

Series de Especialidad Clínica

El Tamizaje Neonatal y el Obstetra

Nancy C. Rose, MD, and Siobhan M. Dolan, MD, MPH

El tamizaje neonatal constituye el mayor programa de exámenes genéticos de detección en los Estados Unidos, que evalúa aproximadamente cuatro millones de neonatos por año. Ha estado disponible y en continuo desarrollo durante más de 50 años. Cada Estado administra, financia, y mantiene su propio programa individual, que abarca tanto el tamizaje neonatal como la coordinación de la atención a los neonatos e infantes afectados. El trastorno ideal a ser detectado es aquel en el que la intervención en el recién nacido previene la posterior discapacidad o muerte para quienes pueden parecer normales al nacer. Actualmente existen 31 condiciones básicas que se recomiendan para su incorporación en los programas estatales de detección. Para obtener la muestra, se toman varias gotas de sangre del talón del neonato y se aplican a un papel filtro. Aunque las pruebas para los trastornos básicos están hasta cierto punto estandarizadas, el tamizaje más extenso varía según el Estado, y la evaluación rigurosa de nuevos trastornos para su inclusión en los cuadros estatales es continua. A medida que la medicina genómica se vuelva más accesible será necesario poner atención a exámenes de detección neonatal para enfermedades crónicas que puedan afectar la salud a largo plazo, así como al tema del uso de las manchas residuales de sangre para investigación. En algún momento durante el embarazo, los obstetras deben hablar con los padres acerca del proceso básico del tamizaje del recién nacido para prepararlos para esta prueba desde el período neonatal. Esta información puede ser revisada para mejor adaptar su incorporación a la práctica de cada médico. Se sugiere la explicación verbal y la distribución de materiales escritos con recursos para mayor información.

(*Obstet Gynecol* 2012;120:908–17)

DOI: <http://10.1097/AOG.0b013e31826b2f03>

De Intermountain Healthcare, Facultad de Medicina de la Universidad de Utah, Centro Médico Intermountain, Medicina Materno Fetal, Salt Lake City, Utah; y la Escuela de Medicina Albert Einstein, Centro Médico Montefiore, Bronx, Nueva York.

Educación médica continua disponible relacionada con este artículo, en <http://links.lww.com/AOG/A309>.

Autor a quien se puede remitir correspondencia: Nancy C. Rose, MD, Intermountain Healthcare, University of Utah School of Medicine, Intermountain Medical Center, 5121 S Cottonwood Street, Maternal Fetal Medicine, Suite D-100, Salt Lake City, UT 84157; e-mail: Nancy.rose@imail.org; nancy.rose@hsc.utah.edu.

Declaración Financiera

Los autores no reportaron conflicto potencial de interés alguno.

© 2012 por The American College of Obstetricians and Gynecologists. Publicado por Lippincott Williams & Wilkins.
ISSN: 0029-7844/12

El tamizaje neonatal es un programa obligatorio de salud pública, diseñado para la identificación de trastornos en los que la intervención temprana mejora a largo plazo los resultados de salud en los niños.

Es el mayor programa genético de detección en los Estados Unidos, que evalúa aproximadamente cuatro millones de recién nacidos al año. Está ideado para proporcionar un diagnóstico rápido y para permitir el tratamiento temprano de desórdenes específicos de tipo metabólico, infeccioso y otros trastornos genéticos para los que la intervención temprana reduce discapacidades y muerte. Esta importante práctica se realiza antes de que se desarrollen los signos o síntomas de enfermedad. Los programas de tamizaje neonatal están compuestos por un complejo servicio clínico integral de educación, detección, diagnóstico, seguimiento, evaluación, y, a menudo, de manejo a largo plazo. Cuando un examen en el recién nacido resulta positivo, las pruebas de confirmación diagnóstica y la atención pediátrica posterior se coordinan y proporcionan a través del programa de tamizaje. Una vez que se ha elaborado un plan de tratamiento para un neonato afectado y, si se cumple el manejo médico, la mayoría de los niños tendrán un desarrollo normal.

Con más de 4 millones de recién nacidos evaluados cada año, el tamizaje neonatal es la forma más común de prueba genética en los Estados Unidos, realizada en 51 programas en el país (50 estados, así como el Distrito de Columbia). Cada año, el tamizaje neonatal identifica aproximadamente 6.000 recién nacidos con una condición grave, cuyo tratamiento puede mejorar dramáticamente su vida.¹ Al mismo tiempo, a más de 12.000 recién nacidos se les encuentra una deficiencia auditiva para la cual la intervención temprana

mejorará los resultados.² Aunque el riesgo individual de padecer uno de estos trastornos para un neonato es poco común, la incidencia combinada de enfermedad para todos los desórdenes detectados por muestreo de sangre se estima que es tan alta como 1:500—1:1,000 nacimientos.¹ El buen éxito de los exámenes de detección del recién nacido para mejorar la salud neonatal y de la niñez ha llevado en los últimos 10 años a ampliar los programas de tamizaje.

Dado que , los exámenes de detección de enfermedades en el recién nacido se realizan típicamente mientras la madre se encuentra en el postparto inmediato, los obstetras y el personal de salud que atienden a las mujeres durante este momento crítico están en una posición única para proporcionar información básica a las pacientes antes del parto y para responder preguntas durante los períodos prenatal y posparto. Davis y colaboradores³ utilizaron grupos focales para evaluar lo que los padres querían conocer acerca del tamizaje neonatal e identificaron siete puntos esenciales para simplificar la información sobre este programa (Cuadro 1). En efecto, el reciente Dictamen de Comité del Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos sobre Tamizaje Neonatal,⁴ la Administración Federal de Recursos y Servicios de Salud ⁵, el Colegio Americano de Genética Médica⁶, y la Academia Americana de Pediatría⁷ hacen hincapié en recomendar enfáticamente la comunicación sobre el tamizaje neonatal en algún momento durante la atención prenatal como una práctica clínica importante.

Cuadro 1. 7 Aspectos que los Padres Desean Conocer sobre el Tamizaje Neonatal*

1. El Estado requiere que todos los recién nacidos se sometan al examen para descartar algunos trastornos poco comunes antes de dejar el hospital.
2. Los bebés que padecen dichos trastornos pueden lucir saludables al nacer.
3. Se pueden prevenir problemas graves si esos trastornos se detectan de inmediato.
4. Para hacer el examen, una enfermera tomará unas cuantas gotas de sangre del talón de su bebé.
5. El médico de su bebé y el hospital recibirán una copia de los resultados del examen. Cuando visite a su profesional de salud, pregúntele por los resultados.
6. Es necesario volver a practicarle la prueba a algunos recién nacidos. Se les notificará a ustedes si es necesario repetir la prueba a su bebé y es muy importante hacerlo rápidamente.
7. Hable con su pediatra si tiene preguntas.

*National Newborn Screening and Genetics Resource Center and Department of Pediatrics, University of Texas Health Science Center at San Antonio. 7 Things Parents Want to Know About Newborn Screening. Reimpreso con permiso.

HISTORIA

El tamizaje neonatal fue iniciado hace más de 50 años por el Dr. Robert Guthrie del Estado de Nueva York, cuando desarrolló un análisis simple de sangre para detectar niveles elevados de fenilalanina en recién nacidos con fenilcetonuria; una enfermedad metabólica autosómica recesiva en la que los individuos carecen de la enzima hepática fenilalanina hidroxilasa y desarrollan niveles elevados de fenilalanina que causan convulsiones y retraso significativo en el desarrollo. La prueba de sangre que se utilizaba para detectar fenilcetonuria, una prueba de inhibición bacteriana, se basó en el hallazgo de que los niveles altos de fenilalanina impedían que las bacterias crecieran. Si se hacía un diagnóstico a través de este examen, el retraso mental podía evitarse dando a los recién nacidos afectados una dieta especial sin fenilalanina. El examen para fenilcetonuria en el recién nacido se instituyó posteriormente en los 50 Estados y el Distrito de Columbia en la década de 1960. El buen éxito de la detección de la fenilcetonuria estableció las bases para todas las formas de tamizaje neonatal. Específicamente, cumplía con los criterios originales para detectar errores congénitos del metabolismo establecidos por Wilson y Jungner en 1968 (Cuadro 2).⁸ Los Estados han agregado condiciones adicionales a sus cuadros de tamizaje neonatal basándose en estos criterios, incluyendo hipotiroidismo congénito, hiperplasia suprarrenal congénita, homocistinuria, galactosemia, enfermedad de orina con olor a jarabe de arce o leucinosis, deficiencia de biotinidasa y hemoglobinopatías tales como la anemia de células falciformes.

En 2002, la mayoría de los Estados hacía exámenes de detección para ocho trastornos o menos. Al principio de la década de 2000, como resultado de los avances en la tecnología y terapia médica, se ejerció

presión para que se ampliaran los programas de tamizaje neonatal en los Estados Unidos. Aunque el tamizaje neonatal se había enfocado tradicionalmente en trastornos metabólicos, el desarrollo científico y clínico permitió agregar otro tipo de enfermedades genéticas tales como la fibrosis quística (FQ). El uso generalizado de la espectrometría de masas en tándem, un sofisticado instrumento para identificar rápidamente componentes metabólicos específicos, proporciona en la actualidad una detección más precisa de aminoacidopatías como la fenilcetonuria y permite ampliar el tamizaje neonatal para trastornos de oxidación de los ácidos grasos tales como la deficiencia de Acil-CoA deshidrogenasa de cadena media y trastornos de los ácidos orgánicos como la acidemia glutárica tipo I. Además, los avances tecnológicos en las pruebas de deficiencia en la audición de los recién nacidos llevaron a incluir en muchos Estados exámenes de detección de audición para neonatos.

Cuadro 2. Principios de la Detección en la Fase Temprana de la Enfermedad

1. La enfermedad buscada debe ser un problema importante de salud.
2. Debe existir un tratamiento aceptado para los pacientes diagnosticados con la enfermedad.
3. Debe haber disponibles instalaciones para el diagnóstico y el tratamiento.
4. Debe existir un estado sintomático latente o temprano reconocible.
5. Debe existir una prueba o examen adecuado.
6. La prueba o examen debe ser aceptable para la población.
7. La historia natural de la enfermedad, incluyendo el desarrollo de enfermedad latente a declarada, debe ser adecuadamente comprendida.
8. Debe existir una política acordada respecto a quiénes tratar como pacientes.
9. El costo del hallazgo de casos (incluyendo el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes diagnosticados) debe estar económicamente equilibrado en relación con el posible gasto en cuidados médicos en su totalidad.
10. La búsqueda de casos debe ser un proceso continuo y no un proyecto de “una sola y única vez”.

Reimpreso de Wilson JMG, Junger G. *Principles and practice of screening for disease (public papers no. 34)*. Geneva (Switzerland): World Health Organization; 1968.

En el pasado, existían variaciones significativas en el tamizaje; algunos Estados hacían pruebas para uno o dos trastornos, mientras otros practicaban exámenes para diez o más. Esta variación no proporcionaba equidad en el acceso de los recién nacidos a la atención y finalmente las organizaciones defensoras pidieron un cuadro uniforme de condiciones. Los actores del proceso incluyeron grupos de defensa del consumidor, grupos de padres representando a niños afectados por las enfermedades que estaban siendo consideradas para detección, organismos de salud pública, cuerpos legislativos y organizaciones voluntarias de salud. En 2002, la Dirección de Salud Materno Infantil de la Administración de Recursos y Servicios de Salud del Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos solicitó al Colegio Americano de Medicina Genética elaborar recomendaciones respecto al desarrollo de un cuadro uniforme de condiciones para el tamizaje neonatal. El informe, “Tamizaje Neonatal: Hacia un Cuadro y Sistema Uniformes de Detección”, emitido en 2005⁹ y publicado en 2006,⁶ recomendó 29 condiciones esenciales para las cuales todos los neonatos nacidos en los Estados Unidos deberían recibir un examen. Los esfuerzos por ampliar el cuadro de detección fueron intensificados por la Ley de 2008, El Tamizaje Neonatal Salva Vidas, que autorizó fondos a los Estados para fortalecer sus programas. El Comité Asesor del Ministro sobre Trastornos Hereditarios en Recién Nacidos y Niños se constituyó en 2003, para revisar normas y desarrollar políticas para la reducción de la morbilidad y mortalidad en recién nacidos y niños que tienen o que están en riesgo de padecer enfermedades hereditarias graves. Este Comité asesora al Ministro del Departamento de Salud y Servicios Humanos de los EE.UU. sobre la aplicación más adecuada del tamizaje neonatal. Con la asesoría del Comité Asesor del Ministro sobre Trastornos Hereditarios en Recién Nacidos y Niños, el Departamento de Salud y Servicios Humanos de los EE.UU. avaló el cuadro uniforme y los Estados comenzaron a adoptarlo, ampliando muchos de ellos su lista de trastornos detectados, a 29 o más (Cuadro 3).¹⁰ Existe tratamiento eficaz disponible para cada condición en el cuadro uniforme básico. El informe del Colegio Americano de Genética Médica identificó también 20 condiciones secundarias adicionales para las que se dispone de pruebas, pero

para las cuales no hay tratamientos efectivos conocidos. Estas condiciones no se recomiendan como trastornos básicos para el tamizaje; sin embargo, si la prueba se lleva a cabo, los resultados deben informarse.

Cuadro 3. Cuadro de Tamizaje Neonatal: Cuadro Básico

Errores Congénitos del Metabolismo de los Ácidos Orgánicos

Acidemia isovalérica
Acidemia glutárica tipo 1
Aciduria 3-hidroxi 3-metil glutárica
Deficiencia de holocarboxilasa
Acidemia metilmalónica (mutasa)
Deficiencia de 3-metilcrotonil-CoA carboxilasa
Acidemia metilmalónica (Cbl A, B)
Acidemia propiónica
Deficiencia de b-cetotilasa

Errores Congénitos del Metabolismo de Ácidos Grasos

Deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media
Deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga
Deficiencia de 3-OH acil-coA deshidrogenasa de cadena larga
Deficiencia de proteína trifuncional
Defecto de captación/transporte de carnitina

Errores Congénitos del Metabolismo de Aminoácidos

Fenilcetonuria
Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce
Homocistinuria
Citruinemia tipo I
Acidemia argininosuccínica
Tirosinemia tipo I

Hemoglobinopatías

Enfermedad por Hb SS (anemia de células falciformes)
Hb S/beta talasemia
Enfermedad por Hb S/C

Enfermedades Multisistémicas Varias

Hipotiroidismo congénito primario
Deficiencia de biotinidasa
Hiperplasia suprarrenal congénita
Galactosemia clásica
Fibrosis quística
Inmunodeficiencia combinada severa

Otros Exámenes de Tamizaje Neonatal Distintos al Examen de Sangre

Pérdida congénita de la audición

Datos de *Secretary's Advisory Committee on Heritable Disorders in Newborns and Children. Recommended uniform screening panel of the Secretary's Advisory Committee on Heritable Disorders in Newborns and Children*. Disponible en: www.hrsa.gov/advisorycommittees/mchbadvisory/heritabledisorders/recommendedcuadro/index.html. Descargado el 19 de marzo de 2012.

CONDICIONES PARA ELECCIÓN DE CUADROS ESTATALES DE TAMIZAJE NEONATAL

Existe un proceso riguroso para la inclusión de enfermedades en el cuadro básico de tamizaje neonatal. Desde 2007, se han propuesto nueve padecimientos al Comité Asesor del Ministro sobre Trastornos Hereditarios en

Recién Nacidos y Niños con el fin de incluirlos. Después de una amplia evaluación, finalmente se han recomendado dos nuevos trastornos para agregar al cuadro básico de detección: inmunodeficiencia combinada severa y cardiopatía congénita crítica. Con la adición de la inmunodeficiencia combinada severa en mayo de 2011, el cuadro básico comprende 30 condiciones. Actualmente se recopilan datos sobre la 31ª condición —la cardiopatía congénita crítica— antes de agregarla al esquema básico. Como resultado de estos esfuerzos en el tamizaje neonatal, en la actualidad todos los Estados realizan exámenes para al menos 26 condiciones y algunos detectan 50 o más enfermedades.

La autoridad para determinar lo que constituye un cuadro estatal incluye generalmente al departamento de salud del Estado o su junta de salud con el asesoramiento de un comité consultivo. Estos grupos consideran la prevalencia del trastorno en su población, así como el costo de implementar una nueva prueba y posteriores protocolos médicos. Los programas estatales asignan puntos de corte para la detección, que definen el umbral de resultado tanto para las pruebas positivas como negativas en cada condición dentro de su cuadro de tamizaje neonatal, buscando el consejo del comité consultivo con el propósito de definir el umbral de detección óptima para cada trastorno. Para ello, se debe tener en cuenta la prevalencia de cada enfermedad, que puede variar de un Estado a otro. Además, se debe considerar el efecto de un punto de corte muy sensible, que identificaría a la mayoría de los niños afectados, pero que también tendría una alta tasa de falsos positivos, pues todas las pruebas positivas requieren de asesoría y exámenes de seguimiento para confirmar que el niño está afectado. Los resultados falsos positivos aumentan la carga de los programas de tamizaje porque incrementan el costo financiero, además de producir significativa ansiedad a los padres. Al mismo tiempo, los resultados falsos negativos de la prueba tienen que ser minimizados, ya que informaría sin precisión que los niños afectados están libres de enfermedad, retrasando su diagnóstico final, y, en muchos casos, empeorando su situación.

PROCESO Y ESTANDARIZACIÓN DEL TAMIZAJE NEONATAL

Además de la estandarización en cuanto a la forma de obtener las muestras para el tamizaje neonatal en papel filtro y cómo se procesan,¹¹ no existen directrices nacionales para los exámenes de detección de enfermedades en el recién nacido. Aunque todos los Estados tienen leyes que garantizan un programa de tamizaje neonatal, cada uno varía con respecto a los trastornos para los cuales practica las pruebas y cada cual es responsable de desarrollar y mantener su propio programa. Por tanto, cada estado desarrolla una compleja interacción entre el laboratorio, el programa de salud pública, los pediatras, los subespecialistas, y los centros de atención especializada, dependiendo de los recursos disponibles. Cada uno debe asegurar la comunicación de la prueba positiva inicial, la remisión para repetir el examen de detección, la evaluación y pruebas diagnóstica, o ambas, el asesoramiento genético acerca de la herencia del trastorno (si procede) y organizar la atención de seguimiento y los recursos a largo plazo. La prueba inicial se realiza mediante la obtención de una muestra de sangre del neonato, por punción mínima en el talón, que se coloca sobre papel filtro especial y se envía al laboratorio dentro de un lapso de 24 horas. Los recién nacidos que están enfermos, son prematuros, requieren nutrición parenteral o transfusiones de sangre o que nacieron fuera del ámbito hospitalario pueden someterse al tamizaje neonatal en un marco de tiempo más variable. Las enfermedades en el cuadro de tamizaje, así como los protocolos para el manejo de una prueba positiva son determinados por cada departamento estatal de salud. En 2009, los costos cargados por tamizaje neonatal alcanzaron hasta \$125.00, mientras que hubo varios Estados que no hicieron cargos asociados a sus programas.¹² Para los recién nacidos con un examen positivo, el costo de las pruebas diagnósticas y atención de seguimiento es adicional.

Los Centros de Control y Prevención de Enfermedades y la Administración de Recursos y Servicios de Salud monitorean los programas de detección de enfermedades en el recién nacido. Todos los laboratorios estatales participan en el Programa de Aseguramiento de la Calidad del Tamizaje Neonatal, el cual es parte de la División de Tamizaje Neonatal y Biología Molecular de los Centros de Control y Prevención de Enfermedades operada en colaboración con la Asociación de Laboratorios de Salud Pública. Es un programa voluntario concebido para ayudar a los laboratorios y departamentos estatales de salud a mantener la calidad de los resultados de las pruebas. El programa proporciona capacitación, lineamientos, consultoría, exámenes de destreza y materiales de referencia para los laboratorios. El programa de control de calidad y destreza en

las pruebas prepara y distribuye a los laboratorios más de 700,000 muestras de manchas secas de sangre por año para los exámenes de destreza y la evaluación de la calidad del desempeño.¹³

CONDICIONES EVALUADAS EN LOS PROGRAMAS DE TAMIZAJE NEONATAL

El desarrollo en la tecnología y la medicina genómica ha aumentado la capacidad de detectar una gran cantidad de trastornos genéticos. Se utilizan múltiples tecnologías para analizar las manchas secas de sangre, incluyendo espectrometría de masas en tándem, reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real, electroforesis y exámenes enzimáticos. Actualmente se está desarrollando una prueba para detectar cardiopatía congénita crítica por medio de mediciones de oximetría del pulso del recién nacido en el ámbito hospitalario.

Aunque el tamizaje neonatal se enfocaba originalmente en trastornos que afectan el sistema nervioso central, en la actualidad el cuadro básico examina cinco categorías principales de patologías: 1) trastornos del metabolismo de aminoácidos; 2) trastornos del metabolismo de ácidos orgánicos; 3) trastornos de la oxidación de ácidos grasos; 4) hemoglobinopatías; y 5) un grupo de otras condiciones variadas, incluyendo audición. La espectrometría de masas en tándem se utiliza para hacer pruebas de trastornos de aminoácidos, ácidos grasos y ácidos orgánicos. La cromatografía líquida de alta eficiencia se usa a menudo para detectar varios tipos de hemoglobinopatías, y una variedad de otras técnicas se emplea para detectar otros trastornos principales.

Trastornos de los aminoácidos

Los trastornos de los aminoácidos son padecimientos metabólicos hereditarios, en los que, debido a una interrupción en el metabolismo de los aminoácidos, se acumulan toxinas. Los síntomas generales de los trastornos de los aminoácidos incluyen alimentación deficiente, letargo, hipotonía, convulsiones, retraso mental y regresión en el desarrollo, olores inusuales y falta de crecimiento. Por lo general el tratamiento consiste en medicamentos, así como dieta baja en proteínas. La mayoría de estos trastornos son autosómicos recesivos y por lo tanto es poco probable que se identifiquen mediante historia familiar. Un ejemplo de ellos podría ser la fenilcetonuria. La incidencia de estas condiciones va desde 1:25,000 (fenilcetonuria) hasta 1:100,000 (enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce, citrulinemia y tirosinemia tipo 1, entre otras).

Trastornos de Ácidos Orgánicos

Cada trastorno de ácidos orgánicos está asociado a una deficiencia enzimática específica, lo que conduce a una acumulación del ácido orgánico específico en los niveles sanguíneos. Estos trastornos tienen una edad variable de aparición, dependiendo de la condición. Los niveles elevados de ácidos orgánicos pueden causar letargo, falta de crecimiento, vómitos, convulsiones, retraso en el desarrollo y coma. La mayoría de los pacientes requiere restricción de proteínas específica, y suplementos nutricionales. La acidemia propiónica sería un ejemplo de tales trastornos. La mayoría son de herencia autosómica recesiva y por tanto es poco probable que se identifiquen en una familia antes del parto. La incidencia de éstos varía desde 1:75,000 hasta 1:100,000.

Trastornos de los Ácidos Grasos

Los trastornos de los ácidos grasos son condiciones metabólicas hereditarias que disminuyen el metabolismo energético como resultado de una acumulación de metabolitos de ácidos grasos. Los individuos afectados tienen un deterioro en la capacidad para metabolizar las grasas. La deficiencia de enzimas específicas, como es el caso de la deficiencia de acil co-A deshidrogenasa de cadena media afecta la ruta metabólica de los ácidos grasos. La presentación clínica clásica de los pacientes con estos trastornos es la de un niño aparentemente sano que al someterse a períodos de ayuno prolongado o de aumento de las demandas de energía, desarrolla letargo, vómito, y convulsiones inexplicable, y se vuelve no responsivo. Los niños afectados requieren alimentación regular para evitar períodos de inanición relativa debido al deterioro en la capacidad de metabolizar las grasas. La mayoría de los trastornos de ácidos grasos tienen un patrón hereditario autosómico recesivo. Por tanto, es poco probable que en los antecedentes familiares (a no ser que sean consanguíneos) se identifiquen estos trastornos. La incidencia oscila entre 1:25,000 y 1:100,000.

Hemoglobinopatías

Las hemoglobinopatías son condiciones relativamente comunes de gravedad variable, van desde anemias leves hasta daños a sistemas orgánicos, infecciones y dolor significativo. Pueden ser el resultado de anomalías estructurales en la molécula de hemoglobina en trastornos tales como la anemia de células falciformes. Las manifestaciones clínicas también pueden ser causadas por una producción inadecuada de hemoglobina provocada por α -talasemia. Aunque se ha encontrado que las talasemias son más comunes en personas con ascendencia mediterránea, asiática, africana o india, dada la creciente presentación de poblaciones mixtas de varios grupos raciales y étnicos, estos trastornos pueden identificarse en todos los grupos. Las terapias pueden incluir apoyo para las anemias persistentes, incluyendo transfusiones sanguíneas, manejo del dolor, antibióticos profilácticos, vacunas tales como Pneumovax para quienes padecen anemia de células falciformes y exámenes médicos de detección para evaluar el daño de órganos blanco como resultado de estos trastornos. La mayoría son de herencia autosómica recesiva. Los rangos de incidencia varían ampliamente dependiendo del trastorno y origen étnico. Por ejemplo, el riesgo de enfermedad de células falciformes va de 1:400 para las personas con ascendencia afroamericana, hasta 1:5,000 para aquellos con otros antecedentes étnicos.

TRASTORNOS VARIADOS EN EL TAMIZAJE NEONATAL

Fibrosis Quística

En los Estados Unidos, después de la anemia de células falciformes, la FQ es la enfermedad hereditaria más común de aparición en la infancia que acorta la vida. El tratamiento depende de la severidad de la presentación, la cual es altamente variable. Las manifestaciones graves de FQ incluyen neumopatía, falta de desarrollo e insuficiencia pancreática. Las formas más leves pueden presentarse como infertilidad masculina con ausencia bilateral congénita de los conductos deferentes o pólipos nasales. Los pacientes con FQ tienen mutaciones en el gen regulador de la conductancia transmembrana de la FQ, encontrado en el cromosoma 7. Aunque la incidencia de la FQ varía según el origen étnico (dado que diferentes mutaciones se segregan con diversos grupos étnicos), la prevalencia general de la FQ en los Estados Unidos es de aproximadamente 1:3,500 nacimientos.¹⁴ A todas las mujeres que se presentan a recibir atención preconcepcional o prenatal se les debe ofrecer la detección de FQ.¹⁵ Los estándares actuales sugieren utilizar un cuadro de por lo menos 23 mutaciones para detectar esta enfermedad durante el embarazo.¹⁶

Los exámenes en el recién nacido evalúan defectos funcionales en la proteína de la FQ iniciando el tamizaje con concentraciones de tripsinógeno inmunorreactivo. Los niveles de tripsinógeno inmunorreactivo se elevan en niños con FQ, presumiblemente por el paso de esta proteína a la circulación como resultado de una lesión pancreática exocrina. Si un nivel inicial de tripsinógeno inmunorreactivo está elevado, algunos Estados repiten la prueba de la mancha seca de sangre 2-3 semanas después de la muestra original; los demás, en su mayoría realizan análisis de mutación de la mancha de sangre para un conjunto de mutaciones de FQ comunes a los grupos étnicos en su Estado en particular. En los programas que llevan a cabo análisis de mutaciones, dos mutaciones identificadas en la gota de sangre confirman el diagnóstico de FQ. Si sólo se identifica una de ellas, se envía al niño a una prueba de sudor como evaluación definitiva, ya que la segunda mutación puede no estar identificada por el cuadro del estado. La prueba del sudor es también la prueba confirmatoria definitiva para los estados que realizan dos pruebas con tripsinógeno inmunorreactivo. Éste es un examen que se puede realizar de manera confiable después de una semana de vida. Actualmente, un nivel de cloruro en el sudor de 60 mmol/L es diagnóstico de FQ; y un valor que va de 30 a 59 mmol/L es un resultado limítrofe que requiere una repetición de la prueba, análisis de ADN (si no se ha realizado previamente) o ambos. Aproximadamente 5% de los individuos tendrán resultados limítrofes persistentes en las pruebas de sudor y no está claro cuáles son las consecuencias a largo plazo para estos pacientes. Los recién nacidos con FQ que tienen insuficiencia pancreática en las primeras semanas de vida están en riesgo de complicaciones nutricionales severas. La terapia de reemplazo de enzimas pancreáticas, los suplementos de vitaminas liposolubles y la sustitución de la sal se inician inmediatamente después de confirmar el diagnóstico en pacientes con insuficiencia pancreática. La terapia adicional se relaciona con los síntomas y la presentación, pero puede incluir suplementos nutricionales, terapia pulmonar, antibióticos y reemplazo de enzimas para trastornos pancreáticos. La fibrosis quística se hereda de forma autosómica recesiva.

Deficiencia de Biotinidasa

La deficiencia de biotinidasa evita el reciclaje de la vitamina biotina. Puede provocar convulsiones, infecciones, pérdida de la audición y retraso mental; si no se trata puede producir coma y muerte. La terapia con suplemento diario de biotina evita completamente estos síntomas. El patrón de herencia es autosómico recesivo, con incidencia de más de 1:75,000 nacimientos.

Hiperplasia Suprarrenal Congénita

La hiperplasia suprarrenal congénita puede ser causada por diferentes deficiencias enzimáticas. La forma más común es resultado de la deficiencia de enzima 21 hidroxilasa, que ocasiona un trastorno en la síntesis adrenal de cortisol a partir de colesterol. La modalidad de pérdida salina de la deficiencia de 21 hidroxilasa tiene una incidencia de 1:15,000 nacidos vivos. Esta modalidad causa virilización de los fetos femeninos afectados. La virilización del feto genéticamente femenino a menudo da lugar a genitales ambiguos, aunque el exceso de andrógenos no produce cambios anatómicos en la progenie masculina. Puesto que los recién nacidos con la modalidad de pérdida salina pueden tener crisis por falta de sales que ponen en peligro su vida, es esencial la rápida identificación de esta forma de 21 hidroxilasa a través de tamizaje neonatal. El manejo incluye reemplazo de glucocorticoides así como el manejo de la niña virilizada. Todas las modalidades son heredadas como condiciones autosómicas recesivas y para todas las variantes de este trastorno enzimático la incidencia es mayor que 1:25,000 nacimientos.

Hipotiroidismo Congénito

El hipotiroidismo congénito puede ser el resultado de ausencia de glándula tiroidea o de la incapacidad de la tiroidea, ya sea para desarrollarse o para funcionar adecuadamente. Puede causar retraso severo del crecimiento y retraso mental como consecuencia de hormona tiroidea insuficiente o ausente en el recién nacido. La terapia requiere reemplazo tiroideo durante toda la vida, el cual se puede realizar por vía oral. Usualmente, si el tratamiento comienza dentro del primer mes de vida, el desarrollo es normal. Aunque en general los casos son esporádicos, aproximadamente 20% de los mismos son hereditarios, la mayoría de manera autosómica recesiva; y se han descrito algunos casos autosómicos dominantes. Se estima una incidencia superior a 1:5,000 nacimientos.

Galactosemia

La galactosemia es causada por una deficiencia en la enzima galactosa-1 fosfato uridiltransferasa que produce un trastorno en el metabolismo de la galactosa. Esta enzima hepática es necesaria para convertir la galactosa en glucosa para el metabolismo energético. La acumulación de galactosa causa una presentación clínica con falta de desarrollo, infecciones, cataratas, insuficiencia hepática, retraso mental y muerte. La intervención dietética está diseñada para restringir la galactosa y tiene efectos variables.

Una presentación leve de galactosemia se conoce como “variante de Duarte”, la cual se detecta a menudo, pero no siempre, mediante el tamizaje neonatal. Estos niños pueden no presentar secuelas o tener hallazgos más leves que los de la forma severa de galactosemia. El tratamiento para esta modalidad es motivo de controversia. Ambos tipos tienen un patrón de herencia autosómica recesiva; la incidencia es mayor que 1:30,000 nacimientos para galactosemia clásica y de aproximadamente 1:16,000 para la variante de Duarte.¹⁷

Audición

Si no se detectan al nacer, los trastornos auditivos pueden afectar al habla y a la adquisición del lenguaje, el desarrollo emocional y social, y el aprovechamiento académico. Sin exámenes auditivos del recién nacido, a la mayoría de los niños no se les identifica una deficiencia de audición sino hasta los 2-3 años de edad. Se estima que la cantidad de neonatos con una deficiencia significativa permanente de audición es de uno a tres en 1,000, y tres en 1,000 con una pérdida auditiva moderada.¹⁸ La detección auditiva de los recién nacidos se realiza usualmente mediante emisiones otoacústicas evocadas o midiendo las respuestas del tallo cerebral auditivo. Las emisiones otoacústicas están diseñadas para determinar la respuesta de la cóclea al sonido. Para realizar la prueba, se coloca una pequeña sonda en el oído del recién nacido, se introducen los sonidos y se

registra la respuesta; si no se observa respuesta, el neonato puede tener una deficiencia de audición. Para obtener medidas de la respuesta del tallo cerebral auditivo, se colocan tres electrodos de superficie en la frente, la nuca, y el mastoides, con el fin de detectar el registro de las formas de onda generadas por estímulos dados a 35 dB. Estas se comparan contra un estándar. Las ondas retrasadas o ausentes sugieren un defecto neurológico o coclear. La prueba de detección auditiva del recién nacido define la pérdida auditiva unilateral o bilateral permanente como aquella con un nivel de audición de 30-40 dB o mayor a través de las frecuencias de 500-40,000 Hz, que es el rango esencial para el reconocimiento y comprensión del habla. Los recién nacidos que no pasan cualquiera de las pruebas de audición son referidos para evaluación audiológica adicional.

Inmunodeficiencia Combinada Severa

La inmunodeficiencia combinada severa es un síndrome de deficiencia inmune primaria con un defecto severo tanto en los linfocitos T como en los B. Causa un aumento en la susceptibilidad a una variedad de infecciones, así como falta de desarrollo. Los niños con inmunodeficiencia combinada severa no tratada tienen una expectativa de vida aproximada de 2 años. El tratamiento consiste principalmente en trasplante temprano de médula ósea. Es el primer trastorno del tamizaje neonatal cuya identificación se relaciona con el ADN. En la actualidad, cerca de ocho Estados realizan exámenes para inmunodeficiencia combinada severa, y siete Estados requieren esta prueba pero aún no han implementado la detección.¹⁹ Aunque se ha recomendado que se agregue al cuadro básico de deficiencias detectadas, pueden pasar varios años antes de que se adopte a nivel nacional. Existen varias modalidades de este padecimiento; es común que se herede como una condición autosómica recesiva pero también se presenta con herencia relacionada con el cromosoma X. La incidencia es mayor que 1:1,000 nacidos vivos.²⁰

Cardiopatía Congénita Crítica

La cardiopatía congénita crítica afecta aproximadamente 8:1,000 recién nacidos y es responsable de 24% de todas las muertes infantiles resultantes de defectos congénitos.²¹ El subgrupo de la cardiopatía congénita crítica se define como enfermedad cardíaca con una presentación grave, que pone en peligro la vida dentro del primer año después del nacimiento y se compone de siete patologías: tetralogía de Fallot, síndrome de corazón izquierdo hipoplásico, atresia pulmonar (con septum intacto), retorno total anómalo de la vena pulmonar, trasposición de grandes arterias, atresia tricuspídea y tronco arterioso. En septiembre de 2010, el Comité Asesor del Ministro, sobre Trastornos Hereditarios en Recién Nacidos y Niños votó para añadir la cardiopatía congénita crítica al cuadro básico, recomendando el uso de la oximetría de pulso para identificar esta condición en los recién nacidos. La evaluación no invasiva mediante oximetría de pulso mide el porcentaje de saturación de oxígeno de la hemoglobina y, es una técnica fácilmente disponible que podría implementarse en todas las salas cuna. Aunque esta recomendación se ha hecho, el Comité también sugirió que tendrá que realizarse la evaluación de los protocolos para implementación del examen y la demostración de mejores efectos en la salud y que la Administración de Recursos y Servicios de Salud debe guiar los estándares y la infraestructura para este programa. Para febrero de 2012, sólo en Nueva Jersey se estaba practicando la detección de la cardiopatía congénita crítica.¹⁹

ASPECTOS ÉTICOS, LEGALES Y SOCIALES

Los exámenes médicos y las pruebas diagnósticas de los menores plantean la consideración de importantes cuestiones éticas, legales y sociales. Entre ellas se encuentran aspectos relacionados con los beneficios y riesgos de los exámenes, la identificación y manejo tanto de enfermedades primarias como secundarias (o blanco u objetivo), el efecto psicológico de los resultados falsos positivos de las pruebas, la posible expansión hacia la detección de enfermedades del adulto con pruebas genéticas más avanzadas, los requisitos de consentimiento, el uso de manchas residuales de sangre para la investigación y los requerimientos educativos a medida que el tamizaje neonatal se amplía y adopta nuevas tecnologías.^{22,23}

Los criterios originales para añadir una condición a los cuadros de tamizaje neonatal sugerían que era necesario que una inmediata intervención que salvara vidas estuviera disponible para justificar el examen de detección. Este supuesto ha sido cuestionado, y algunos grupos han sugerido una consideración más amplia

de los beneficios.²⁴ Los blancos u objetivos secundarios, que son condiciones que se pueden identificar fácilmente por medio de una espectrometría de masas en tándem, pero para las cuales no existen terapias conocidas, generan problemas complejos. Se ha sugerido que proporcionar dicha información agrega tensión y ansiedad a los padres sin ofrecerles ningún beneficio. Otros, sin embargo, han apuntado que el tamizaje neonatal para estos trastornos blanco u objetivo secundarios puede evitarle a las familias una “odisea de diagnóstico” en la cual pasen mucho tiempo de los primeros años de vida del niño visitando un médico tras otro, tratando de obtener un diagnóstico para un padecimiento sintomático poco común. Algunas familias han argumentado que les gustaría conocer cualquier información que esté disponible respecto a su recién nacido, independientemente de su uso clínico. Además, identificar blancos u objetivos secundarios para los cuales no existe tratamiento disponible actualmente puede permitirles inscribir a sus recién nacidos en estudios que puedan definir la historia natural de estas enfermedades y conducir potencialmente a su tratamiento.²⁵

Las consideraciones respecto a si los resultados del tamizaje neonatal deben respaldar solamente al recién nacido o si se deben considerar beneficios para los padres o hermanos es también objeto de controversia. La identificación de un recién nacido con una enfermedad autosómica recesiva demuestra el estado de portadores de ambos padres y ofrece información valiosa para la planificación reproductiva, lo cual es a menudo explicado por un asesor genético. Pero se desconoce cómo equilibrar los beneficios para el recién nacido y los beneficios para los padres y posibles futuros hermanos.

A medida que la secuenciación de la próxima generación se vuelve más eficiente y menos costosa, toda la secuencia del genoma de cada recién nacido podría estar disponible una semana después del nacimiento, y sería necesario determinar la manera en que se identificará y reportará esta información.²⁶ El tamizaje neonatal tendrá, por tanto, la capacidad para detectar padecimientos de aparición en la vida adulta. Por ejemplo, aunque no hay una necesidad inmediata de que una familia sepa que su recién nacida es portadora de una mutación BRCA1 o BRCA2 asociada al síndrome de cáncer ovárico y de mama hereditario, es técnicamente posible hacer las pruebas en el neonato. En la actualidad, este tipo de blancos u objetivos no han sido considerados para el tamizaje neonatal; sin embargo, la predisposición genética a condiciones de aparición en la infancia, como la neoplasia endocrina múltiple tipo 2 puede cuestionar esta posición, siendo que las intervenciones durante la infancia, tales como la tiroidectomía profiláctica, han demostrado salvar vidas.

Por otro lado, las pruebas con resultados falsos positivos son parte de todo programa de detección y, a medida que los programas se amplían para detectar más condiciones, se informarán más resultados de este tipo. Dada la naturaleza emotiva del período neonatal, muchas mujeres y familias informan efectos adversos duraderos de resultados falsos positivos, incluyendo la disminución del vínculo afectivo, estrés de los padres asociado con el recién nacido y continua aplicación de pruebas y tratamiento del niño, aun cuando las pruebas diagnósticas sean negativas.²⁴ Esto plantea la cuestión de si sería mejor integrar algunos exámenes a la atención pediátrica (a los 6 meses de edad, tal vez) en lugar de hacerlo en el segundo día de vida.

Cada laboratorio estatal de tamizaje neonatal se encarga del manejo de las manchas residuales de sangre de forma independiente. Estas manchas recogen un registro de ADN de población para cada Estado y representan una amplia oportunidad para la investigación. Sin embargo, esto plantea inquietudes respecto al consentimiento de los padres para la investigación y su posibilidad de optar por entrar o salir de la misma.²⁷ Algunos Estados, tales como Texas y Minnesota, han experimentado cuestionamientos legales y han optado por destruir las manchas después de finalizar el tamizaje neonatal. Otros, como Michigan, han emprendido un proceso de participación de los padres que ha ganado apoyo para investigación con manchas residuales de sangre, siempre y cuando los padres tengan opción respecto a la participación y se establezcan mecanismos sólidos de supervisión.²⁸

El buen éxito del tamizaje neonatal ha conducido a consecuencias inesperadas para los obstetras a medida que la primera generación de personas beneficiadas por los exámenes de detección de enfermedades en el recién nacido llegan a su etapa reproductiva. Los recién nacidos a quienes se les diagnosticó fenilcetonuria y se apegaron a dietas libres de fenilalanina han llevado una vida saludable y muchos relajan su restricción alimentaria en los últimos años de la adolescencia y en la adultez. Sin embargo, una vez que una mujer con fenilcetonuria está planeando un embarazo o se embaraza, es esencial que continúe su dieta estricta libre de fenilalanina para que su feto en desarrollo no sufra las consecuencias neurológicas de niveles

elevados maternos de fenilalanina. Identificar a las mujeres con fenilcetonuria y proporcionarles orientación durante la atención preconcepcional, así como ofrecer pruebas de detección a su pareja a fin de detectar si es portador y determinar su riesgo de tener un niño afectado, son funciones importantes de los servicios obstétricos y genéticos especializados.²⁹

TAMIZAJE NEONATAL Y EL PAPEL DEL OBSTETRA

Debido a que los exámenes de detección de enfermedades en el recién nacido se realizan normalmente durante su estancia hospitalaria antes del alta, el personal de atención obstétrica se encuentra en una posición única para informar a los padres durante el embarazo acerca de esta importante iniciativa de salud. Dada la naturaleza emotiva del período postparto, el período prenatal es un mejor momento para la educación. Aunque el personal de salud tiene diferentes estilos de práctica, el momento para hablar acerca del tamizaje neonatal debe coincidir con otras intervenciones educativas relacionadas con la atención obstétrica. Esto podría incluir la primera visita prenatal, la discusión en el segundo trimestre respecto al examen de glucosa para descartar diabetes, o la visita del tercer trimestre cuando se realiza la detección de estreptococos del grupo B y se habla sobre la planificación del parto. En marzo de 2011, el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos publicó un Dictamen de Comité sobre tamizaje neonatal, que recomienda educar a los padres sobre los exámenes de detección de enfermedades en el recién nacido, antes del nacimiento y en cualquier momento durante el período prenatal.⁴

En el dictamen se enumeran recursos tanto para el personal de salud como para los pacientes, con el fin de que la información sobre el tamizaje neonatal sea fácilmente accesible. Esta recomendación se basa en evidencia previa de grupos focales y encuestas respecto a lo que las mujeres y sus familias desean conocer del tamizaje neonatal antes del parto.^{3,30} Teniendo en cuenta que la información clínica respecto a determinadas enfermedades detectadas por estos exámenes es difícil de comprender, son esenciales los folletos sencillos que expliquen el proceso.

CONCLUSIÓN: DESAFÍOS ACTUALES Y FUTUROS

Los departamentos de salud pública deben continuar manteniendo los programas de tamizaje neonatal, integrando todos los aspectos de la atención, desde la detección hasta el tratamiento médico, e introduciendo nuevas pruebas. Los avances en medicina genómica tienen la capacidad de redirigir la atención del tamizaje neonatal de los diagnósticos que requieren una intervención inmediata hacia la detección de trastornos en los recién nacidos que afecten la salud a largo plazo, tales como la propensión a desarrollar enfermedad de las arterias coronarias o algunos tipos de cáncer. Esto provocará esfuerzos financieros y de organización importantes y puede hacer necesario reconsiderar los blancos u objetivos del tamizaje neonatal y una compleja evaluación y planificación antes de su implementación.

Existe una seria escasez de expertos en la evaluación clínica y manejo a largo plazo para muchas de estas enfermedades poco comunes. Las familias pueden tener que recorrer largas distancias para someterse a pruebas diagnósticas después de una detección positiva inicial o para recibir atención médica especializada regularmente. Los datos disponibles sobre los efectos en la salud a largo plazo para muchos de estos trastornos son limitados y no existe un mecanismo uniforme para su evaluación. El manejo de los falsos positivos de las pruebas sigue siendo un reto para los programas de tamizaje y, dada la tensión que causan a las familias, minimizarlos es importante cuando se considera la inclusión de nuevas pruebas. Además, algunos neonatos no se someten al tamizaje, ya sea como consecuencia de problemas de enfermedad, parto en cas, o por la negativa de los padres a realizar exámenes a su recién nacido debido a cuestiones religiosas, lo cual se permite en muchos Estados.

Por último, aunque se trata de un amplio programa de salud pública, existe una limitada consciencia entre la población sobre el valor de los exámenes de detección de enfermedades en el recién nacido.³¹ El Colegio Americano de Genética Médica ha determinado que septiembre sea el Mes Nacional de Concientización Sobre Tamizaje Neonatal para mejorar la comprensión acerca de esta trascendental iniciativa de salud genética y pública cuyo éxito depende de manera esencial de la información que al respecto el personal de atención obstétrica pueda brindar a las mujeres embarazadas antes del parto.

REFERENCIAS

1. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Impact of expanded newborn screening—United States, 2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2008;57:1012–5.
2. National Center for Hearing Assessment & Management, Early Hearing Detection and Intervention/Universal Newborn Hearing Screening. Fact sheet. Available at: www.infanthearing.org/cgi-bin/search/search.html?cx013479012380303795487%3Aado-6rb920g&cof=FORID%3A9&ie=UTF-8&q=fact+sheet+newborn+screening&saSearch&siteurlwww.infanthearing.org%2Fnhstc_dvd%2Findex.html&ref=www.infanthearing.org%2Fresources_home%2F. Retrieved March 19, 2012.
3. Davis TC, Humiston SG, Arnold CL, Bocchini JA Jr, Bass PF 3rd, Kennen EM, et al. Recommendations for effective newborn screening communication: results of focus groups with parents, providers, and experts. *Pediatrics* 2006;117:S326–40.
4. Newborn screening. Committee Opinion No. 481. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2011;117:762–5.
5. MCHB-Advisory Committee on Heritable Disorders in Newborns and Children. Available at: www.hrsa.gov./advisorycommittees/mchbadvisory/heritabledisorders/meetings/fourth/informingparents.pdf. Retrieved September 23, 2011.
6. Watson MS, Lloyd-Puryear MA, Mann MY, Rinaldo P, Howell RR, eds. Newborn screening: Toward a uniform screening panel and system (Main report). *Genet Med* 2006;8 (Suppl):12S-252S.
7. American Academy of Pediatrics Newborn Screening Authoring Committee. Newborn screening expands: recommendations for pediatricians and medical homes- implications for the system. *Pediatrics* 2008;121:192–217.
8. Therrell BL Jr. US newborn screening policy dilemmas for the twenty-first century. *Mol Genet Metab* 2001;74:64 –74.
9. American College of Medical Genetics. Newborn screening: towards a uniform screening panel and system. March 8, 2005. Available at: <http://mchb.hrsa.gov/programs/newbornscreening/screeningreport.html>. Retrieved March 19, 2012.
10. Maternal and Child Health Bureau. Health Resources and Services Administration. Newborn screening. Available at: www.hrsa.gov/advisorycommittees/mchbadvisory/heritabledisorders/recommendedpanel/index.html. Retrieved March 19, 2012.
11. Clinical Laboratory Standards Institute. Blood collection on filter paper for newborn screening programs: approved standard. 4th ed. Wayne (PA): CLSA; 2003.
12. National Newborn Screening and Genetics Resource Center. National Newborn Screening Program Fees. Austin, Texas. Available at: <http://nnsis.uthscsa.edu/xreports.aspx?XREPORTID=13&FORMID=43&FCLR=1>. Retrieved March 19, 2012.
13. The Centers for Disease Control and Prevention. Available at: www.cdc.gov/labstandards/nsqp_about.html. Retrieved March 19, 2012.
14. The World Health Organization. Available at: www.who.int/genomics/public/geneticdiseases/en/index2.html#CF. Retrieved March 19, 2012.
15. Update on carrier screening for cystic fibrosis. Committee Opinion No. 486. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2011;117:1028–31.
16. Watson MS, Cutting GR, Desnick RJ, Driscoll DA, Klinger K, Mennuti M, et al. Cystic fibrosis population carrier screening: 2004 revision of American College of Medical Genetics mutation panel. *Genet Med* 2004;6:387–91.
17. Galactosemia. Medical home portal. Available at: www.medicalhomeportal.org/newborn/galactosemia. Retrieved March 19, 2012.

18. American speech language hearing association. Facts on hearing loss in children. Available at: www.asha.org/aud/Facts-about-Pediatric-Hearing-Loss/. Retrieved March 19, 2012.
19. National Newborn Screening and Genetics Resource Center. National newborn screening status report (updated February 15, 2012). Available at: <http://genes-r-us.uthscsa.edu/nbsdisorders.htm>. Retrieved March 19, 2012.
20. Advisory Committee on Heritable Disorders and Genetic Diseases in Newborns and Children, Health Resources Services Administration. Evidence review: severe combined immunodeficiency (SCID), summary. Available at: <http://www.hrsa.gov/advisorycommittees/mchbadvisory/heritabledisorders/nominatecondition/reviews/severeimmunodeficiencyreport.pdf>. Retrieved August 14, 2012.
21. Xu J, Kochanek KD, Murphy SL, Tejada-Vera B. Deaths: final data for 2007. *Natl Vital Stat Rep* 2009;57:1–134.
22. Botkin JR, Clayton EW, Fost NC, Burke W, Murray TH, Baily MA, Ross LF. Newborn screening technology: proceed with caution. *Pediatrics* 2006;117:1793–9.
23. Moyer VA, Calonge N, Teutsch SM, Botkin JR. Expanding newborn screening: process, policy, and priorities. *Hastings Cent Rep* 2008;38:32–9.
24. Waisbren S, Albers S, Amato S, Ampola M, Brewster TG, Demmer L, et al. Effect of expanded newborn screening for biochemical genetic disorders on child outcomes and parental stress. *JAMA* 2003;290:2564–72.
25. Wilfond B, Rothenberg LS. Ethical issues in cystic fibrosis newborn screening: from data to public health policy. *Curr Opin Pulm Med* 2002;8:529–34.
26. Goldenberg AJ, Sharp RR. The ethical hazards and programmatic challenges of genomic newborn screening. *JAMA* 2012; 307:461–2.
27. Rothwell E, Anderson R, Botkin J. Policy issues and stakeholder concerns regarding the storage and use of residual newborn dried blood samples for research. *Policy Polit Nurs Pract* 2010;11:5–12.
28. Lewis MH, Goldenberg A, Anderson R, Rothwell E, Botkin J. State laws regarding the retention and use of residual newborn screening blood samples. *Pediatrics* 2011;127: 703–12.
29. Maternal phenylketonuria. Committee Opinion No. 449. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2009;114:1432–3.
30. Campbell ED, Ross LF. Incorporating newborn screening into prenatal care. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:876–7.
31. The Genetic Alliance. First national newborn screening clearinghouse. Available at: www.geneticalliance.org/pr.nbs.clearinghouse. Retrieved March 19, 2012.