



Metadatos

Título

5928-31551-1-CE.docx

Autor

Yuselis Torres Sánchez

Promotor

Lic. Nieves Maria Arencibia Parada

Unidades organizativas

INFOMED

Alertas

En esta sección, puede encontrar información sobre modificaciones de texto que pueden tener como objetivo moderar los resultados del análisis. Invisible para la persona que evalúa el contenido del documento en una copia impresa o en un archivo, influyen en las frases comparadas durante el análisis de texto (al causar errores ortográficos intencionados) para ocultar préstamos y falsificar valores en el Informe de similitud. Debe evaluarse si las modificaciones son intencionales o no.

| | | |
|-----------------------------|--|---|
| Caracteres de otro alfabeto | | 1 |
| Extensiones | | 0 |
| Micro espacios | | 2 |
| Caracteres ocultos | | 0 |
| Parafrazes | | 8 |

Registro de similitudes

Ten en cuenta que los valores altos de coeficientes no significan automáticamente el plagio.

**25**

La longitud de frase para el CS 2

4697

Longitud en palabras

29426

Longitud en caracteres

Listas activas de similitudes

En particular, los fragmentos requieren atención, que se han incluido en el CS 2 (marcado en negrita). Use el enlace "Marcar fragmento" y vea si son frases cortas dispersas en el documento (similitudes casuales), numerosas frases cortas cerca de otras (plagio mosaico) o fragmentos extensos sin indicar la fuente (plagio directo).

Los 10 fragmentos más largos

Color en el texto

| NO | TÍTULO O FUENTE URL (BASE DE DATOS) | NÚMERO DE PALABRAS IDÉNTICAS (FRAGMENTOS) | |
|----|---|---|--------|
| 1 | Programa de detección de errores innatos del metabolismo, Minas de Matahambre 2008-2012 Raúl González García, Yinet Oliva López; | 22 | 0.47 % |
| 2 | Resultados del programa de pesquisaje neonatal de errores innatos del metabolismo en Las Tunas Maidelina Cardoso Paredes, Sonia Iris Hipolit Fernández, Madelin Rodríguez Cruz; | 20 | 0.43 % |
| 3 | Electrolytes in Sweat José Antonio del Campo Avilés; | 16 | 0.34 % |
| 4 | http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/2761 | 11 | 0.23 % |

| | | | |
|----|---|----|--------|
| 5 | https://1library.co/document/z3dk858d-caracter%C3%ADsticas-resultados-tratamiento-aplicado-pacientes-c%C3%A1ncer-p%C3%A1ncreas.html | 11 | 0.23 % |
| 6 | Diagnóstico por pesquisa neonatal de metabopatías congénitas en el Centro Provincial de Genética Médica de Santiago de Cuba Daniel Fernando Rojas Bernal, Hilda Gertrudis Álvarez Valiente, Gloria Seisedos Gómez, Aimé Macías Quintosa, Tatiana Góngora Wilson; | 11 | 0.23 % |
| 7 | Programa de detección de errores innatos del metabolismo, Minas de Matahambre 2008-2012 Raúl González García, Yinet Oliva López; | 9 | 0.19 % |
| 8 | Resultados del Programa de Alfafetoproteína en suero materno, municipio Pinar del Río, 2008 - 2012 Aliosmy Cordero González, Lourdes Llambía Rodríguez, María de Lourdes Hernández Llambía, Vivian Frontela Rodríguez, Dora Castillo Silva; | 7 | 0.15 % |
| 9 | Programa de detección de errores innatos del metabolismo, Minas de Matahambre 2008-2012 Raúl González García, Yinet Oliva López; | 6 | 0.13 % |
| 10 | Diagnóstico por pesquisa neonatal de metabopatías congénitas en el Centro Provincial de Genética Médica de Santiago de Cuba Daniel Fernando Rojas Bernal, Hilda Gertrudis Álvarez Valiente, Gloria Seisedos Gómez, Aimé Macías Quintosa, Tatiana Góngora Wilson; | 6 | 0.13 % |

de la base de datos de RefBooks (2.30 %)

| NO | TITULO | NÚMERO DE PALABRAS IDÉNTICAS (FRAGMENTOS) | |
|-------------------------------------|---|---|--------|
| Fuente: Paperity | | | |
| 1 | Programa de detección de errores innatos del metabolismo, Minas de Matahambre 2008-2012 Raúl González García, Yinet Oliva López; | 37 (3) | 0.79 % |
| 2 | Diagnóstico por pesquisa neonatal de metabopatías congénitas en el Centro Provincial de Genética Médica de Santiago de Cuba Daniel Fernando Rojas Bernal, Hilda Gertrudis Álvarez Valiente, Gloria Seisedos Gómez, Aimé Macías Quintosa, Tatiana Góngora Wilson; | 22 (3) | 0.47 % |
| 3 | Resultados del programa de pesquisaje neonatal de errores innatos del metabolismo en Las Tunas Maidelina Cardoso Paredes, Sonia Iris Hipolit Fernández, Madelin Rodríguez Cruz; | 20 (1) | 0.43 % |
| 4 | Resultados del Programa de Alfafetoproteína en suero materno, municipio Pinar del Río, 2008 - 2012 Aliosmy Cordero González, Lourdes Llambía Rodríguez, María de Lourdes Hernández Llambía, Vivian Frontela Rodríguez, Dora Castillo Silva; | 7 (1) | 0.15 % |
| Fuente: Paperity - abstrakty | | | |
| 1 | Electrolytes in Sweat José Antonio del Campo Avilés; | 16 (1) | 0.34 % |
| 2 | Micoplasmas urogenitales como causa de infertilidad femenina. Hospital Ginecobstétrico Provincial de Matanzas. 2014-2015 Mónica Arnold Rodríguez; | 6 (1) | 0.13 % |

de la base de datos local (0.00 %)

| NO | TITULO | NÚMERO DE PALABRAS IDÉNTICAS (FRAGMENTOS) | |
|----|--------|---|--|
|----|--------|---|--|

de la base de Programa de Intercambio de Bases (0.00 %)

desde Internet (0.81 %)

| NO | FUENTE URL | NÚMERO DE PALABRAS IDÉNTICAS (FRAGMENTOS) | |
|----|---|---|--------|
| 1 | https://1library.co/document/z3dk858d-caracter%C3%ADsticas-resultados-tratamiento-aplicado-pacientes-c%C3%A1ncer-p%C3%A1ncreas.html | 11 (1) | 0.23 % |
| 2 | http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/2761 | 11 (1) | 0.23 % |
| 3 | http://www.samc-asturias.org/download/documentacion/publicaciones/Congresos/2015%20Sevilla.%20XIX%20Congreso%20Nacional%20de%20la%20Seimc.%20Libro%20de%20Abstracts.pdf | 11 (2) | 0.23 % |
| 4 | http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1684-18242021000400941 | 5 (1) | 0.11 % |

Lista de fragmentos aceptados (no fragmentos aceptados)

| NO | CONTENIDO | NÚMERO DE PALABRAS IDÉNTICAS (FRAGMENTOS) | |
|----|-----------|---|--|
|----|-----------|---|--|

Artículo original

Resultados del Programa de tamizaje neonatal de enfermedades genéticas en el Municipio La Lisa durante el período 2017-2021
Yuselis Torres Sánchez

Resumen

Introducción: El Tamizaje neonatal de enfermedades genéticas en Cuba constituye un programa preventivo genético de base poblacional que garantiza el diagnóstico y tratamiento precoz de seis entidades clínicas.

Objetivo: Describir los resultados del programa de tamizaje neonatal de enfermedades genéticas en el municipio La Lisa, Cuba, en el periodo 2017-2021.

Métodos: se realizó un estudio observacional descriptivo transversal en el que se analizó el tamizaje neonatal a un universo de 7 765 recién nacidos, se determinó la cobertura al quinto día, las muestras no útiles y los resultados positivos de la pesquisa. Se empleó el porcentaje como estadígrafo para variables cualitativas.

Resultados: la cobertura del programa al quinto día fue de 88,60%. Del total de muestras analizadas, 469 (6,03 %) fueron no útiles por un inadecuado proceder en la toma y conservación de la muestra. Se obtuvieron 81 (1,04%) resultados positivos por el SUMA. En ninguno de ellos se confirmó la enfermedad.

Conclusiones: la cobertura del 100% no se alcanzó al quinto día, sino posterior a ella, evidenciando que existen aún dificultades en la obtención, conservación y transporte de la muestra biológica evidenciadas en el porcentaje de muestras no útiles. Ambos factores conjuntamente con la prematuridad, la medicación con antibióticos y la lactancia antes de la prueba, podrían incidir en las interferencias de falsos positivos obtenidos en el análisis SUMA. No se constató ninguna de las seis enfermedades que se pesquisa en el período de estudio, evidenciándose la baja prevalencia de estas enfermedades en el municipio.

Palabras claves: tamizaje neonatal; pesquisa neonatal; enfermedades heredometabólicas.

Abstract

Introduction: Neonatal screening for genetic diseases in Cuba constitutes a population-based genetic preventive program that guarantees the early diagnosis and treatment of six clinical entities.

Objective: To describe the results of the neonatal screening program for genetic diseases in the municipality of La Lisa, Cuba, in the period 2017-2021.

Methods: a cross-sectional descriptive observational study was carried out in which the neonatal screening of 7 765 newborns was analyzed, the coverage on the fifth day, the non-useful samples and the positive results of the investigation were determined. The percentage was used as a statistician for qualitative variables.

Results: the coverage of the program on the fifth day was 88.60%. Of the total number of samples analyzed, 469 (6.03%) were not useful due to inadequate procedures in taking and preserving the sample. 81 (1.04%) positive results were obtained by SUMA. The disease was not confirmed in any of them.

Conclusions: 100% coverage was not reached on the fifth day, but after it, there are still difficulties in obtaining, preserving and transporting the biological sample, evidenced in the percentage of non-useful samples. Both factors, together with prematurity, antibiotic medication and breastfeeding before the test, could influence the interference of false positives obtained in the SUMA analysis. None of the six diseases investigated in the study period were found, evidencing the low prevalence of these diseases in the municipality.

Keywords: newborn screening; neonatal screening; hereditary metabolic diseases..

Introducción:

El principal objetivo de las aplicaciones de la genética médica a la salud pública es la reducción del impacto de las enfermedades genéticas y defectos congénitos sobre la salud y el bienestar de los individuos a través de estrategias de prevención. Ello permite ayudar a las personas con entidades genéticas a vivir y a reproducirse de forma normal como sea posible. (1)(2)(3)

El Programa cubano de prevención, manejo, diagnóstico, y tratamiento de enfermedades genéticas y defectos congénitos garantiza y fomenta **el desarrollo de la genética comunitaria a través de la aplicación de** la alta tecnología a las necesidades de salud de la población. Este programa está integrado por dos tipos de servicios: asistenciales-preventivos de base individual y familiar que tienen la finalidad del diagnóstico, el manejo, y la atención especializada a través del genetista, el asesor genético y el resto de los especialistas a personas que presentan estos tipos de entidades clínicas, y los programas preventivos de base poblacional integrado por las pesquisas genéticas.(4)

Uno de los programas de pesquisa poblacional de base preventivo que utiliza la tecnología SUMA (Sistema Ultra Micro Analítico) lo constituye el tamizaje neonatal (TN) de enfermedades genéticas al quinto día de nacido, respaldado con tecnología de avanzada.(5)

El propósito de este tamizaje es identificar niños pre sintomáticos con enfermedades genéticas que pueden tratarse con éxito, logrando así una reducción significativa de la morbilidad y la mortalidad.(6)(7)(8) Este tipo de servicio se inició en los EUA en 1963, sin embargo, el primer país que crea un programa de tamizaje neonatal para el hipotiroidismo congénito (HC) fue Canadá en 1973, seguido por EUA en 1975. Actualmente se implementan en más de 50 países en todo el mundo.(6) Algunos países se destacan en desarrollar los programas más completos como Japón, Alemania, Costa Rica, Brasil, Cuba, Chile, y Uruguay. (9) En cada uno de estos países la estrategia tecnológica y la logística del programa es diferente, pero no cabe la menor duda que el desarrollo tecnológico alcanzado con la incorporación de la espectrometría de masas ha permitido que se efectúe un tamizaje neonatal ampliado al incrementarse los paneles de detección que junto con la inserción de la técnica molecular de secuenciación de próxima generación en algunos países ha garantizado el diagnóstico rápido y confiable. Se puede analizar una variedad de trastornos directamente con un solo ensayo, y las muestras pueden reducir los costos y automatizarse en gran medida.(10)

En Cuba, desde el año 1985 se inició este programa con la detección precoz de la Fenilcetonuria (FCU). Posteriormente se incorporaron otras enfermedades como el HC, la Hiperplasia Adrenal Congénita (HAC), el déficit de biotinidasa (DB), la galactosemia (Gal) y finalmente en el año 2018 se incorporó la Fibrosis Quística (FQ). Constituye uno de los programas en el que se involucran cientos de miles de profesionales: enfermeras, médicos, másteres en asesoramiento genético, másteres en genética médica, genetistas clínicos, investigadores del Centro de Inmunoensayos, del Centro Nacional de Genética Médica, del Instituto de Endocrinología, y profesionales de los hospitales pediátricos, entre otros.

El Centro Municipal de Genética Médica de La Lisa se encuentra ubicado en el Policlínico Docente Cristóbal Labra, integrado por una médica especialista en genética clínica, cuatro másteres en asesoramiento genético y una enfermera. Este equipo de trabajo ejecuta el programa en las cinco áreas de salud del municipio, la toma de la muestra se realiza **en los consultorios del médico y enfermera de la familia, y** en el servicio municipal en los casos cuya muestra se tenga que repetir o por alguna situación excepcional. Las muestras se transportan al laboratorio SUMA ubicado en el Policlínico Antonio Pulido Humarán y en dependencia del resultado se repite el estudio y en caso de ser positivo se remite al Centro Provincial de Genética Médica, o al Instituto de Endocrinología dependiendo del resultado bioquímico.

Independientemente de la organización que tiene el programa, no se ha efectuado una evaluación preliminar de algunos de los indicadores que se tienen en cuenta para su funcionamiento. En este sentido se define el siguiente problema científico: **¿Cuáles son los principales resultados del Programa de tamizaje neonatal de enfermedades genéticas en el Municipio La Lisa durante el período 2017-2021?**

El objetivo de la presente investigación es describir los resultados del programa de TN de enfermedades genéticas en el municipio La Lisa en el periodo 2017-2021.

Métodos: Se realizó un estudio observacional descriptivo y transversal, que forma parte de un proyecto de investigación básica. El periodo de estudio fue 2017-2021 en el Centro Municipal de Genética Médica de la Lisa cuya sede es el Policlínico Docente Cristóbal Labra e incluye sus cinco áreas de salud.

Población de estudio y criterios de inclusión

Se estudió el universo de recién nacidos (n=7 765) que cumplieron con los siguientes criterios de inclusión: recién nacido, cuya madre fue atendida en el periodo de estudio 2017-2021, en el Centro Municipal de Genética de La Lisa, y que estuviese residiendo en el municipio en el momento de la pesquisa.

Flujograma de la investigación

La totalidad de los recién nacidos se le tomó la muestra biológica en papel de filtro (tarjeta Guthrie) en las áreas de salud del municipio. Se remitieron al laboratorio SUMA (Sistema Ultramicroanalítico). Los casos que resultaron positivos, según los puntos de corte para cada analito se trasladaron a los centros de referencia nacional y provincial para la confirmación diagnóstica según la enfermedad genética y los casos no útiles fueron re-tamizadas (Figura 1)

Figura 1 Flujograma establecido para el programa de tamizaje neonatal de errores innatos del metabolismo en el municipio La Lisa. Período 2017-2021

VARIABLES Y SU OPERACIONALIZACIÓN

1. Total de recién nacidos vivos (se refiere a los que se encontraron residiendo en el municipio en el momento de la pesquisa) (variable cuantitativa discreta)
2. Total de recién nacidos vivos pesquisados al quinto día (se refiere a los que se pesquisaron en ese momento) (variable cuantitativa discreta)
3. Total de recién nacidos vivos pesquisados después del quinto día (se refiere a los que se pesquisaron después del momento establecido) (variable cuantitativa discreta)
4. año de pesquisa (variable cualitativa nominal),
5. muestras útiles y no útiles (Variable cualitativa nominal dicotómica),
6. casos con resultados positivos o negativos en el SUMA (variable cualitativa nominal),
7. casos confirmados o no (variable cualitativa nominal dicotómica).
8. Posibles causas de resultados falsos positivos. (Se categorizó en las escalas de prematuridad, lactancia materna o artificial antes de la realización del tamizaje, antecedentes de transfusiones de sangre o administración de antibióticos) (variable cualitativa nominal politémica).

Se consideró como muestra útil si se cumplió con los requerimientos técnicos para su obtención, y resultado positivo según puntos de corte

para el SUMA o confirmado según test diagnóstico establecidos para cada analito.(11)

Técnicas de recolección de la información

Se utilizó el registro lineal de las gestantes atendidas durante el periodo 2017-2021, el de tamizaje neonatal y el de nacidos vivos del Centro Municipal de Genética Médica y de la Dirección Municipal de salud de La Lisa en el periodo de estudio.

Se realizó una revisión documental de tipo sistemática, en revistas científicas indexadas a SCOPUS y SCIELO utilizando como descriptor "tamizaje neonatal". Los motores de búsqueda fueron el Google académico y PUBMED. Se priorizaron los artículos a texto completo, de los últimos 10 años en formato PDF independientemente del idioma.

Métodos estadísticos

Los datos se procesaron a través de estadísticas descriptivas para variables cualitativas (porcentaje), se calculó la cobertura del programa de tamizaje neonatal teniendo en cuenta el total de recién nacidos y de ellos los que fueron pesquisados, se calculó porcentaje de casos útiles y no útiles, de casos positivos en el SUMA y confirmados.

Consideraciones éticas

Se respetó la confidencialidad por parte de los autores de la investigación, al no revelar ninguno de los nombres de los recién nacidos pesquisados.

Resultados

En el municipio La Lisa en el periodo de estudio nacieron 7 765 niños, de los cuales fueron pesquisados al quinto día a través del programa de tamizaje neonatal de enfermedades genéticas 6 880 para una cobertura de 88,60 %. Después del quinto día se pesquisaron el resto de los RN (885 RN) alcanzando una cobertura de un 100%. Los resultados según el año de pesquisa se muestran en la tabla 1.

Tabla 1 Total de RN pesquisados y cobertura del programa al quinto día y después del quinto día según año de pesquisa en el periodo 2017-

| Variables analizadas | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 | 2021 | Total |
|--|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Total de RN del área de salud | 1 585 | 1 278 | 2 174 | 1 499 | 1 229 | 7 765 |
| Total de RN pesquisados al quinto día | 1 379 | 1 169 | 2 015 | 1 320 | 997 | 6 880 |
| Total de RN pesquisados después del quinto día | 206 | 109 | 159 | 179 | 232 | 885 |
| Cobertura del programa al 5to día (%) | 87,00 | 91,47 | 92,68 | 88,05 | 81,12 | 88,60 |
| Cobertura del programa después del 5to día (%) | 100,00 | 100,00 | 100,00 | 100,00 | 100,00 | 100,00 |

Nota: Cobertura en % en base al total de recién nacidos del área.

Del total de muestras analizadas, 469 (6,03 %) fueron no útiles por un inadecuado proceder en la toma y conservación de la muestra, razón por la cual fueron re-tamizadas. (Tabla 2)

Tabla 2 Porcentaje de muestras en papel de filtro no útiles y resultados positivos por técnica SUMA en el municipio La Lisa. Periodo 2017-

| Variables analizadas | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 | 2021 | Total |
|------------------------------------|------|------|------|------|------|-------|
| Muestras no útiles | 93 | 88 | 95 | 107 | 86 | 469 |
| % de muestras no útiles | 5,86 | 6,88 | 4,36 | 7,13 | 6,99 | 6,03 |
| Resultados SUMA alterados | 13 | 15 | 13 | 29 | 11 | 81 |
| % de los resultados SUMA alterados | 0,82 | 1,17 | 0,59 | 1,93 | 0,89 | 1,04 |

Se obtuvieron 81 (1,04%) resultados positivos por el SUMA. (Tabla 2). Al analizar dichos resultados, según el tipo de estudio, la determinación de galactosa fue la que predominó (40,74 %). (Figura 2) En ninguno de los 81 casos positivos por estudios SUMA se confirmó la enfermedad.

Figura 2: Distribución porcentual de los resultados positivos de los estudios SUMA según analito. Municipio La Lisa. Periodo 2017-2021

Fuente: Registro del tamizaje neonatal. Centro Municipal de Genética Médica. La Lisa

Teniendo en cuenta las posibles causas de los falsos positivos en la figura 3 se muestra que 34 de los 81 RN cuyos resultados SUMA fueron alterados se constató alguna causa (41,97%): 18 RN fueron pretérminos (52,94 %), siguiéndole en orden de frecuencia 11 RN a los que se les administró lactancia materna o artificial antes de la realización del tamizaje (32,35%) y cinco RN medicados con antibióticos en el momento de la pesquisa. No se constató el antecedente de transfusiones sanguíneas en ninguno de los casos. En 47 casos no existió una causa evidente.

Figura 3 Posibles causas en 34 casos con resultados falsos positivos Municipio La Lisa. Periodo 2017-2021

Fuente: Registro del tamizaje neonatal. Centro Municipal de Genética Médica. La Lisa

Los errores más frecuentes que explicaron las muestras no útiles obtenidas, fueron: muestras biológicas diluidas, desteñidas o contaminadas con agua u otras sustancias, muestras biológicas insuficientes que no ocuparon el área dentro del círculo del papel de filtro y no traspasaron el reverso de la tarjeta, gota sobre gota (sobresaturada), e inadecuado transporte y conservación de la muestra. (Figura 4).

Figura 4 Errores más frecuentes en la toma de la muestra biológica en el tamizaje neonatal de errores innatos del metabolismo. Municipio La Lisa. Periodo 2020-2021

Fuente: Fotografías tomadas por los autores

Discusión

El TN de enfermedades genéticas es un conjunto de pruebas de laboratorio realizadas a partir de la recolección de sangre venosa que se obtiene mediante punción del talón del RN e impregnada en papel de filtro Guthrie.(12)

A través del TN se pueden identificar teóricamente más de 100 enfermedades genéticas, entre los que se destacan los errores innatos del metabolismo o enfermedades hereditarias. La Academia Americana de Pediatría ha establecido el tamizaje ampliado con la detección de 28 enfermedades metabólicas. (13)(14)

En Cuba se define: la detección de HC a través del ensayo UMELESA TSH, para la determinación cuantitativa de la hormona estimulante del tiroides en mancha de sangre seca en la tarjeta Guthrie. Valor por encima de 10 mUI/L se cuantifica el valor de la hormona y valor mayor de 50

mU/L confirma el diagnóstico de la enfermedad.(Figura 1) (11)

La detección de la HAC a través del ensayo UMELISA 17OH Progesterona NEONATAL permite la determinación cuantitativa de 17OH progesterona. Valor por encima de 70 nmol/L, se cuantifica nuevamente y cuando la concentración hormonal es mayor que 51,1 ng/L se confirma el diagnóstico. Ambos programas se coordinan por los centros municipales de genética, los laboratorios SUMA y se confirman en el Instituto de Endocrinología. (11)(15)(16) (Figura 1)

La determinación de FCU, enfermedad metabólica causada por defectos en el gen que codifica la enzima fenilalanina hidroxilasa, o por genes de las enzimas involucradas en la síntesis o degradación del cofactor tetrahidrobiopterina (17)(18) se realiza a través de los reactivos del estuche UMTEST PKU. Valores por encima de 4 mg/dL es criterio para su confirmación diagnóstica a través de la cuantificación de fenilalanina en suero congelado y valores mayores de 16,6 mg/dL se realiza el estudio molecular.(Figura 1) (11)

El DB es otra enfermedad heredometabólica cuyo resultado positivo o dudoso (color blanco o rosado claro respectivamente), a través de la prueba colorimétrica UMTEST BIOTINIDASA es criterio para la cuantificación del metabolito cuyo valor por encima de 2 nmol/mL/min confirma el diagnóstico. (Figura 1) (11)

El test UMTEST GAL es una prueba enzimática y fluorescente para la cuantificación de galactosa, valor por encima de 10 mg/dL, permite cuantificar el metabolito en sangre total para el diagnóstico de Gal, enfermedad genética del metabolismo de los hidratos de carbono caracterizado por la incapacidad de metabolizar la galactosa. (Figura 1)(11)(19)

Por último la detección de FQ, **enfermedad genética de herencia autosómica recesiva, caracterizada por la disfunción de las glándulas de secreción exocrina,**(20) se inicia con la determinación de tripsinógeno inmunoreactivo (TIR), cuyo resultado alterado permite cuantificar electrolitos en sudor y la detección de alguna de las mutaciones del gen CFTR. (20)(21)(22). Estos tamizajes se coordinan en los centros municipales de genética, y se define el diagnóstico en el Centro Nacional de Genética Médica y Hospital Pediátrico Juan Manuel Márquez en el caso de la determinación de los electrolitos en sudor, este último para el municipio La Lisa. (Figura 1)(11)

Llama la atención que la cobertura del programa se alcanza en un 100% entre el séptimo y octavo día, y no al quinto día. Este dato podría incidir en las interferencias obtenidas en los resultados por el SUMA. Es conocido que uno de los estándares de calidad del TN es la cobertura al quinto día, sin embargo, resultan escasos los artículos científicos en la literatura que reportan este dato al quinto día, variable en aquellos que lo reportan.

Sandra Rodríguez y cols (2019)(23), en una revisión realizada sobre la panorámica mundial del TN describe coberturas que varían de un país a otro. Cuba (99,5%), Uruguay (99,5%), Costa Rica (99,3%), Chile (98,0%), Brasil (80,2%), Argentina (85,0%), Colombia (80,0%), México (70,0%), Panamá (48,0%), Ecuador (35,0%), Paraguay (30,0%), Nicaragua (30,0%), Venezuela (25,0%) y Perú (6,0 %).

Un referente en Latinoamérica es Costa Rica, que alcanzó en 2007 una de las coberturas de TN más altas del mundo (98,9%) para un total de 24 enfermedades detectadas. En Perú se registran coberturas entre un 96,3% y 100%. (9) En ambos no se precisan si es al quinto día o posterior a este tiempo.

Verónica G. González y cols (2007) (24) evaluaron el tamizaje de 1 377 455 RN en diez años para el HC y obtuvieron una cobertura del 56,8% de todos los nacidos vivos de la provincia de Buenos Aires.

Carlos Alfredo Barrios Herrera (2019)(25) identificó que la máxima cobertura de tamizaje de RN fue de 67% durante el periodo 2000-2018 en el estado de San Luis de Potosí.

Max Trigo-Madrid y cols, (2014)(26), describieron el tamizaje en 5 205 niños mexicanos, de los cuales el 81,15% de ellos se obtuvieron en tiempo óptimo de 4,7 días.

Una investigación realizada en Cuba fue la reportada por Yinet Oliva López, y Raúl González García(1) quienes realizaron **un estudio descriptivo y retrospectivo en el municipio de Minas de Matahambre del 2008 al 2012, al total de RN estudiados mediante el TN** obteniendo una cobertura de 99,3%.

En resumen, la cobertura obtenida en la presente investigación, demuestra la prioridad que se le ofrece al programa y su estabilidad. Sin embargo, se debe insistir en incrementar la cifra al quinto día.

Uno de los requisitos que refiere el Comité de Endocrinología de Argentina sobre el TN está en la calidad de la toma de la muestra. (27)(28) Al respecto se evaluó el porcentaje de muestras no útiles. A pesar de que representó un porcentaje bajo, implica, ansiedad para la familia, agredir nuevamente al RN, que se realice después del tiempo establecido, potencial retraso en la detección y el tratamiento de un niño afectado, y aumento de la probabilidad de falsos positivos que genera más estrés familiar.(29)

Realizar la prueba después del tiempo establecido incrementa la probabilidad de obtener valores alterados en la concentración de enzimas y hormonas que puede ser normal hasta el cuarto día de vida y que se alterarían con el proceso de la lactancia. (1)

Obtener muestras no útiles es incrementar el número de tarjetas Guthrie, material que el país adquiere representando gastos económicos innecesarios. En este sentido se hace imprescindible la capacitación del profesional de la salud encargado de la obtención, conservación y transporte de la muestra biológica a través de cursos y talleres que planifiquen los centros municipales de genética, y lograr la estabilidad del personal que lo realiza. Las enfermeras y médicos de los consultorios de la familia tienen la responsabilidad de la obtención, conservación y transporte de la muestra al policlínico y la enfermera del Centro Municipal de Genética Médica se responsabiliza en la revisión de la calidad. (12)

Insistir en la capacitación del profesional de la salud sobre el correcto procedimiento en la obtención de la muestra, ya que a nuestra consideración este proceder es mal percibido como fácil: colocar al recién nacido en posición vertical con uno de los pies descubierto, mantener el pie abrigado hasta último momento, masajear suavemente el talón para facilitar la punción, desinfectar con alcohol el talón del neonato, puncionar el talón con la lanceta y descartar la primera gota, presionar suavemente el talón para dejar formar la gota de sangre completamente, apoyar el papel en la punta de la gota de sangre y permitirle difundir, asegurarse de que la gota atravesó el papel de ambos lados, repetir el procedimiento para obtener como máximo seis gotas, dejar secar la muestra al menos cuatro horas en los soportes adecuados, al aire, lejos de fuentes de calor, y de cualquier superficie, completar la historia clínica y farmacológica del lactante y el envío rápido y oportuno a los laboratorios SUMA.(29)

Similares resultados en relación a los errores más frecuentes en la obtención de la muestra se obtuvieron por Carvallo y cols. (28)

Las muestras biológicas diluidas o desteñidas con agua se explica por la ubicación de las mismas en sitios inadecuados de los diferentes medios de conservación, o que el proceso de secado sea en posición horizontal encima de superficies planas y húmedas, así como la conservación de la muestra en materiales como el nylon que conserva humedad en vez de usarse sobres de papel.

La muestra biológica insuficiente se debe a una inadecuada técnica de punción en el sitio del talón del pie recomendado, al no masajearse la

zona para garantizar la fluidez sanguínea, a la colocación en sentido horizontal (acostado) del bebé cuando debe ser en posición vertical, en brazos del acompañante, o el uso de una lanceta no apropiada para la técnica (ejemplo, la lanceta del glucómetro no es el adecuado). Para lograr que la muestra biológica traspase el reverso de la tarjeta se debe lograr un ordeño efectivo que garantice desechar la primera gota y tener suficiente para que caiga espontáneamente en el papel del filtro y con un movimiento circular del mismo hace que se expanda en toda el área circular. Es importante destacar que se debe pinchar el talón una sola vez. En ocasiones se suele agredir al RN en más de una ocasión y en ambos talones cuando no se ha completado el llenado de las seis áreas circulares.

Es necesario señalar que en los test de pesquisa siempre se obtendrán un porcentaje de falsos positivos, ya que el objetivo es identificar la población de riesgo que permita en un segundo momento la confirmación de la enfermedad a través de un test diagnóstico.

El porcentaje de falsos positivos obtenidos podría justificarse por factores dependientes en la calidad de la obtención, transporte y conservación de la muestra, interferencia analítica ocasionados por fármacos, proceso de ablactación con la lactancia natural y artificial. Un resultado similar lo obtuvo Beatriz Cedillo Carvallo y cols (2007)(28) quienes refirieron un 4,9% de falsos positivos. Ellos identificaron los factores que afectan las pruebas y el control de calidad del TN en una muestra de 632 RN mexicanos y precisaron que las causas más frecuentes de falsos positivos fueron muestras mal conservadas y administración de medicamentos anticonvulsivantes como el ácido valproico.

En este sentido se sugiere profundizar en la historia clínica y farmacológica para establecer la relación entre los resultados de laboratorio y la sospecha de algún fenómeno de interferencia farmacológica. Al revisar los datos que se obtienen en el TN en Cuba se insiste en las transfusiones, administración de antibióticos y la prematuridad, sin embargo, existen otros grupos farmacológicos a tener en cuenta como los anticonvulsivantes, insistir en la preparación del lactante para la prueba referente a la última alimentación que reciben antes del tamizaje y proporcionar a las instituciones que realizan el estudio el material necesario para la conservación de las muestras, entre otras medidas.

La determinación de la galactosa fue el resultado positivo más frecuente. **Aunque en las normas establecidas para la recolección de la muestra no se establece periodo de ayuna para la misma**, la experiencia empírica de los autores del presente artículo demuestra que la lactancia materna al niño en el momento de la determinación o el tiempo corto de la última toma, podrían ser razones que justificarían dichos hallazgos.

La ausencia de confirmación diagnóstica en los casos con resultados SUMA positivos resultó lo esperado según el número de RN pesquisados y evidencia que las seis enfermedades genéticas que se pesquisan son de baja prevalencia en el municipio, considerándose entidades clínicas "raras".

Marcela Vela-Amieva y cols(14) realizaron una revisión sistemática de la **frecuencia de enfermedades metabólicas congénitas susceptibles de ser identificadas por el** TN y describieron que el HC es el más frecuente con una prevalencia de 1/2000, siguiéndoles en orden de frecuencia: La FQ (1/8000 en población hispana), la HAC (1/10 000-1/25 000), la FCU (1/18 000), la Gal (1/53 261) y el DB (1/61 319). En una muestra de 203,761 tamizados durante cuatro años en Ecuador se identificaron 24 casos con FCU, obteniéndose una prevalencia de 1/8 490 RN.(29)

Beatriz Cedillo Carvallo (2007)(28), del laboratorio clínico de Puebla obtuvo 1,7% de casos con un defecto metabólico en una muestra más pequeña (632 neonatos); Antonio Velázquez (2000)(30) pesquisó un número similar de recién nacidos (n=7193) y obtuvo 18 casos(0,25%) con una enfermedad heredo metabólica; Max Trigo-Madrid (2014)(26) tamizaron 5 205 niños de la Secretaría de Marina Armada de México y obtuvieron ocho casos (0,15%) con un error innato del metabolismo. La Sociedad Alemana de Tamizaje Neonatal reportó 6 917 neonatos con alguna enfermedad heredometabólica de 9 218 538 recién nacidos tamizados durante el período 2006-2018 para un 0,07%.(31). Estos resultados pueden deberse a que la mayoría de estos países tienen establecido el tamizaje neonatal ampliado con el análisis de más de diez analitos en un mismo ensayo.

La experiencia nacional demuestra la baja prevalencia de estas entidades como el DB que se diagnosticaron en cinco neonatos de un universo de 32 606 pacientes guantanameros en el período 2015-2019.(32) En una pesquisa de 485 634 recién nacidos vivos en la provincia Holguín se diagnosticaron 14 pacientes con FCU.(18)

Quedó demostrada que la cobertura del 100% del TN no se alcanza al quinto día, sino posterior a ella, que existen aún dificultades en la obtención, conservación y transporte de la muestra biológica evidenciadas en el porcentaje de muestras no útiles. Ambos factores conjuntamente con la prematuridad, la medicación con antibióticos y la lactancia antes de la prueba, podrían incidir en las interferencias de falsos positivos obtenidos en el análisis SUMA, a pesar de que constituye un resultado lógico del tamizaje. No se constató ninguna de las seis enfermedades que se pesquisa en el período de estudio, evidenciándose la