml (DELFIA) y sobre 20 mUI/ml en IRMA en PRIMERA MUESTRA, será considerado sospechoso, solicitándose una SEGUNDA MUESTRA de sangre en papel filtro y/o muestra en suero.
- ❑ Será responsabilidad del Encargado Regional y del Matrn(a) coordinador(a) de Hospital, enviar la SEGUNDA MUESTRA de sangre en papel filtro o de sangre sin heparina (1.0 ml de suero) a los Laboratorios Regionales PKU-HC correspondiente.

Se medirá: TSH, T_4 , T_4L en suero, cintigrafía tiroidea (CT), edad ósea en radiografía de rodilla.

- ❑ Si la región cuenta con un laboratorio apropiado para cuantificar TSH, T_4 y T_4L , la muestra de suero se procesará localmente. Si el laboratorio de la región lo requiere, puede realizar estudio de estos parámetros en forma paralela para poder tener un control de calidad de su técnica. Los resultados deberán ser enviados vía fax o e-mail al Laboratorio Regional PKU-HC correspondiente. Paralelamente se enviará por escrito el diagnóstico establecido al Encargado Regional del seguimiento.

SE SUGIERE QUE A LA MADRE DEL RN CON DIAGNÓSTICO DE HC, SE REALICE LOS SIGUIENTES EXÁMENES: ANTICUERPOS TIROÍDEOS, TSH Y T_4L .

III 3.7 CRITERIO PARA ESTABLECER EL DIAGNOSTICO DE HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO (HC) O HIPERTIROTROPINEMIA (HTT)

HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO

- ❑ Nivel de TSH en suero mayor de 10 mUI/ml.
- ❑ Nivel de T_4 sérico menor de 10 ug/dl.
- ❑ Nivel de T_4L sérico menor de 0.8 ng/dl.
- ❑ Cintigrafía tiroidea alterada.
- ❑ Retardo de edad ósea en radiografía de rodilla.

HIPERTIROTROPINEMIA (HTT)

- ❑ Nivel TSH en suero mayor de 10 mUI/ ml.
- ❑ Nivel de T_4 sérico normal.
- ❑ Cintigrafía tiroidea normal

VALORES DE REFERENCIA DE HORMONAS TIROIDEA EN SUERO* (< 1 MES)

	Rango	Promedio
H.Tiroestimulante (TSH)	1.0 – 10.0 mUI/ml	5.5 mUI/ml
Tiroxina (T4)	10 – 18.8 ug/dl	14.9 ug/dl
Tiroxina Libre (T4L)	1.7 – 4.1 ug/dl	2.8 ug/dl

* Los valores de referencia deberán ser establecidos por cada laboratorio según edad y método utilizado.

VALORES DE REFERENCIA DE HORMONAS TIROIDEA EN SUERO (< 1 AÑO)

	Rango	Promedio
H.Tiroestimulante (TSH)	0.4 – 6.3 mUI/ml	2.2 mUI/ml
Tiroxina (T4)	8.2 – 15.1 ug/dl	10.7 ug/dl
Tiroxina Libre (T4L)	1.5 – 2.4 ug/dl	1.7 ug/dl

La cintigrafía tiroidea con Tc99 constituye un elemento más para el diagnóstico de un HC y la T₄, T₄L, deben interpretarse en conjunto con los valores hormonales de confirmación. Tiene especial valor cuando demuestra la presencia de una ectopia o bocio. La ausencia de contraste no siempre es sinónimo de agenesia tiroidea. Se sugiere realizar tiroglobulinas al RN cuando la cintigrafía tiroidea indica agenesia.

III 4. CONTROL DE CALIDAD DE LABORATORIOS DE PESQUISA NEONATAL EN ETAPA ANALÍTICA

La organización y ejecución de cada uno de los niveles del desarrollo de un Programa de Búsqueda Masiva, debe tener control de calidad. El criterio para una adecuada ejecución, será establecido en cada nivel de funcionamiento. Idealmente consiste en el análisis de una muestra de doble ciego, la que el laboratorio debe analizar dentro de la rutina (4, 8).

Control de Calidad (CC) aplicado a los programas de Pesquisa Neonatal no debe limitarse estrictamente a la etapa analítica sino involucrar además etapas pre y post analíticas. De este modo se garantiza una máxima efectividad a través de la optimización del desempeño de cada uno de los efectores involucrados en los distintos niveles de ejecución.

Los laboratorios de pesquisa comparten numerosas características con los laboratorios de análisis clínicos generales, entre las cuales efectúan prestaciones de alta calidad analítica, manejan un elevado número de muestras, rápida obtención de los resultados y deben utilizar métodos de bajo costo para permitir su aplicación masiva, que incluyen variables que deben ser consideradas.

CONTROL DE CALIDAD EXTERNO

- ❑ Newborn Screening Quality Assurance Program—Centers for Diseases Control and Prevention (NSQAP-CDC), de Atlanta - EE.UU. Participación gratuita:
<http://www.2.cdc.gov/nceh/newbornscreening>

- ❑ Programa de evaluación externa de calidad para pesquisa neonatal (PEEC-PN) de la Fundación Bioquímica Argentina (La Plata - Argentina). Participación gratuita:
E-mail: peec-pn@fbpba.org.ar
Fono: 54-221- 423 2021

IV

CAPITULO

IV MANUAL DE NORMAS PARA EL SEGUIMIENTO DE NIÑOS CON FENILQUETONURIA Y/O HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO DIAGNOSTICADO PRECOZMENTE.

COMITÉ TÉCNICO ASESOR O DIRECTOR DEL PROGRAMA, DESIGNARÁ UN ENCARGADO NACIONAL DEL SEGUIMIENTO DE FENILQUETONURIA E HIPOTIROIDISMO CONGENITO

IV 1 FUNCIONES DEL ENCARGADO NACIONAL DEL SEGUIMIENTO

- Registrar información mensual de todos los niños diagnosticados.
- Registra información de los pacientes ausentes a control, causas y tiempo de ausencia al control.
- Conocer número de niños con daño neurológico o intelectual y auditar la observación clínica.
- Informar cada 6 meses al Comité Técnico Asesor del funcionamiento del seguimiento.
- Supervisar, asesorar y orientar a los encargados del seguimiento en los Servicios de Salud.
- Visitar los Servicios de Salud que se estime con problemas en el seguimiento.

IV 2 FUNCIONES DEL ENCARGADO REGIONAL DE SEGUIMIENTO EN LOS RESPECTIVOS SERVICIO DE SALUD

Se sugiere que el nivel central, solicite a cada Servicio de Salud la designación de un Profesional de la Salud como Encargado Regional de Seguimiento de casos diagnosticados con Fenilketonuria y/o Hipotiroidismo Congénito.

- Tener experiencia en el tratamiento de la enfermedad buscada y en otras relacionadas.
- Conocer y registrar todos los niños diagnosticados y en seguimiento para todas las patologías pesquisadas en el programa.
- Registro de cada niño del programa, ya sea con tarjetón o ficha electrónica. Dicho tarjetón deberá estar presente cuando el niño sea controlado por el equipo de salud.
- Referir oportunamente a los niños en seguimiento a neurología y psicología.
- Si hay pacientes ausentes, la Enfermera deberá informar mensualmente al Encargado Regional de Seguimiento y éste avisará al Programa Infantil del Servicio de Salud para ubicar al niño a la brevedad. Si el paciente no concurre en un plazo de 5 días, se procederá según norma.
- Informar mensualmente al Encargado Nacional de Seguimiento, sobre los nuevos casos diagnosticados, niños ausentes a control, niños con daño neurológico o intelectual etc.
- Informar semestralmente al Encargado Nacional de Seguimiento:
 - Número de casos registrados, ordenados por fecha de nacimiento y diagnóstico
 - Resultados de la evaluación neurológica y psicometría.
 - Número de pacientes normales, con retraso mental o motor y su grado.
 - Número de pacientes inasistente a control y sus causas.

SUGERENCIAS

- Que el Comité Técnico Asesor reúna al o los Encargado(s) Regional(es) de Seguimiento de los Servicios de Salud, cuando exista problemas en el seguimiento (niños ausentes a control o niños con daño neurológico).
- Crear una base de datos con teléfono celular, correo electrónico y fax de los Encargados Regionales de Seguimiento.

REGIONES QUE DEBEN CONTAR CON UN ENCARGADO REGIONAL DE SEGUIMIENTO (especialmente en HC):

REGIÓN	SERVICIO	REGIÓN	SERVICIO
I	Arica	IX	Araucanía Sur
II	Iquique	X	Valdivia
II	Antofagasta	X	Osorno
III	Atacama	X	Llanchipal
IV	Coquimbo	XI	Aysén
V	Valparaíso San Antonio	XII	Magallanes
V	Viña del Mar Quillota	R.M.	Metropolitana Central R.M.
V	Aconcagua	R.M.	Metropolitana Norte
VI	L. Bdo. O' Higgins	R.M.	Metropolitana Sur
VII	Maule	R.M.	Metropolitana Oriente
VIII	Ñuble	R.M.	Metropolitana Sur Oriente
VIII	Concepción	R.M.	Metropolitana Occidente
VIII	Arauco	R.M.	Hospital Padre Hurtado
VIII	Talcahuano	R.M.	CRS Peñalolén Cordillera
VIII	Bío - Bío		Oriente
IX	Araucanía Norte	R.M.	CRS MAIPÚ

IV 3. GENERALIDADES DE LOS PROGRAMAS DE SEGUIMIENTOS

Todo centro de referencia para el seguimiento de niños con resultados positivos provenientes del Programa Nacional de Búsqueda Masiva, está constituido en general por instituciones de alta complejidad, especializadas y capacitadas para el diagnóstico de las enfermedades en cuestión, y los responsables de las tareas asignadas son los médicos y nutricionistas especializados en el manejo de las enfermedades congénitas y metabólicas diagnosticadas. Además debe contar con profesionales de apoyo como: neurólogo, psicólogos, y asistente social.

- Confirmar el diagnóstico por métodos cuantitativos.
- Iniciar el tratamiento específico e integral, según patología a pesquisar.
- Monitorizar el tratamiento según los protocolos establecidos para cada programa de seguimiento, tanto en niños con PKU como niños con HC u otras patologías a pesquisar.
- Otorgar a la familia consejo genético, apoyo psicológico y social.

IV 3.1 PROGRAMA DE SEGUIMIENTO EN NIÑOS CON FENILQUETONURIA O HIPERFENILALANINEMIA

DEFINICIÓN

La Fenilquetonuria e Hiperfenilalaninemias (HFA) se ocasionan por el déficit o ausencia de la enzima Fenilalanina Hidroxilasa (FAH), que cataliza la reacción del aminoácido esencial fenilalanina a tirosina. Sólo el 1% a 2% de las HFA se producen por un defecto del sistema cofactor de esta enzima (BH_4), siendo el más frecuente el déficit de la enzima DHPR. Su herencia es autosómica recesiva, ambos padres son portadores y el riesgo de recurrencia de la enfermedad es de un 25% (12).

La Fenilquetonuria clásica o moderada conduce a un retardo mental profundo si no es diagnosticada y tratada desde el período neonatal. Los síntomas iniciales aparecen en los primeros meses de vida con falta de interés por el medio, convulsiones, frecuentemente espasmos masivos, eccema rebelde a tratamiento y olor a humedad. Alrededor de los 6 meses se hace evidente la presencia de retardo en el desarrollo. En el niño mayor aparecen además graves trastornos de conducta como agresividad, hiperactividad, rabietas y actitudes autistas (13).

GENÉTICA

El gen de la enzima Fenilalanina Hidroxilasa (FAH), se encuentra en el brazo largo del cromosoma 12, en la región 22-24.1. A la fecha se han descrito más de 500 mutaciones del gen de la FAH que producen PKU o HFA.

INCIDENCIA

Fluctúa entre 1:10.000 a 1:25.000 RN, siendo la incidencia para PKU clásica de 1:20.000 RN y para las Hiperfenilalaninemias de 1:16.000 RN. Existe variabilidad étnica y racial, es así como Irlanda o Escocia la incidencia es de 1:6.000 RN y en el norte de Alemania de 1:10.000 RN. En población Judía es de 1:6.000 RN y en judíos Ashkenazi de 1:60.000 RN. En la población negra, las HFA son menos frecuentes, al igual que en países Asiáticos (China y Japón) tienen una incidencia de 1:60.000 RN (2).

Después de 14 años de desarrollo del Programa Nacional de Búsqueda Masiva en Chile, ha determinado una incidencia para la PKU de 1:21.000 RN vivos y de 1:14.000 RN para las HFA.

CONSEJO GENÉTICO

El consejo genético es importante de entregar por el efecto teratogénico de la fenilalanina durante el embarazo en mujeres PKU. La mujer PKU que cursa un embarazo con nivel de fenilalanina > 5.0 mg/dl, tiene el riesgo de gestar un recién nacido con microcefalia, peso de nacimiento inferior a 2 500 g, cardiopatía congénita y posteriormente retardo mental. El riesgo es mayor si desde el inicio del embarazo se mantiene nivel de fenilalanina sobre 20.0 mg/dl. Se ha demostrado que al mantener el nivel de fenilalanina inferior a 5.0 mg/dl dos meses antes de la concepción y mantenerlo durante el embarazo, se previenen estas secuelas (12, 13).

TRATAMIENTO NUTRICIONAL

El bloqueo metabólico producido en las HFA induce a un aumento anormal del aminoácido fenilalanina, generándose metabolitos tales como el ácido fenilpirúvico entre otros, altamente neurotóxicos. Debido a que la fenilalanina es un aminoácido esencial, el tratamiento consiste en restringir su ingesta.

Los requerimientos de este aminoácido fluctúan entre los 250 a 500 mg/día y son diferentes para cada niño. Se debe mantener el valor de fenilalanina plasmática entre los 2.0 y 6.0 mg/dl (120 - 360 umol/L) durante los dos primeros años de edad. En niños mayores se recomienda mantener el nivel de fenilalanina entre 2.0 y 8.0 mg/dl (120 - 485 umol/L). La Academia Americana de Pediatría ha formulado recomendaciones de nutrientes para el tratamiento de la PKU, correlacionando su ingesta al nivel plasmático de fenilalanina (14, 15).

El tratamiento nutricional es efectivo en un 100%, si se inicia antes de la 4^{ta} semana de vida. Es necesario que este manejo nutricional sea controlado frecuentemente por Pediatra y Nutricionista. La duración del tratamiento es para toda la vida e involucra al paciente y su familia.

PROGRAMA DE SEGUIMIENTO

El seguimiento de un niño con PKU o HFA debe ser realizado por profesionales expertos (Pediatra, Neurólogo y Nutricionista), que al menos tengan 20 casos en control, y debe contar con un laboratorio de análisis para determinar valores de fenilalanina y tirosina una vez cada semana al comienzo y posteriormente una vez al mes.

En el Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA) Universidad de Chile, cuenta con un policlínico de Enfermedades Metabólicas, que funciona como un centro de referencia nacional para el diagnóstico y seguimiento de esta patología (10,13).

El objetivo principal de este centro, es realizar prevención de retardo mental, ocasionado por las Enfermedades Metabólicas, especialmente por la PKU. El programa de seguimiento de PKU, recibe a todo niño portador de una PKU o HFA, donde se incluyen los detectados a través del Programa Nacional de Búsqueda Masiva.

Antes de considerar un tratamiento nutricional debe confirmarse el diagnóstico bioquímico con métodos cuantitativos para la determinación de aminoácidos. Realizar estudio para descartar déficit DHPR y BH₄ y otras pterinas.

Una vez establecido el diagnóstico certero, el niño PKU ingresa al programa de seguimiento. Esta actividad es desarrollada por un equipo multidisciplinario especializado compuesto por: Pediatra, Nutricionista, Neurólogo, Psicólogo, Genetista y ocasionalmente Asistente Social.

El Programa de seguimiento debe contar con un laboratorio bioquímico calificado para medir el nivel de fenilalanina y tirosina periódicamente y lograr el balance metabólico y con ello un crecimiento y desarrollo normal del niño con PKU.

IV 3.1.1 PROTOCOLO DE SEGUIMIENTO DE NIÑOS CON FENILQUETONURIA O HIPERFENILALANINEMIA

EVALUACIÓN MÉDICA

- Anamnesis familiar, genealogía.
- Se realizará cada 15 días los 2 primeros meses, mensualmente hasta los 12 meses y cada 2 meses posteriormente.
- Para los casos de regiones: La primera consulta será efectuada en el INTA, Universidad de Chile, para el ingreso del niño al Programa de Seguimiento. Posteriormente se trabajará en conjunto con un Pediatra a cargo del seguimiento de las Hiperfenilalaninemias y con el Nutricionista de la Región, para que realicen controles médicos y nutricionales mensuales. Fomentar la educación alimentaria y la adherencia al tratamiento nutricional.
- El niño con PKU de región requerirá asistir al INTA al menos 4 veces al año, el primer año de vida, posteriormente 2 veces al año.

EVALUACIÓN NUTRICIONAL

- Antropometría, evaluación del estado nutricional, peso/edad (P/E), talla/edad (T/E), peso/talla (P/T) e IMC. Mantener un crecimiento pondoestatural dentro de los rangos de normalidad (utilizar patrones de crecimiento MINSAL, 2007).
- Todo niño con PKU o HFA chileno, que requiere tratamiento nutricional, tiene la subvención de la fórmula láctea sin fenilalanina hasta los 14 años de edad.
- Establecer individualmente los requerimientos de calorías, proteínas, vitaminas y minerales, y de fenilalanina de acuerdo a niveles plasmáticos, edad y estado metabólico. Indicar suplementación de calcio, fierro, zinc si es necesario.
- El tratamiento nutricional será realizado por un Nutricionista experto en EIM, quien entregará los requerimientos de micro y macro nutrientes, especialmente fenilalanina y cantidad de sustituto lácteo sin fenilalanina, leche materna y/o maternizada, suplementación de vitaminas y minerales.
- El sustituto lácteo sin FA es subvencionado por el Programa de Alimentación Complementaria (PNAC), del Ministerio de Salud de Chile, hasta los 14 años de edad. El INTA informará a los padres y al servicio correspondiente del término del beneficio del Programa de Alimentación Complementaria PKU del MINSAL.
- La dieta restringida en fenilalanina se instaurará cuando el nivel de fenilalanina sea superior a 6.0 mg/dl (460 mM/l).
- Nivel de fenilalanina inferior a 6.0 mg/dl, ingresaran al protocolo de seguimiento de HFA, que consiste en controlar mensualmente el nivel en sangre de fenilalanina y manteniendo una dieta normal.
- Mantener nivel plasmático de fenilalanina entre los 2.0 a 6.0 mg/dl, hasta los 6 años de edad. Posteriormente se permitirá hasta 8.0 mg/dl. La ingesta del aminoácido fenilalanina, se ajustará al valor de fenilalanina en sangre (fluorometría y/o acilcarnitina).
- En niños PKU de regiones, se solicitará al Pediatra y/o al Nutricionista envíe

mensualmente el peso del niño, una encuesta de recordatorio de 24 horas, tres días previos a la toma de la muestra de sangre. Basándose en esos antecedentes y al nivel de fenilalanina, se estructurarán los requerimientos, que serán enviados vía fax al Pediatra y/o Nutricionista tratante de región, para que se realice la intervención nutricional.

- ❑ El niño con PKU o HFA de región deberá asistir a control al INTA 4 veces al año, el primer año de vida. Posteriormente 2 veces en el año, según adherencia a la dieta.
- ❑ Entregar material educativo por escrito: tabla de composición química de alimentos con contenido de Fenilalanina, folletos educativos sobre la enfermedad, libro de recetas con preparaciones bajas en fenilalanina, información de alimentos apteicos.

EVALUACIÓN BIOQUÍMICA

- ❑ Al inicio del tratamiento se realizará el examen de sangre en papel filtro semanalmente hasta lograr el balance metabólico óptimo (2.0 a 6.0 mg/dl de fenilalanina), usando la técnica de fluorometría o acilcarnitina en sangre de papel filtro.
- ❑ Luego cada 15 días por el 1º año de edad. Luego una vez al mes, lo que dependerá de la adherencia a la dieta (mantención del nivel de FA < 8.0 mg/dl). Si el niño mantiene valores sobre lo permitido (FA > 8.0 mg/dl), la frecuencia de control de fenilalanina se realizará cada 15 días o una vez en la semana.
- ❑ Acilcarnitinas cada 2 meses, el primer año de edad y posteriormente 2 veces al año, para evaluar el nivel de tirosina plasmática, ya que su deficiencia se asocia a detención del crecimiento lineal. **El costo de este examen es de responsabilidad de los padres.**
- ❑ Exámenes generales como hemograma, perfil bioquímico, lipídico, examen de orina completo al menos una vez al año.
- ❑ Al diagnóstico, si los padres lo desean se puede realizar descartar de defecto de las pterinas, deficiencia de la enzima DHPR, del cofactor BH4 y estudio de mutaciones del gen de la Fenilalanina Hidroxilasa. **El costo de este examen será responsabilidad de los padres.**

EVALUACIÓN PSICOLÓGICA

- ❑ A los 4 - 6 - 12 - 18 meses de edad. Luego una vez al año. Se utilizará la prueba de Bayley hasta los 42 meses de edad y en niños mayores, la prueba psicométrica Stanford- Binet, WISC-R o Weschler.

EVALUACIÓN NEUROLÓGICA

- ❑ A los 4 - 6 - 12 - 18 meses. Posteriormente 1 vez al año, dependiendo de la evolución del paciente.
- ❑ Considerar ecografía cerebral y resonancia nuclear magnética, potenciales evocados visuales y auditivos, si es necesario.

ACTIVIDADES CON LA FAMILIA

- Educación sobre la enfermedad, su herencia y especialmente sobre el tratamiento nutricional. La frecuencia de esta actividad dependerá de la comprensión de los padres, su nivel educacional y de los cambios nutricionales importantes que ocurren en el transcurso del crecimiento: Ej., introducción de alimentos sólidos, pesaje de alimentos para cálculo de fenilalanina, efectos de los cuadros infecciosos en el nivel de fenilalanina, etc.
- Realizar análisis para cuantificar nivel de fenilalanina a los padres y hermanos del niño diagnosticado con PKU.
- Apoyo psicológico para aceptar al diagnóstico de Fenilketonuria o HFA.
- Enseñar a los padres a tomar la muestra de sangre en papel filtro, para que sea ejecutada en casa. Esto se llevará a cabo cuando los padres lo estimen conveniente.
- Consejo genético a la familia si se solicita.

IV 3.2 PROGRAMA DE SEGUIMIENTO EN NIÑOS CON HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO.

EVALUACIÓN MÉDICA

El profesional a cargo del seguimiento del niño con un HC detectado en el Programa Nacional, deberá ser el Endocrinólogo del Hospital Base o el Pediatra si no hubiese Endocrinólogo. El Encargado Regional de Seguimiento, deberá mantener informado de la evolución del niño al Encargado Nacional y/o al Comité Técnico - Asesor del Ministerio de Salud.

- Historia clínica completa al inicio del seguimiento de cada paciente e incluir: Datos de identificación del paciente y sus padres: nombre, RUT, dirección, teléfonos, escolaridad de los padres, policlínico al que asiste y cualquier otro necesario para mantener el contacto.
- Control médico cada 15 días el primer mes, posteriormente una vez al mes hasta los 12 meses de edad. Desde el año a los 3 años de edad: cada 3 meses. Sobre los 3 años de edad, cada 6 meses.
- Prescribir inicialmente levotiroxina a dosis de 10 -15 ug/kg/día. Dosis alta de levotiroxina, permiten normalizar el nivel de T₄ en forma rápida (a las 3 semanas de tratamiento). Esta normalización es importante, ya que se ha observado una regresión en niños con HC fetal.
- Entregar las indicaciones por escrito, cantidad de droga y frecuencia en que se debe proporcionar. Junto con ello explicar la importancia de mantener la ingesta de este medicamento.
- Mantener nivel de T₄ en suero entre 10 - 16 ng/dl, T₄L entre 1.4 a 2.4 ng/dl desde los 30 días de tratamiento, favorece el crecimiento y desarrollo normal.

- ❑ Historia familiar: Es importante dejar constancia de presencia de patología tiroidea familiar (Hipotiroidismo, Hipertiroidismo, Bocio).
- ❑ Evaluar peso, talla, circunferencia craneana. Control de tratamiento farmacológico y educación familiar.
- ❑ Efectuar una adecuada educación inicial a los padres y la familia en relación a la importancia de mantener un control permanente y no discontinuar el tratamiento. Esta educación debe mantenerse durante todo el tiempo de seguimiento.

EVALUACIÓN NEUROLÓGICA

- ❑ Evaluar a los: 3 - 12 - 18 meses. Luego una vez al año.

EVALUACIÓN PSICOLÓGICA

- ❑ Aplicar prueba de Bayley a los 4 - 12 -18 meses de edad. Luego una vez al año, hasta los 42 meses de edad.
- ❑ En niños mayores a 42 meses, utilizar la prueba de inteligencia Stanford-Binet. Se aplicará una vez al año o cada 2 años hasta la adolescencia.

EVALUACIÓN BIOQUÍMICA

- ❑ Medición de valores séricos de TSH, T₄, T₄L en suero, a los 15 días de haber iniciado el tratamiento a fin de ajustar la dosis de levotiroxina. Posteriormente los controles hormonales se distanciarán cada 3 meses durante el 1º y 2º año de vida. Al tercer año de vida cada 6 meses y posteriormente una vez al año (19 - 28).
- ❑ Realizar radiografía de edad ósea en rodilla al iniciar el tratamiento, luego a los 3 - 6 y 12 meses de edad. Después del año de edad, realizar radiografía de carpo (29, 30).
- ❑ Todos los datos deben registrarse en la ficha de ingreso, de acuerdo al modelo adjunto. Es importante también anotar toda patología adquirida como congénita que presente el paciente.
- ❑ De no existir las técnicas para llevar el control hormonal al niño portador de un HC. Se deberá enviar una muestra de sangre en tarjeta de papel filtro al Laboratorio Regional PKU-HC correspondiente. La frecuencia será según lo indicado en el protocolo ad-hoc (32 - 35).

IV 3.2.1 PROTOCOLO DE SEGUIMIENTO DE NIÑOS CON HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO EN LOS SERVICIOS DE ENDOCRINOLOGÍA DEL SNSS

CONFIRMACIÓN DIAGNÓSTICA

- ❑ En el laboratorio del Hospital San Juan de Dios (Santiago) o Hospital Guillermo Benavente (Concepción), se tomarán las muestras de sangre venosa para medir TSH, T4 total y T4 libre. Realizar cintigrafía tiroidea con Tc99 y determinar edad osea por radiografía de rodilla.
- ❑ El mismo día que se confirme el diagnóstico de un HC, debe ser examinado por el Endocrinólogo.
- ❑ El Endocrinólogo o Pediatra del Hospital Base, recibirá el informe del caso sospechoso, a través de Encargado Regional de Seguimiento.
- ❑ El Endocrinólogo Infantil o Pediatra encargado del seguimiento, será designado por el MINSAL para hacerse responsable de este programa.
- ❑ El tratamiento del paciente se deberá iniciar de inmediato, si el resultado del examen y la cintigrafía lo justifican. Se considerará que un TSH en sangre papel filtro de 40 mUI/ml justifica la iniciación de tratamiento, sin conocer los resultados de confirmación. Bajo 40 mUI/ml, esperar los resultados de la confirmación diagnóstica en suero.
- ❑ Es importante recordar, que el examen de TSH sólo detecta el hipotiroidismo primario. El hipotiroidismo por falla hipofisiaria e hipotalámica, cuya frecuencia es menor (1 por cada 50.000 a 1 por 100.000 RN vivos), queda fuera de esta pesquisa neonatal.
- ❑ En la deficiencia de Tiroglobulina, se recomienda medirla para confirmar diagnóstico.
- ❑ Iniciar el tratamiento de sustitución de inmediato, antes de los 15 días de vida del recién nacido.
- ❑ Considerar casos especiales a hijos de madre hipertiroideas que nacen hipotiroideos inicialmente y posteriormente se mantienen hipertiroideos. En estos casos es fundamental realizar anticuerpos antirreceptor de TSH tanto a la madre como al RN y realizar un seguimiento con este examen hasta la remisión del hipertiroidismo. En estos casos, el tratamiento se deberá suspender y dejar propiltiouracilo en dosis de 5 a 10 mg/kg.

IV 4 REFERENCIAS

1. American Academy of Paediatrics. Committee on Genetics. Newborn Screening Fact Sheets. Paediatrics 1989; 83(3):449-464.
2. Committee on Genetics. Newborn Screening Fact Sheets. Paediatrics 1996 98 (3):474 - 501.
3. Cornejo V, Colombo M. Diagnóstico precoz de Fenilketonuria y prevención de retardo mental. Tesis para optar al Grado de Magíster en Nutrición Humana. INTA, Universidad de Chile, 1986: 67.
4. Committee on Genetics. Issues in Newborn Screening. Pediatrics 1992; 89(2): 345-349.
5. Cornejo V, Raimann E., Moraga M., Colombo M. Programa de rastreo neonatal de Fenilketonuria. Rev. Chil. Pediatr 1990; 61(6): 309-312.
6. Colombo M., Troncoso L., Raimann E., Perales CG., Barros T., Cornejo V. Diagnóstico de Fenilketonuria. Rev Chil Pediatr, 1988; 59:235-239.
7. Guthrie, R, Susi, A. A simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large populations of newborn infants. Pediatr 1963; 32 : 338-343.
8. Cornejo V, Raimann E, Colombo M. Implementación y desarrollo de los programas de detección neonatal. En: Colombo M, Cornejo V, Raimann E. Errores innatos en el metabolismo del niño: Editorial Universitaria: 2° edición. Chile, 2003: 375-384.
9. Scriver Ch, Kaufmann S The hyperphenylalaninemias. En: The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. Vol I. Scriver Ch, Beaudet A, Sly W, Valle D (eds). 8th edition. Editorial Mc Graw-Hill. Inc. Health Professions Division, U.S.A. 2001,; 1667 - 1724.
10. Cornejo V, Raimann E.: Errores innatos del metabolismo de los aminoácidos. En: Colombo M., Cornejo V., Raimann E., Errores innatos en el metabolismo del niño: Editorial Universitaria: 2° edición. Chile, 2003: 71-138.
11. Scriver CR., Kaufman S.: Hyperphenylalaninemia: Phenylalanine hydroxylase deficiency. En: Scriver CR., Beaudet AL., Sly WS., Valle D., et.al. The metabolic & molecular bases of inherited disease: Mc Graw Hill, 8° edición, USA, 2001: 1667 – 1724.
12. Campistol J., Lambruschini N., Vilaseca MA., Cambra FJ., Fusté E., Gómez L.: Hiperfenilalaninemia. En: Sanjurjo P., Baldellou A.: Diagnóstico y Tratamiento de las Enfermedades Metabólicas hereditarias. Editoria Ergon, España. 2001:195 – 206.
13. Cornejo V, Raimann E., Godoy X., Colombo M.: Seguimiento de pacientes con hiperfenilalaninemia diagnosticados precozmente. Rev Chil Pediatr 1995; 66: 300-303.

14. Cornejo V, Manríquez V, Colombo., Mabe P, Jiménez M., De la Parra A., Valiente A., Raimann E.: Phenylketonuria diagnosed during the neonatal period and breast feeding. *Rev Med Chil* 2003; 131: 1280-1287.
15. National Institutes of Health Consensus Development Panel. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Phenylketonuria: Screening and Management, October 16 – 18, 2000. *Pediatrics* 2001; 108: 972 – 982.
16. Van Spronsen FJ., van Rijn M., van Bekhof J., Koch R., Smit GP.: Phenylketonuria: tyrosine supplementation in phenylalanine-restricted diets. *Am J Clin Nutr* 2001; 73:153-157.
17. Cornejo V, Raimann E. Diagnóstico, clínica y tratamiento de la PKU. *Rev Chil Nutr* 2004; 31: 25-30
18. UK Newborn Screening Programme Center. Newborn blood spot screening in the UK. Policies and standards. 2006."http://www.newbornscreening-bloodspot.org.uk
19. Cuello X, Pérez P, Vivanco X, Lobo G, Bruggendiek B, Pérez A. Evaluación de 7 años de programa nacional de detección precoz de hipotiroidismo congénito en Chile. *Bol Hosp S J de Dios* 2004;51(5):221-230.
20. Yang R. et al. Treatment and follow-up of children with transient congenital hypothyroidism J. *Zhejiang Univ Science B* 2005; 6(12):1206-1209.
21. Niedziela M. Pathogenesis, diagnosis and management of thyroid nodules in children. *Endocrine-Related Cancer* 2006; 13:427-453.
22. Kumar, P.G. et al. Thyroid Dyshormonogenesis. *Indian Pediatrics* 2005; 42(12):1233-1235.
23. La Franchi S. Thyroid hormone in hypopituitarism, Graves disease, congenital hypothyroidism, and maternal thyroid disease during pregnancy *Growth Hormone & IGF Res* 2006; 16:20-24.
24. Marsden D.et al. Newborn screening for metabolic disorders. *J Pediatrics* 2006; 577-584.
25. Johnson K. et al Financing State Newborn Screening Programs: Sources and Uses of Funds *Pediatrics* 2006; 117 (5):S270-S279.
26. Sweetmann L et al. Naming and Counting Disorders (conditions) Included in Newborn Screening Panels. *Pediatrics* 2006; 117(5):S308-S314.
27. Lloyd-Puryear M. et al. American Academy of Pediatrics Newborn Screening Task Force Recommendations: How Far Have We Come?. *Pediatrics* 2006; 117(5):S194-S211.
28. Garriga M. et al. Valores normales de TSH en el cribado neonatal del hipotiroidismo congénito en nacimientos gemelares. *An Pediatr (Barc)* 2006; 65(2):129-133.
29. van Dyck P. et al. A Look at Newborn Screening: Today and Tomorrow. *Pediatrics* 2006; 117(5): S193.
30. Kempers M. et al Neonatal Screening for Congenital Hypothyroidism Based on Thyroxine, Thyrotropin, and Thyroxine-Binding Globulin Measurement: Potentials and Pitfalls. *J. Clin Endocrinol Metabolism* 2006; 91 (9): 3370-3376.
31. Jones J. et al. Improvement in screening performance and diagnosis of congenital hypothyroidism in Scotland 1979-2003 *Arch Dis Child* 2006; 91: 680-685.

32. Selva, K. et al. Neurodevelopmental outcomes in congenital hypothyroidism: Comparison of initial T4 dose and time to reach target T4 and TSH. *J Pediatrics* 2006; 12: 775-780.
33. Silva L. et al. Hipotireoidismo congênito transitório: Perfil das crianças identificadas no Programa estadual de Triagem Neonatal de Minas Gerais, Brasil. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2005; 49:521-528.
34. D'Arbo Alves, M. et al., Correlação entre níveis de iodúria e TSH colhido em cordão umbilical de recém-nascidos do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Riberão Preto, São Paulo. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2005; 49:516-520.
35. Kempers M. et al. Intellectual and motor development of young adults with congenital hypothyroidism diagnosed by neonatal screening. *J Clin Endocrinol Metabolism* 2006; 91 (2): 418-424.

IV 5 ANEXOS

Gráfico 1

PROTOCOLO DE ESTUDIO DE CASO SOSPECHOSO PARA PKU

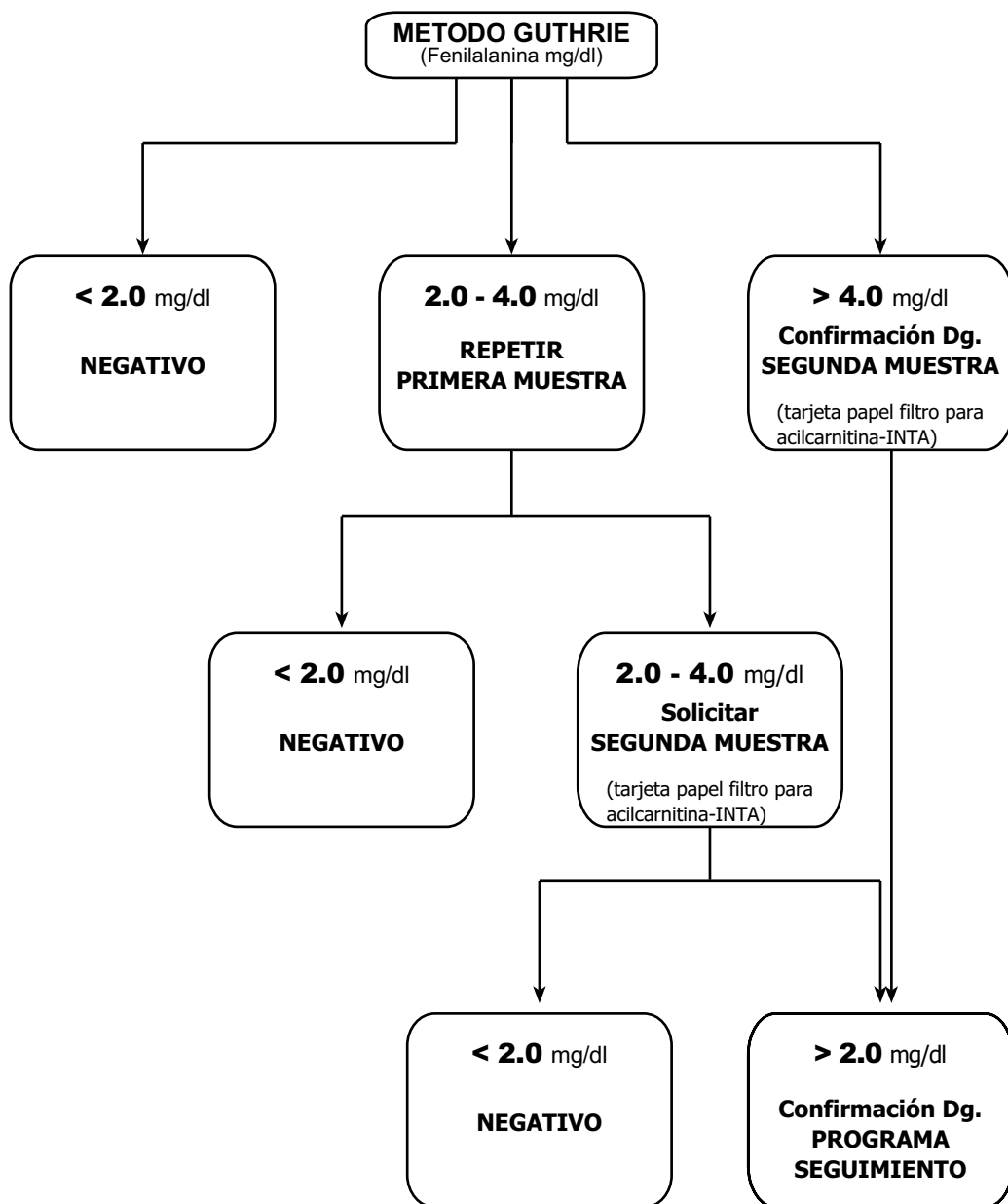
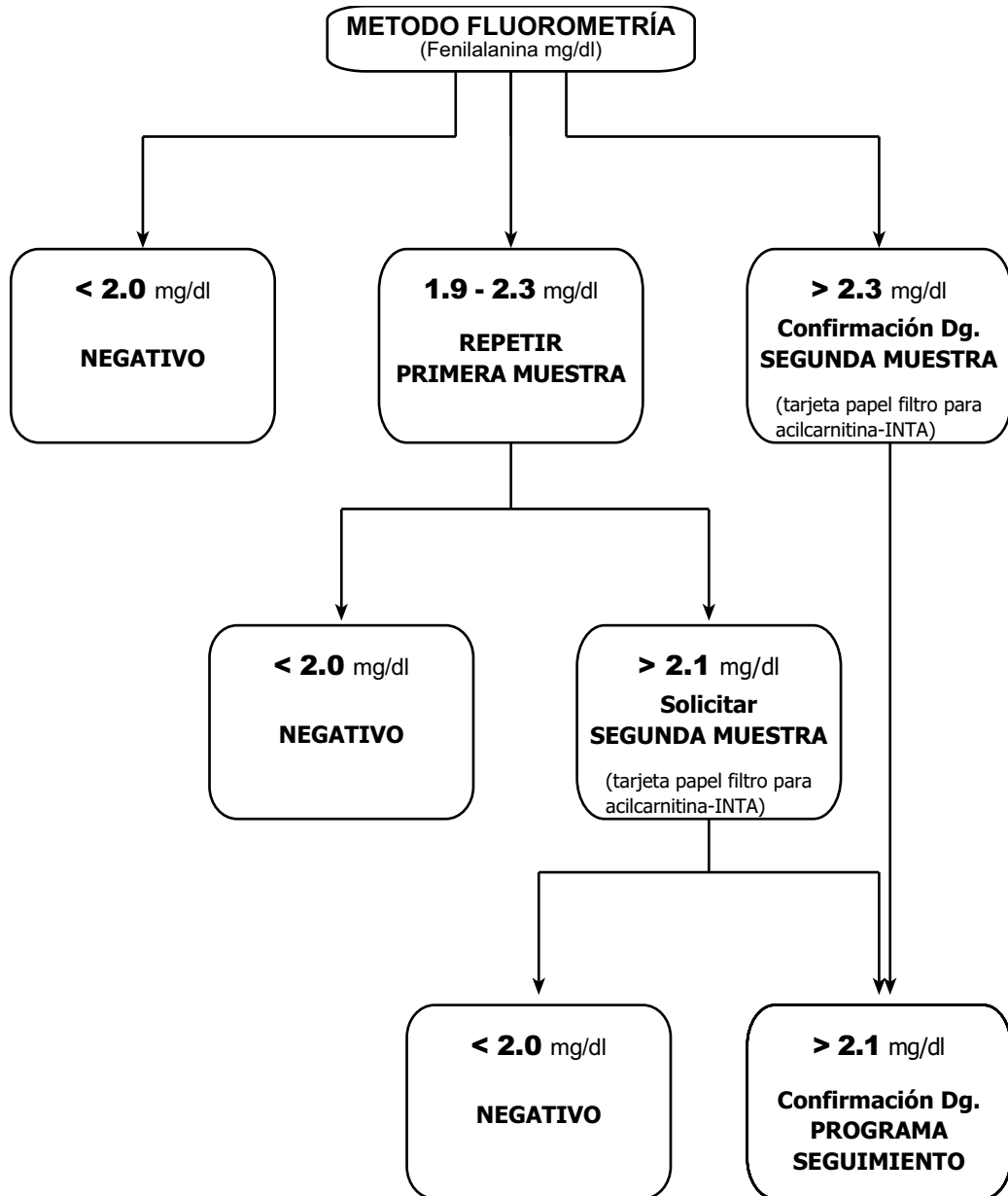
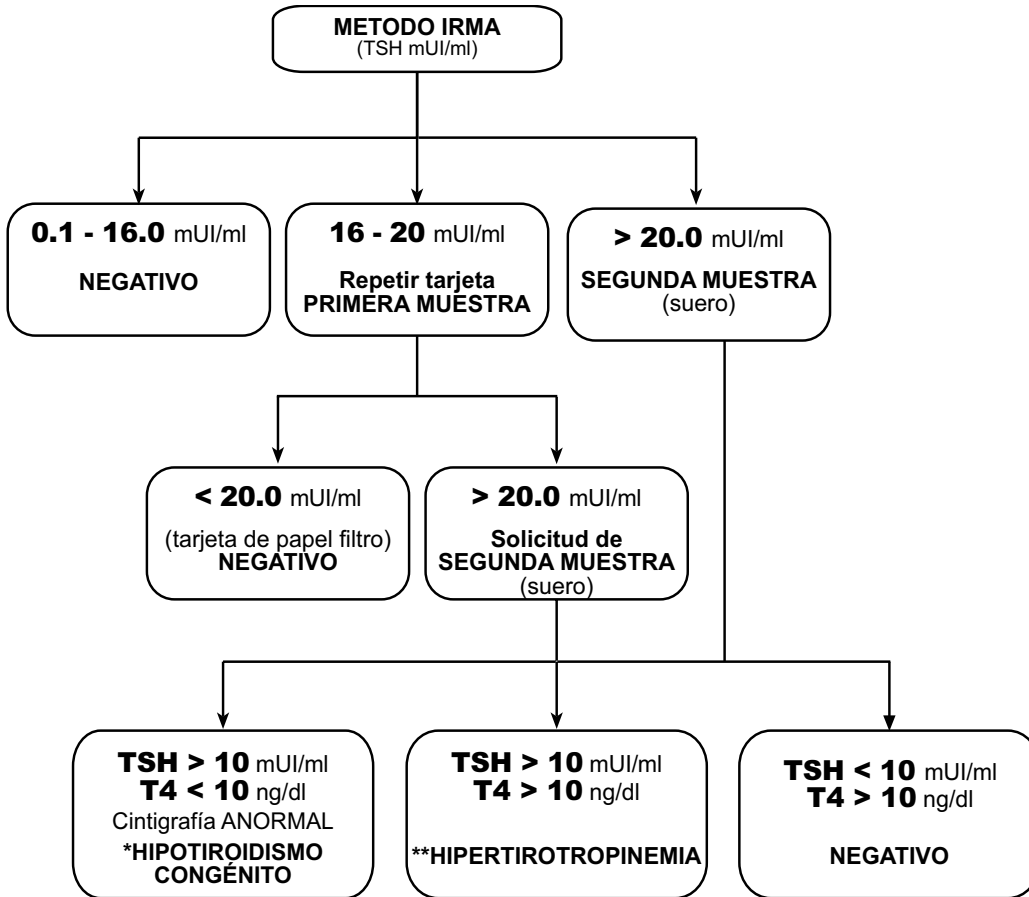


Gráfico 2

PROTOCOLO DE ESTUDIO DE CASO SOSPECHOSO PARA PKU



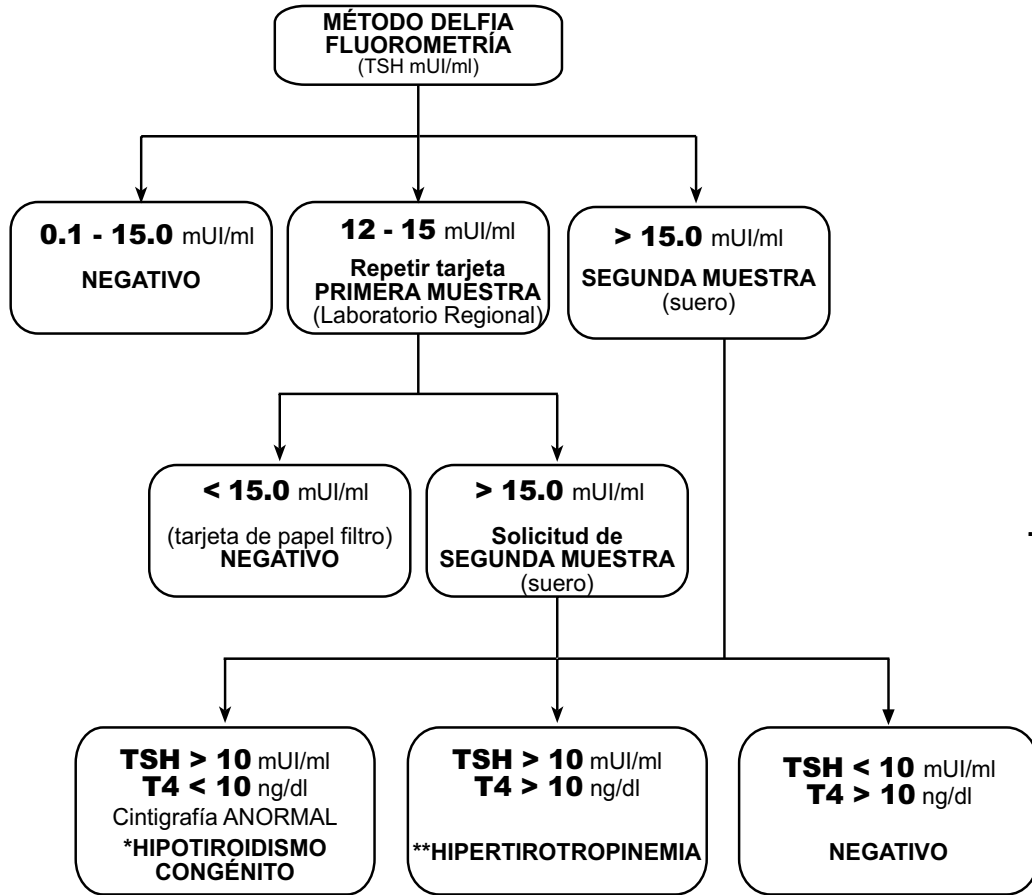
PROTOCOLO DE ESTUDIO DE CASO SOSPECHOSO PARA HC



* Hipotiroidismo Congénito: presencia de ectopia que apoye el diagnóstico. Ausencia de contraste no siempre significa agenesia y debe verificar con resultados de TSH, T4, T4 L y T3 en suero.

** Hipertirotrópinemia: Cintigrafía habitualmente es normal. Podría existir alteración mínima.

PROTOCOLO DE ESTUDIO DE CASO SOSPECHOSO PARA HC



* Hipotiroidismo Congénito: presencia de ectopia que apoye el diagnóstico. Ausencia de contraste no siempre significa agenesia y debe verificar con resultados de TSH, T4, T4 L y T3 en suero.

** Hipertirotropinemia: Cintigrafía habitualmente es normal. Podría existir alteración mínima.

**NOT FOR
PUBLIC RELEASE**

ENVIO DE MUESTRAS Y PROCESAMIENTO

