

Cincuenta años de cribado neonatal para enfermedades congénitas en Aragón

A. Baldellou Vázquez, Y. González Irazábal, G. Hernández de Abajo, R. Pérez Delgado, M.^a C. García Jiménez.

Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza.

[Bol Pediatr Arag Rioj Sor, 2020; 50: 22-26]

RESUMEN

El cribado neonatal universal es el paradigma de la medicina preventiva, ya que es capaz de evitar la carga sanitaria, económica y social, que un numeroso grupo de enfermedades congénitas, puede generar en el propio paciente, en sus familiares y en la sociedad. Hace 50 años que Aragón, de un modo pionero en España, inició su desarrollo y en este tiempo ha alcanzado la máxima excelencia en todos los aspectos, con una prevalencia de enfermedades diagnosticadas de 1/765 recién nacidos. Para afrontar los retos de las nuevas tecnologías biomédicas, es necesario planear desde este momento la estrategia a desarrollar durante los próximos 10 años.

PALABRAS CLAVE

Cribado neonatal, enfermedades metabólicas hereditarias, salud pública.

Fifty years of neonatal screening for congenital diseases in Aragon

ABSTRACT

The newborn screening is the paradigm of preventive medicine, as it is able to avoid the health, economic and social burden that a large group of congenital diseases, can generate in the patient itself, in their families and in the society. It's been 50 years since Aragon, in a pioneering way in Spain, began its development and in this time has achieved the highest excellence in all aspects with a prevalence of diagnosed diseases of 1/765 newborns. To meet the challenges that new biomedical technologies pose, it is necessary to plan from now on the strategy to be developed over the next 10 years.

KEYWORDS

Neonatal screening, hereditary metabolic diseases, public health.

EL CRIBADO NEONATAL

El cribado neonatal, conocido popularmente como «prueba del talón», es una medida de salud pública que se practica sistemáticamente en los recién nacidos, mediante el análisis de una pequeña muestra de sangre y en ocasiones de orina, recogidas en un soporte de papel de filtro adecuado, que permite su conservación y fácil transporte.

Su objetivo es la detección precoz, en fase asintomática, de una serie de enfermedades congénitas que liberadas a su evolución natural dan lugar a graves e irreversibles alteraciones físicas o intelectuales; pero en las que mediante la aplicación precoz del tratamiento adecuado es posible mejorar notablemente el pronóstico clínico de

Correspondencia: Antonio Baldellou Vázquez

Paseo María Agustín, n.º 4, casa 2, 10.º; B. 50004 Zaragoza

Teléfono 619 567 994

baldellou@telefonica.net

Recibido: diciembre de 2019. Aceptado: diciembre de 2019.

los niños afectos, o que alcancen un desarrollo físico e intelectual normal.

Desde esta perspectiva, el cribado neonatal es pues el paradigma de la medicina preventiva, ya que es capaz de evitar la carga sanitaria económica y emocional que una enfermedad de este tipo genera en el propio paciente, en sus familiares y en la sociedad. Y todos los programas de cribado para múltiples patologías desarrollados en la actualidad, derivan conceptualmente de él⁽¹⁾.

EVOLUCIÓN HISTÓRICA

Todo empezó en 1963, cuando Robert Guthrie desarrolló una técnica de inhibición enzimática que permitía cuantificar la fenilalanina plasmática en una pequeña muestra de sangre seca en papel de filtro, y por tanto identificar a los niños afectos de hiperfenilalaninemia (PKU) tributarios de una dieta restringida en fenilalanina para evitar el desarrollo de la enfermedad⁽²⁾. En 1970 Dussault incorpora la detección del hipotiroidismo congénito mediante lectura de la T4 y posteriormente de la TSH neonatal por radioinmunoensayo, en la misma muestra en papel de filtro⁽³⁾. A partir de 1990 con la introducción de la técnica de espectrometría de masas en tándem (MS/MS) por Millington se produce un salto cualitativo y cuantitativo porque con una sola muestra de sangre en papel de filtro es posible detectar alrededor de 40 enfermedades mediante cuantificación de aminoácidos y acilcaminas fundamentalmente⁽⁴⁾. A partir de este momento aumenta de un modo imparable el número de enfermedades cribadas y las técnicas utilizadas para ello (pruebas de segundo nivel, secuenciación génica, etc.) de tal modo que en el momento actual, superados los criterios iniciales de Wilson-Jungner, ya es necesario distinguir entre los programas de «cribado neonatal» con efecto resolutivo directo para el recién nacido, y los de «cribado de neonatos» en los que se considera también las ventajas para la familia y la sociedad⁽⁵⁾.

En España, el cribado neonatal se inició en 1968 con un programa piloto puesto en marcha por el profesor F. Mayor Zaragoza, por entonces en la Universidad de Granada, y fue extendiéndose progresivamente a través de distintos equipos de trabajo hasta cubrir toda la geografía y a todos los recién nacidos en España. En 1977 el Real Patronato de Educación Especial acordó el establecimiento del Plan Nacional de Prevención de la Subnormalidad. Tras la publicación del Real Decreto 2176/1978⁽⁶⁾, Posteriormente se disuelve el Plan Nacional de Prevención y el programa de cribado pasa a ser competencia de cada una de las diferentes Comunidades Autónomas⁽⁷⁾.

La creciente complejidad del cribado actual, y los problemas metodológicos y éticos que conlleva, ha hecho que la mayoría de los países trabajen para el diseño de criterios de aplicación universal. En España, el trabajo de expertos, familias y autoridades sanitarias se ha plasmado en múltiples documentos de consenso, entre los que destacan el editado en 2010 por el Real Patronato sobre Discapacidad⁽⁸⁾ y la orden SSI/2065/2014 publicada en el BOE de 31 de octubre de 2014⁽⁹⁾. Con ellos se regula el cribado mínimo común para toda España, a la vez que se actualizan conocimientos y se establecen propuestas de futuro.

EL CRIBADO NEONATAL EN ARAGÓN

En Aragón la práctica del cribado neonatal a toda la población de recién nacidos se inició en 1973 mediante la práctica del test de Guthrie para hiperfenilalaninemias por el doctor M. Tamparillas en la Unidad de Genética del Hospital Miguel Servet y posteriormente se pasó a la cuantificación de fenilalanina mediante fluorimetría en el Servicio de Bioquímica Clínica. En 1982 se inició la detección del hipotiroidismo congénito por determinación de TSH por RIA por la doctora G. Juste del Hospital Lozano Blesa, en un programa desarrollado por el doctor A. Ferrández de la Unidad de Endocrinología del Hospital Miguel Servet⁽¹⁰⁾. En 2003 se añadió al panel el cribado de la hiperplasia suprarrenal congénita y en 2008 el de la fibrosis quística. Desde el año 1998, los doctores Antonio Baldellou y María Isabel Salazar de la Unidad de Enfermedades Metabólicas y del Servicio de Bioquímica Clínica del HUMS respectivamente, estuvieron trabajando en el diseño de un programa de cribado neonatal ampliado que finalmente vio luz en el año 2009, poniéndose en marcha por la doctora Yolanda González, en el Servicio de Bioquímica Clínica del mismo hospital, para todo Aragón, mediante tecnología HPLC-MS/MS. Y finalmente en 2016 se incorpora al programa la detección de hemoglobinopatías congénitas (anemia falciforme) (tabla I).

Tabla I. Secuencia cronológica del cribado neonatal en Aragón.

Año inclusión	Patología
1973	Fenilcetonuria (Phe)
1982	Hipotiroidismo congénito (TSH)
2003	Hiperplasia suprarrenal congénita (17-OHP)
2008	Fibrosis quística (TIR)
09/2009	Cribado ampliado de 26 metabolopatías (MS/MS)
10/2016	Hemoglobinopatías (Cromatografía de hemoglobinas)

Con el fin de unificar criterios, la primera regulación del cribado como actuación sanitaria en toda la Comunidad de Aragón tuvo lugar en 2007 mediante orden del Departamento de Salud y Consumo⁽¹¹⁾. Posteriormente, en Enero de 2011 se dictan las instrucciones para regular el cribado, dentro de la cartera de servicios del Sistema de Salud de Aragón y se procede a designar al Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza como el Centro de Referencia que coordina la doctora I. García Jiménez, para el diagnóstico definitivo, tratamiento y seguimiento de las alteraciones y enfermedades objeto de cribado neonatal de enfermedades congénitas, endocrinológicas y metabólicas⁽¹²⁾.

En la actualidad la metodología –con una cobertura efectiva del 100% de los recién nacidos– es la siguiente^(13,14):

Toma de la muestra de sangre de talón en la Maternidad correspondiente a partir de las 48 horas de vida. A los pretérminos de menos de 33 semanas de gestación, a los recién nacidos que han recibido una transfusión de sangre y a los que han recibido alimentación parenteral total se les repite la toma de muestra a los 15 días de vida. Además, a los pretérminos menores de 36 semanas de gestación y los gemelos monocoriales se repetirá la toma de muestra también a los 15 días de vida para la cuantificación únicamente de TSH.

La sangre se recoge en un cartón PerkinElmer 226, fabricado según la normativa adecuada. La muestra se remite al laboratorio de bioquímica donde es analizada en el espectrómetro de masas que puede cuantificar hasta 44 metabolitos, de los que 26 constituyen el panel de las enfermedades metabólicas, además de la cuantificación de TSH, de 17-hidroxiprogesterona (17OHP), de tripsina inmunorreactiva (TIR) por fluoroinmunoensayo y cromatografía de hemoglobinas.

Con un cribado negativo en todos los resultados se informa directamente de la normalidad a la familia. Ante cualquier resultado positivo en una primera determinación se repite el análisis en la misma muestra original de sangre. Si este también resulta alterado se solicita una segunda muestra de sangre para repetir el estudio. Si se confirma el resultado anómalo, el paciente es remitido a la Unidad de Enfermedades Metabólicas o a la Unidad Clínica de Referencia especializada en esa patología para proceder al diagnóstico preciso, al tratamiento y al seguimiento adecuado. Ello suele exigir la práctica de otro tipo de exámenes complementarios de carácter bioquímico o molecular (pruebas de segundo o tercer nivel), tanto del paciente como de la familia.

Todo el proceso es sometido a los controles de calidad y a los estándares exigidos universalmente, y cumple las recomendaciones éticas del Instituto Carlos III para el desarrollo de estos programas en España⁽¹⁵⁾.

Debe ser destacado, además, que en Aragón los resultados son incorporados al programa internacional «CLIR» (Collaborative Laboratory Integrated Reports) liderado por el doctor P. Rinaldo (Rochester, Minesota) para la evaluación continuada de la metodología del cribado y para la definición precisa del significado predictivo de cualquier alteración encontrada en algún metabolito.

Los resultados obtenidos en los 10 años de cribado neonatal ampliado, son excelentes y objetivamente tan buenos o mejores que los de cualquier centro de cribado nacional o internacional, con una prevalencia global de 1/765 recién nacidos. Por grupos de enfermedades, el hipotiroidismo congénito tiene la más alta prevalencia (1/1.731) seguido de la anemia falciforme (1/2.191) y la fibrosis quística (1/6.319) entre las enfermedades no metabólicas. Entre las metabólicas hereditarias con una prevalencia del grupo de 1/2.528 recién nacidos, las más frecuentes son la hiperfenilalaninemia (1/15.798) y el déficit de AcilCoA de cadena media (1/14.043) (tabla II).

PERSPECTIVAS DE FUTURO

La acelerada evolución de la tecnología sanitaria permitirá en un futuro muy inmediato a una muy precisa caracterización del perfil bioquímico, del metaboloma y de la dotación génica de los recién nacidos, lo cual extenderá las posibilidades de un diagnóstico neonatal a nuevos grupos de patologías mendelianas (por ejemplo, enfermedades lisosomales, peroxisomales, etc.) que por el momento no son objeto de cribado universal. Consecuencia de ello se van a plantear problemas metodológicos y controversias éticas que deberán resolverse mediante un fluido intercambio de opiniones y conocimientos entre las autoridades sanitarias, los familiares de los recién nacidos y los responsables del cribado y diagnóstico y seguimiento de los niños afectados^(16,17).

En todo caso, la norma de conducta a seguir para cualquier actuación sanitaria, pública y universal, como debe ser el cribado neonatal, debe cumplir tres requisitos fundamentales. Equidad, por la que todos los recién nacidos deben tener acceso al mismo programa de cribado neonatal. Eficiencia, que garantice que el resultado de la inclusión de una metodología diagnóstica determinada

Tabla II. Resultados del cribado neonatal ampliado en Aragón.

	RN diagnosticados	Prevalencia
ENFERMEDADES PANEL PRINCIPAL		
Hipotiroidismo congénito	73	1.731
Hiperplasia suprarrenal congénita	9	14.043
Fibrosis quística	20	6.319
Enfermedad de células falciformes	13	2.191
Trastornos metabolismo de los AA		
Hiperfenilalaninemia (HPE)	8	15.798
Fenilcetonuria (PKU)	2	63.193
Enfermedad Jarabe de Arce (MSUD)	0	
Tirosinemia tipo I (TYR I)	1	126.386
Citrulinemia tipo I (CIT I)	1	126.386
Homocistinurias: clásica (CBS) y defectos de remetilación	1	126.386
Trastornos metabolismo de los ácidos orgánicos		
Aciduria glutámica tipo I (GAI)	0	
Acidemia isovalérica (IVA)	1	126.386
Acidemias metilmalónicas (Mutasa: MUT, CblA, CblB)	0	
Acidemias metilmalónicas con HCy (CblC, CblD)	2	126.386
Deficiencia de 3-Hidroxi-3-metilglutaril-CoA liasa (HMG)	0	
Deficiencia de β -cetotilasa (BKT)	0	
Acidemia propiónica (PA)	1	126.386
Trastornos metabolismo ácidos grasos		
MCAD (deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media)	9	14.043
VLCAD (deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga)	0	
LCHAD (deficiencia de 3-OH-acil-CoA deshidrogenasa de cadena larga)	0	
TFP (deficiencia de proteína trifuncional mitocondrial)	0	
CPT-1 (deficiencia de carnitina palmitoiltransferasa 1)	2	63.193
CPT-2 (deficiencia de carnitina palmitoiltransferasa 2)	0	
CACT (deficiencia de carnitina-acilcarnitina translocasa)	0	
MADD (deficiencia múltiple de acil-CoA deshidrogenasas)	0	
CUD (deficiencia en la captación celular de la carnitina) //		
CTD (Def transportador carnitina)	0	
ENFERMEDADES PANEL SECUNDARIO		
Deficiencia Isobutiril CoA deshidrogenasa (IBD)	2	63.193
Deficiencia 3-Metil-Crotonil CoA Carboxilasa (MCC)	5	25.277
Deficiencia acil-CoA deshidrogenasa de cadena corta (SCAD)	13	9.722
Deficiencia Metionina adenosil transferasa (MAT)	4	31.597
TOTALES CASOS DIAGNOSTICADOS	167	
RN cribados: entre 09/2009 y 31/12/2018: 126.386		
RN cribados para enfermedad de células falciformes entre 10/2016 a 31/12/2018: 28488		

debe ser lo suficientemente significativo –por sí mismo o comparado con otros– para justificar el coste de su utilización. Empatía, que es la identificación mental y afectiva de un sujeto con el estado de ánimo de otro, y que puede

decidir por encima de otras consideraciones la inclusión de una metodología nueva en el «cribado de los recién nacidos» para obtener, si no su curación, una notable mejora de su calidad de vida.

CONCLUSIONES

La Comunidad de Aragón ha sido pionera en el desarrollo de un programa de cribado neonatal, que tras cinco décadas de funcionamiento ha alcanzado la excelencia en equidad, eficiencia y empatía con la población a su cuidado. Puede afirmarse que ha sido una obra bien hecha. Con el fin de mantener sus objetivos y de cara al reto que van a suponer las futuras tecnologías biomédicas, es necesario planificar desde este momento la estrategia a desarrollar para los próximos diez años, teniendo en cuenta la carga personal, familiar y social a la que deberá hacer frente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cocho de Juan JA, Castiñeiras DE, Bóveda Fontán MD, Colón Mejeras C, Fernández-Marmiesse A, et al. Cribado neonatal de los errores congénitos del metabolismo. En: Sanjurjo P, Baldellou A, eds. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias, 4.ª ed. Madrid: Ergon, 2014; 45-68.
2. Guthrie R, Susi A. A simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large populations of newborn infants. *Pediatrics*. 1963; 32: 338-343.
3. Dussault JH, Laberge C. Thyroxine (T4) determination in dried blood by radioimmunoassay: a screening method for neonatal hypothyroidism. *Union Med Can*. 1973; 102: 2062-2064.
4. Millington DS, Kodo N, Norwood DL, Roe CR. Tandem mass spectrometry: A new method for acylcarnitine profiling with potential for neonatal screening for inborn errors of metabolism. *J Inher Metab Dis*. 1990; 13: 321-324.
5. Castiñeras DE, Couce ML, Marin JL, González-Lamuño D y Rocha H. Situación actual del cribado neonatal de enfermedades metabólicas en España y en el mundo. *An Pediatr (Barc)*. 2019; 91: 128.e1-128.e14
6. Ministerio de Sanidad y Seguridad Social. Real Decreto 2176/1978. BOE núm. 222, de 16 de septiembre de 1978. p. 21696-21697.
7. Ministerio de Sanidad y Consumo. Informe sobre la situación de los programas de cribado neonatal en España. Propuestas de actuación. Madrid: Ministerio de Sanidad; 2006.
8. Real Patronato sobre discapacidad. Ministerio de Sanidad y Política Social Programas de cribado neonatal en España: Actualización y propuestas de futuro. Documento de consenso, Madrid, 2010.
9. BOE. Orden SSI/2065/2014, de 31 de octubre, por la que se modifican los anexos I, II y III del Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, por el que se establece la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud el procedimiento para su actualización. <https://www.boe.es/eli/es/o/2014/10/31/ssi2065>
10. Mayayo E, Puga B, Labarta JI, Ferrández A. Hipotiroidismo congénito. En: Sanjurjo P, Baldellou A (eds.). Diagnóstico y tratamiento de enfermedades hereditarias, 3.ª ed. Madrid: Ergon; 2009. p. 1221-1240.
11. Secretaría General Técnica. Orden de 13 de julio de 2007 del Departamento de Salud y Consumo por la que se regula el cribado neonatal en la Comunidad Autónoma de Aragón. In BOA, ed 89; 2007.
12. Departamento de Salud y Consumo. Instrucciones por las que se regula el Cribado Neonatal en la cartera de Servicios del Sistema de Salud de Aragón y la designación de servicios de referencia para el diagnóstico definitivo, tratamiento y seguimiento de las enfermedades objeto del cribado. Gobierno de Aragón 2011: 1-5.
13. García Jiménez MC, Monge Galindo L, Roncalés Samanes P. Cribado neonatal metabólico ampliado. *Bol Pediatr Arag Rioj Sor*; 2015; 45: 47-54.
14. Roncalés Samanes P. Implantación de un programa de cribado metabólico expandido en Aragón: nuestra experiencia tras cinco años. Tesis doctoral. Departamento de Pediatría. Universidad de Zaragoza, 2016.
15. Comité de ética del Instituto de Investigación de enfermedades raras. Recomendaciones acerca de los aspectos éticos de los programas de cribados d población para enfermedades raras. *Gac Sanit* 2006; 20 (supl 3): 27-32.
16. Mussap M, Zaffanello M, Fanos V. Metabolomics: a challenge for detecting and monitoring inborn errors of metabolism. *Ann Transl Med* 2018; 6(17): 338. doi: 110.21037/atm.2018.09.18.
17. Evans JP, Berg JS, Olshan AF, Magnuson T, and Rimer BK. We screen newborns, don't we?: realizing the promise of public health genomics. *Genetics in medicine*. doi: 10.1038/gim.2013.111.