

ORIGINAL BREVE

Recibido: 15 de septiembre de 2020

Aceptado: 11 de noviembre de 2020

Publicado: 16 de diciembre de 2020

RESULTADOS DEL CRIBADO NEONATAL DE ANDALUCÍA OCCIDENTAL TRAS UNA DÉCADA DE EXPERIENCIA

Carmen Delgado-Pecellín (1), Ana Isabel Álvarez Ríos (1), María del Amor Bueno Delgado (2), Margarita María Jiménez Jambriña (3), María Esther Quintana Gallego (4), Pedro Ruiz Salas (5), Irene Marcos Luque (6), Enrique Melguizo Madrid (1) e Isabel Delgado-Pecellín (4)

(1) Unidad de Metabolopatías. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. España.

(2) Unidad de Nutrición Infantil. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. España.

(3) UGC de Hematología. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. España.

(4) Unidad de Fibrosis Quística. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. España. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Respiratorias (CIBERES). Instituto Carlos III. Madrid. España.

(5) Centro de Diagnóstico de Enfermedades Moleculares. Universidad Autónoma. Madrid. España.

(6) Departamento de Medicina Materno-Fetal, Genética y Reproducción. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. España. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER). Instituto Carlos III. Madrid. España.

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de interés.

RESUMEN

Fundamentos: La principal justificación del trabajo fue describir nuestra experiencia en cribado neonatal y definir la prevalencia de cada una de las enfermedades incluidas en el programa de cribado neonatal de Andalucía, entre las que se encuentran el hipotiroidismo congénito, cribado ampliado expandido (aminoacidopatías, defectos de la beta-oxidación mitocondrial y acidurias orgánicas), fibrosis quística y enfermedad de células falciformes.

Métodos: El estudio se realizó en la Unidad del Laboratorio de Metabolopatías del Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla con muestras de recién nacidos de Andalucía Occidental (Cádiz, Córdoba, Huelva y Sevilla) y la ciudad autónoma de Ceuta. Para descartar hipotiroidismo congénito y cribado ampliado expandido se estudiaron un total de 435.141 recién nacidos, con fecha de inicio el 1 de abril de 2009. El cribado de fibrosis quística comenzó el 1 de mayo de 2011, siendo estudiados un total de 378.306 recién nacidos. Por último, el 26 de noviembre de 2018 se incorporó el cribado de anemia de células falciformes, que comprendió un total de 55.576 recién nacidos. La fecha fin de estudio fue el 31 de diciembre de 2019 para todas las patologías descritas anteriormente. El análisis estadístico se realizó usando el software IBM SPSS (versión 22, SPSS INC., EEUU).

Resultados: El estudio reveló una prevalencia de 1:1.565 recién nacidos para hipotiroidismo congénito, 1:1.532 para cribado ampliado expandido, 1:6.878 para fibrosis quística y 1:11.115 recién nacidos para enfermedad de células falciformes.

Conclusiones: El programa de cribado neonatal permite que se beneficien gran número de recién nacidos en la detección precoz de determinadas enfermedades congénitas graves y, con ello, mejora la morbimortalidad de aquellos que las padecen.

Palabras clave: Cribado neonatal, Hipotiroidismo congénito, Hormona estimulante del tiroides, Espectrometría de masas en tándem, Aminoacidopatías, Acidurias orgánicas, Defectos de la beta-oxidación de ácidos grasos, Fibrosis quística, Tripsina inmunorreactiva, Enfermedad de células falciformes.

ABSTRACT

Results of the neonatal screening on Western Andalusia after a decade of experience

Background: The main justification of this study was to describe our experience in neonatal screening and to define the prevalence of the diseases included in the neonatal screening program in Andalusia, among which are congenital hypothyroidism, expanded screening (aminoacidopathies, mitochondrial beta-oxidation defects and organic acidurias), cystic fibrosis, and screening for sickle cell anemia.

Methods: The study was carried out in the Metabolopathies Unit of the Virgen del Rocío Hospital in Seville with samples of newborns from Western Andalusia (Cádiz, Córdoba, Huelva and Seville) and autonomous city of Ceuta. A total of 435,141 newborns were studied (from the period from April 1st 2009 to December 31st 2019) to rule out congenital hypothyroidism and expanded screening; 378,306 for cystic fibrosis from May 1st 2011 to the same date described above. Finally, sickle cell anemia screening was included, which comprised a total of 55,576 newborns from November 26th, 2018 to the same period as the previous ones. Statistical analysis was performed using IBM SPSS software (version 22, SPSS INC., USA).

Results: The study revealed a prevalence of 1:1565 newborns for congenital hypothyroidism, 1:1532 newborns for extended screening, 1:6.878 newborns for cystic fibrosis, and a 1:11.115 newborns for sickle cell disease.

Conclusions: The neonatal screening program allows a large number of newborns to benefit from the early detection of certain serious congenital diseases. This aim improves the morbidity and mortality of those who suffer from them.

Key words: Neonatal Screening, Congenital hypothyroidism, Thyroid-stimulating hormone, Tandem mass spectrometry, Aminoacidopathies, Organic acidurias, Defects in beta oxidation mitochondrial, Cystic fibrosis, Immunoreactive trypsinogen, Sickle cell disease.

Correspondencia:

Carmen Delgado Pecellín

Unidad de Metabolopatías

Edificio de Laboratorio. 3ª Planta

Hospital Universitario Virgen del Rocío

Avda. Manuel Siurot, s/n

41013 Sevilla, España

carmen.delgado.sspa@juntadeandalucia.es

Cita sugerida: Delgado-Pecellín C, Álvarez Ríos AI, Bueno Delgado MA, Jiménez Jambriña MM, Quintana Gallego ME, Ruiz Salas P, Marcos Luque I, Melguizo Madrid E, Delgado-Pecellín I. Resultados del cribado neonatal de Andalucía Occidental tras una década de experiencia. Rev Esp Salud Pública. 2020; 94: 16 de diciembre e202012174.

INTRODUCCIÓN

Los programas de cribado neonatal (PCN) tienen como objetivo la detección de enfermedades congénitas antes de la aparición de los síntomas, siendo claves para prevenir los daños asociados a las enfermedades que éstos engloban. Están incluidos dentro de la actividad de Salud Pública que se ofrece, activa y sistemáticamente, a todos los recién nacidos (RN), con independencia de su nacimiento en un centro público o privado. Tiene importantes implicaciones éticas y sociales debido a la conveniencia de garantizar el acceso en condiciones de equidad. Se ha demostrado el beneficio de la detección temprana para el recién nacido a través de una prueba sencilla, económica y eficaz⁽¹⁾.

El Ministerio de Sanidad estableció un mínimo de enfermedades que debían ser incluidas en todos los programas de cribado neonatal en España (*Orden SSI/2065/2014*). La cartera común básica englobaba hipotiroidismo congénito (HC) (OMIM#274400), fenilcetonuria (PKU) (OMIM#261600), fibrosis quística (FQ) (OMIM#219700), deficiencia de acil-coenzima A deshidrogenasa de cadena media (MCADD) (OMIM#201450), deficiencia de 3-hidroxi-acil-coenzima A deshidrogenasa de cadena larga (LCHADD) (OMIM#609016), acidemia glutárica tipo I (AG I) (OMIM#231670) y enfermedad de células falciformes (*sickle cell disease* [SCD]) (OMIM#603903). A pesar del avance que supone haber establecido esta normativa siguen existiendo diferencias entre unas comunidades autónomas y otras, al quedar sólo acordadas un número mínimo de patologías, por lo que no todos los RN en España acceden a las mismas condiciones de cribado.

El *Programa de Cribado Neonatal de Enfermedades Endocrino-Metabólicas de Andalucía*⁽²⁾ tuvo su origen en 1978 con el despistaje de PKU y HC mediante la prueba del talón. El 1 de abril de 2009 se inició el cribado

expandido en Andalucía Occidental, con el que es posible actualmente la detección de hasta 33 enfermedades metabólicas diferentes con la misma muestra, teniendo en cuenta que en todo sistema de cribado pueden darse formas de enfermedad no detectables. Así mismo, a mediados de 2011 se incluyó la detección de FQ y culminó con la incorporación del cribado de SCD en noviembre de 2018.

El estudio que presentamos permitió establecer la prevalencia de cada grupo de enfermedades incluidas, así como compartir la experiencia acumulada tras una década de trabajo.

SUJETOS Y MÉTODOS

Diseño del estudio. El estudio fue descriptivo, longitudinal y retrospectivo. Se basó en el análisis de casos diagnosticados mediante el PCN de Andalucía.

Se revisaron los resultados obtenidos en la Unidad de Metabolopatías desde el 1 de abril de 2009 hasta el 31 de diciembre de 2019. Las muestras de sangre seca en papel (*dried blood spot* [DBS]) de filtro Scheicher y Schuell 903 fueron obtenidas a las 48-72 horas de nacer.

Métodos analíticos, algoritmos utilizados y confirmación diagnóstica. La detección de HC se basó en la determinación de hormona estimulante del tiroides (TSH) mediante la técnica de inmunofluorescencia a tiempo retardado (DELFLIA® / PerkinElmer®). Se analizaron un total de 435.141 RN durante el período citado anteriormente. El punto de corte de normalidad de TSH se fue modificando a lo largo de los años. Actualmente, los valores inferiores a 7,5 μ UI/mL se consideran normales. En aquellos casos cuyo valor era superior a 15 mUI/L se clasificaron como caso positivo y se remitieron a la Unidad de Endocrinología. Cuando el valor de TSH obtenido estuvo comprendido entre 7,5 y 15 μ UI/mL se solicitó nueva muestra de

DBS. Si esta 2ª muestra era superior a 7,5 μ UI/mL se derivaba a la Unidad de Seguimiento. El diagnóstico fue establecido mediante analítica en sangre venosa (TSH y T4 libre), así como con pruebas de imagen (ecografía y gammagrafía tiroidea), siendo de gran utilidad para filiar la causa del HC.

El cribado ampliado expandido se realizó mediante espectrometría de tándem en masas (MS/MS), durante el período de tiempo expuesto anteriormente. Se analizaron butilésteres en dos espectrómetros de masas: API 3200 y API 4000 (Applied Biosystems®) mediante el modo de pérdida de fragmentos neutros (m/z 102) para aminoácidos y el modo ión precursor (m/z 85.1) para acilcarnitinas. Se utilizó el kit MassChrom® *Amino Acids and Acylcarnitines from Dried Blood* LC-MS/MS (Chromsystems®). Si los resultados del estudio de acilcarnitinas y aminoácidos estaban dentro del rango control se informaban como no alteración. Si, por el contrario, se encontraban fuera del punto de corte establecido, se repetían de nuevo con la misma muestra, y si el valor obtenido estaba alterado se solicitaba una segunda muestra, siendo derivado el caso a la Unidad de Nutrición si persistía alteración para confirmar patología sospechada. En dicho caso, en el Centro de Diagnóstico de Enfermedades Moleculares (CEDEM) de la Universidad Autónoma de Madrid se realizaron determinaciones de acilcarnitinas en suero/plasma en AB Sciex® 2000Qtrap, así como ácidos orgánicos en orina en el analizador Agilent® 6890/5973 GC/MS.

La determinación de tripsina inmunorreactiva (TIR) se estudió desde el período comprendido entre el 1 de mayo de 2011 hasta el 31 de diciembre de 2019, con un total de 378.306 RN. Se utilizó la misma técnica y analizador descritos en el HC. La estrategia utilizada fue TIR1/TIR2/test de sudor. El punto de corte de la

primera muestra para TIR1 se estableció en 61 ng/mL. Si era superior, se extraía nueva muestra a los veinticinco días del nacimiento, cuyo punto de corte fue 40 ng/mL. En caso de ser superior, se derivó a la consulta de FQ, donde se realizó el test de sudor y, si éste fue positivo o dudoso, se confirmó mediante estudio genético con kit de cincuenta mutaciones Elucigene®CF-EU2v1 (Elucigene Diagnostics) y/o secuenciación del gen CFTR responsable de la FQ.

La detección de SCD se efectuó mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) con analizador Variant-BioRad®, capaz de detectar hemoglobina (Hb) de tipo F, A, S, C, D y E. Los resultados positivos se repitieron para confirmación en la misma muestra de DBS que, al ser reconfirmados, conllevaron a la derivación del paciente a la Unidad Clínica de Hematología de referencia, donde se obtuvieron muestras de sangre para proceder a realizar electroforesis capilar en analizador de Sebia®.

Criterios de exclusión de muestras. Las muestras que no superaron los criterios mínimos de calidad (cantidad insuficiente de DBS, muestras sobresaturadas, diluidas o artefactadas) fueron excluidas, lo cual provocó la solicitud de una nueva muestra. El resultado de TIR de las muestras extraídas en recién nacidos con más de un mes de vida no fue valorable por estar fuera de protocolo, siendo citados en la Unidad Clínica de FQ para realización de test de sudor.

Análisis estadístico. El análisis estadístico se realizó usando el software IBM SPSS (versión 22, SPSS INC., EEUU).

RESULTADOS

Durante el período de estudio se analizaron 435.141 neonatos y se detectaron 278 pacientes con HC primario, por lo que la prevalencia obtenida fue de 1:1.565 RN.

En cuanto al cribado ampliado expandido se identificaron 284 pacientes con diferentes enfermedades metabólicas (prevalencia de 1:1.526 RN). Del global de pacientes con cribado positivo, la enfermedad con mayor porcentaje de afectos fue el déficit de 3-metilcrotonilcarboxilasa (3MCC) (OMIM#210200) con el 14,1% de casos, seguida de hiperfenilalaninemia (HPHE) (13,4%) y PKU (13%).

En la **tabla 1** se describen los resultados por subgrupos. Dentro de las aminoacidopatías, la mayoría fueron HPHE (29,7%) seguidas de PKU (28,9%). En cuanto a los defectos de la beta-oxidación de ácidos grasos, un 57,7% fueron MCADD y un 15,4% déficit de acil-CoA deshidrogenasa de cadena corta (SCAD) (OMIM#201470). Dentro de las acidemias/acidurias orgánicas, la mayoría fueron 3MCC (38,5%), seguidas de aciduria metilmalónica (MMA) (OMIM# 251100) (12,5%).

El programa de cribado detectó secundariamente un total de 17 portadores, de los cuales cinco (29,4%) fueron MCC y tres hipermetioninemia (OMIM#614300) (17,6%), no siendo objetivo del mismo. Se reportó un falso negativo (FN) de acidemia metilmalónica con homocistinuria Cbl C (OMIM#609831), con valor de propionilcarnitina de 2,8 μM (*cut off* en <3,99

μM) y confirmada genéticamente (c.271dupA; p.R91fs).

En el *screening* de FQ se cribaron 378.306 RN, de los cuales se detectaron 55 verdaderos positivos (VP) y 12 FN (datos mostrados en **tabla 2**), por lo que la prevalencia obtenida fue de 1:6.878 RN. Entre los VP destacan los casos 46 y 65, que fueron clasificados como cribado positivo para FQ con diagnóstico no concluyente (*cystic fibrosis screen positive inconclusive diagnosis* [CFSPID]). Fueron RN con cribado positivo, test de sudor negativo (cloro <30 mmol/L) y dos mutaciones en el gen CFTR, al menos una de ellas de significado incierto; o un test de sudor con valores de cloro intermedio (30-59 mmol/L) o una/ninguna mutación CF-*causing*. Dentro de los FN, los casos 20 y 39 fueron pacientes que presentaron íleo meconial (IM), no notificados a la Unidad de Metabolopatías, con TIR1 de 41 y 52,9 ng/mL, respectivamente.

En el cribado de SCD se analizaron 55.576 RN. Un total de ocho de ellos padecían enfermedad grave (homocigotos o dobles heterocigotos), uno talasemia⁺ y el resto eran portadores (179). En la **tabla 3** se reflejan los patrones de hemoglobina encontrados. No se detectaron FP y actualmente no hay evidencia de ningún FN.

Tabla 1
Casos positivos de enfermedades incluidas en Estudio Ampliado
en recién nacidos de Andalucía Occidental.

Enfermedades		Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
AMINOACIDOPATÍAS	Hiperfenilalaninemia (H-PHE)	38	29,7
	Fenilcetonuria (PKU)	37	28,9
	Tirosinemia transitoria	14	10,9
	Hipermetioninemia (MET)	10	7,8
	Citrulinemia tipo I (CIT I)	7	5,5
	Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce (MSUD)	7	5,5
	Otras aminoacidopatías	5	3,9
	Argininemia (ARG)	4	3,1
	Tirosinemia tipo III (TYR III)	2	1,6
	Citrulinemia tipo II (CIT II)	1	0,8
	Déficit de cofactor BH4 (BIOPT)	1	0,8
	Homocistinurias (HCY)	1	0,8
	Tirosinemia tipo II (TYR II)	1	0,8
	Total	128	45,1
DEFECTOS DE LA BETA-OXIDACIÓN DE LOS ÁCIDOS GRASOS	Deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media (MCADD)	30	57,7
	Deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena corta (SCAD)	8	15,4
	Deficiencia de carnitina palmitoiltransferasa I (CPT IA)	5	9,6
	Deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga (VLCAD)	4	7,7
	Defecto del transporte de la carnitina (CUD)	3	5,8
	Deficiencia de carnitina palmitoiltransferasa II (CPT II)	1	1,9
	Deficiencia múltiple de acil-CoA deshidrogenasa (MAD)	1	1,9
	Total	52	18,3
ACIDEMIAS ORGÁNICAS	Metilcrotonilglicinuria (3MCC)	40	38,5
	Acidemia Metilmalonica (MMA)	13	12,5
	Aciduria Glutarica tipo I (GA I)	12	11,5
	Deficiencia materna de vitamina B12 (MAT B12 DEF)	10	9,6
	Acidemia Propionica (PA)	7	6,7
	Metilcrotonilglicinuria materna (3MCC)	6	5,8
	Déficit de isobutirilCoA DH	5	4,8
	2-metilbutirilglicinuria (2MBG)	2	1,9
	Acidemia forminoglutámica	2	1,9
	Acidemia Isovalerica (IVA)	2	1,9
	Aciduria 3-metilglutaconica tipo I (3MGA)	2	1,9
	Otros defectos del metabolismo de la vitamina B12 (B12 DEF)	2	1,9
	Otras acidurias/acidemias orgánicas	1	1,0
Total	104	36,6	
TOTAL	284	100	

Tabla 2
Diagnósticos de Fibrosis Quística en recién nacidos de Andalucía Occidental.

PACIENTE	1º TIR (ng/mL)	2º TIR (ng/mL)	1º Conductividad sudor (mmol/L)	1º Cloro sudor (mmol/L)	MUTACIÓN 1	MUTACIÓN 2	-
1	263,0	300,0	MI	MI	F508del	1717-1G>A	VP
2	161,0	254,0	MI	MI	F508del	1717-1G>A	VP
3	140,0	178,0	MI	MI	F508del	S549R(T>G)	VP
4	147,0	211,0	MI	MI	F508del	c.1585-8G>A	VP
5	103,0	NR	120,0	93,7	F508del	G542X	VP
6	63,6	NR	119,0	106,1	N1303K	R334W	VP
7	58,4	NR	113,0	101,8	N1303K	R334W	VP
8	75,6	63,0	99,0	76,0	F508del	2789+5G>A	VP
9	39,3	NP	98,0	72,5	F508del	2789+5G>A	FN
10	133,0	113,0	56,8	122,0	R334W	S549R(T>G)	VP
11	85,6	115,0	102,0	68,5	F508del	2183AA>G	VP
12	177,0	113,0	E	E	F508del	R334W	VP
13	148,0	175,0	112,0	MI	F508del	G542X	VP
14	93,7	233,0	100,0	77,1	F508del	F508del	VP
15	58,4	52,4	102,0	81,8	F508del	R334W	VP
16	212,0	165,0	101,0	83,9	F508del	S1196X	VP
17	230,0	496,0	109,0	MI	F508del	F508del	VP
18	90,7	45,7	95,0	MI	CFTR50kdel	2789+5G>A	VP
19	176,0	70,3	117,0	84,6	G542X	3120+1G>A	VP
20	41,0	NR	112,0	74,0	F508del	I507del	FN
21	105,0	70,9	59,0	32,0	R347H	1811+1.6kbA>G	VP
22	94,9	62,1	54,0	30,8	F508del	3849+10KbC>T	VP
23	132,0	210,0	105,0	79,4	F508del	F508del	VP
24	120,0	448,0	112,0	94,7	F508del	1811+1.6kbA>G	VP
25	132,0	422,0	87,0	MI	F508del	F508del	VP
26	239,0	287,0	118,0	103,0	F508del	F508del	VP
27	151,0	179,0	116,0	106,4	R1066C	N1303K	VP
28	169,0	169,0	100,0	91,1	F508del	F508del	VP
29	110,0	109,0	109,0	113,0	F508del	3120+1G>A	VP
30	122,0	82,9	105,0	MI	1819-1G>A	G542X	VP
31	174,0	289,0	110,0	89,7	R553X	F508del	VP
32	186,0	158,0	97,0	MI	F508del	F508del	VP
33	127,0	55,8	62,0	15,0	F508del	L206W	VP
34	180,0	149,0	105,0	MI	621+1G>T	1811+1.6 kbA>G	VP
35	148,0	70,2	100,0	91,2	A457P	R1066C	VP
36	76,5	59,7	44,0	31,0	F1052V	D1152H	VP
37	74,7	55,3	69,0	54,7	R166C	L206W	VP

Tabla 2 (continuación)
Diagnósticos de Fibrosis Quística en recién nacidos de Andalucía Occidental.

PACIENTE	1º TIR (ng/mL)	2º TIR (ng/mL)	1º Conductividad sudor (mmol/L)	1º Cloro sudor (mmol/L)	MUTACIÓN 1	MUTACIÓN 2	-
38	71,1	45,6	NRH	29,3	F508del	D1152H	VP
39	52,9	NP	113,7	120,0	F508del	F508del	FN
40	56,6	NP	59,9	61,6	F508del	L206W	FN
41	MI	32,3	71,0	69,9	F508del	L159S	FN
42	116,0	109,0	104,0	96,3	F508del	R1158X	VP
43	110,0	117,0	130,0	114,0	F508del	F508del	VP
44	136,0	48,0	49,0	32,5	L206W	F508del	VP
45	222,0	271,0	109,0	101,3	F508del	F508del	VP
46	99,5	49,1	50,0	30,2	F508del	c.[1210-12T[5]; 1210-34TG[13]]; [1210-12T[9]]	VP
47	125,0	23,0	79,0	63,8	F508del	[(1584+1_1585-1) (2490+1_2491-1) dup]	FN
48	75,1	44,2	92,0	68,8	G549R	3272-26A>G	VP
49	63,2	32,6	95,0	70,0	F508del	L206W	FN
50	78,4	40,6	47,0	28,0	c.[350G>A; 1210-12T[7]]	N1303K	FN
51	49,6	NP	107,0	67,7	F508del	L206W	FN
52	164,0	174,0	111,0	87,2	F508del	F508del	VP
53	260,0	134,0	104,0	90,3	F508del	R709X	VP
54	102,0	101,0	117,0	98,0	F508del	R1162X	VP
55	174,0	230,0	116,0	103,0	F508del	F508del	VP
56	131,0	70,2	99,0	30,0	F508del	2184delA	VP
57	88,9	120,0	MI	MI	F508del	[1853_1863del]	VP
58	218,0	133,0	103,0	79,0	F508del	Q1281X	VP
59	16,7	NP	64,0	40,0	F508del	c.-165G>A	FN
60	106,0	112,0	38,0	23,0	V232D	5T/9T	VP
61	302,0	NR	94,0	71,0	F508del	R1066C	VP
62	55,1	NP	80,0	67,0	L206W	G542X	FN
63	80,0	78,4	87,0	70,0	F508del	V232D	VP
64	52,4	NP	98,0	73,0	p.F508del	V232D	VP
65	108,0	87,5	31,0	15,7	R117H	c.1210-12T[5] y c.1210-12T[7]	VP
66	212,0	141,0	NR	NR	F508del	R1158X	VP
67	116,0	195,0	NRH	87,0	F508del	F508del	VP

MI: Muestra insuficiente; VP: Verdadero positivo; FN: Falso negativo; NR: No realizado; E: Exitus; NP: No procede; NRH: No reportado en historia clínica

Tabla 3
Prevalencia de variantes de hemoglobina en recién nacidos de Andalucía Occidental.

Fenotipo de hemoglobina por HPLC en neonato	Compatible con	Nº Pacientes	Prevalencia
FS	Anemia falciforme homocigota	5	1:11.115
FSC	Anemia falciforme SC	1	1:55.576
FSD	Falciforme SD	2	1:27.788
FSA	Anemia falciforme/ β talasemia ⁺	1	1:55.576
FAS	Rasgo falciforme	128	1:434
FAC	Portador Hb C	40	1:389
FAD	Portador Hb D	6	1:9.263
FAE	Portador Hb E	5	1:11.115

DISCUSIÓN

Nuestro estudio presenta los resultados del programa del cribado en Andalucía Occidental.

La prevalencia obtenida de HC primario es similar a la de otras comunidades⁽³⁾. En nuestro estudio existe la limitación de no haber sido posible clasificar a los pacientes, debido a la ausencia de un *feedback* entre endocrinólogos y bioquímicos que permita a los tres años de edad filiar pacientes como hipotiroidismo congénito o transitorio.

En cuanto al cribado neonatal expandido observamos que la prevalencia en Andalucía Occidental es mayor que la detectada en otras comunidades de nuestro país y en países de latitud similar como Italia⁽⁴⁾ o Portugal⁽⁵⁾, y siendo muy superior a la apreciada en otros países como México⁽⁶⁾ o China⁽⁷⁾.

Si consideramos de forma global todas las patologías analizadas en nuestro estudio observamos que el resultado obtenido guarda correlación con la incidencia definida por el Proyecto Colaborativo *Región 4 Genetics*, programa utilizado a nivel mundial para mejorar

la calidad de los laboratorios de cribado neonatal. Éste tiene entre sus objetivos el definir un índice de detección mediante MS/MS inferior a 1:3.000 nacimientos. Todos los resultados orientan a que, independientemente de la prevalencia individual de los ECM, la incidencia global cuando consideramos todas las enfermedades diagnosticadas es alta. Resaltar que si escaláramos nuestros resultados a toda la población neonatal española, deberíamos haber diagnosticado un número muy superior al año, más de 400 nuevos diagnósticos anualmente, resultados que guardan relación con la incidencia teórica anual española estimada por el grupo de Galicia (1:702 recién nacidos vivos)⁽⁸⁾, indicándonos este dato que el diagnóstico precoz de los errores congénitos del metabolismo (ECM) en España es inferior al esperado. Esto puede deberse a que el cribado neonatal ampliado no está implantado con el mismo número de ECM a diagnosticar en todo el territorio nacional, impidiéndose conocer los beneficios reales del cribado neonatal.

Hemos detectado que, al igual que en otras comunidades autónomas u otros países, la enfermedad metabólica hereditaria más frecuente es la hiperfenilalaninemia, trastorno del

metabolismo considerado leve por algunos grupos científicos debido a no precisar tratamiento dietético ni farmacológico. Sin embargo, en nuestro centro se ha decidido incluir este ECM en el cribado neonatal y realizar seguimiento periódico, incluso en edad adulta, a todas las mujeres con HFA, por el riesgo elevado de síndrome de fenilcetonuria materna (con graves consecuencias para el feto) de no ser consciente la madre de presentar este trastorno del metabolismo, asegurando de este modo un asesoramiento genético preconcepcional y reproductivo adecuado. Por otro lado, ha de tenerse en cuenta que algunos déficits del metabolismo de la tetrahidrobiopterina, también conocidos clásicamente como fenilcetonuria maligna, pueden debutar con niveles ligeramente elevados de fenilalanina, aparentando ser una HFA⁽⁹⁾. Todo esto nos llevó a realizar un diagnóstico y tratamiento de las HFA como del resto de ECM.

En contraposición a otros estudios nacionales que refieren la AMM como la acidemia orgánica más frecuente⁽¹⁰⁾, se puede decir que en este trabajo la más prevalente ha sido la 3MCC. La inclusión de ella en el PCN permite conocer mejor la historia natural de esta patología, pues hasta el momento los escasos casos conocidos se habían asociado a trastornos del espectro autista⁽¹¹⁾, y la experiencia acumulada en estos años muestra en todos ellos control neurológico adecuado sin necesidad de un tratamiento restringido en proteínas.

En cuanto a los trastornos de la beta-oxidación mitocondrial de ácidos grasos se aprecia una incidencia muy superior a la detectada con anterioridad, disminuyendo radicalmente el número de cuadros de muerte súbita asociados a este trastorno del metabolismo, ya que los casos detectados anteriormente fueron consecuencia del estudio familiar de casos que habían fallecido súbitamente. Desde que se incluyeron en el cribado neonatal, sin embargo, sólo hubo un caso de muerte súbita

de un paciente ceutí cuyo progenitor rechazó recibir asistencia en nuestro centro.

Mediante este estudio conocemos que la prevalencia de la FQ en Andalucía Occidental y la Ciudad Autónoma de Ceuta es de 1:6.878 RN. La prevalencia global en España es de 1:4.807⁽¹²⁾, aunque con variaciones entre las diferentes comunidades⁽¹³⁾. Prevemos que con la implantación del PCN de FQ y el consiguiente consejo genético disminuirá la incidencia de la enfermedad, tal y como ha ocurrido en otras regiones⁽¹⁴⁾.

El cribado de FQ permite realizar un diagnóstico precoz del paciente con FQ, aportando grandes beneficios^(12,15,16), entre los que destacan la mejora del estado nutricional, la curva de crecimiento, el desarrollo cognitivo y la función pulmonar del lactante, así como disminuyen las colonizaciones crónicas, las exacerbaciones, la necesidad de ciclos de antibióticos y las hospitalizaciones^(16,17). La literatura indica que los pacientes con FQ diagnosticados dentro de los dos primeros meses de vida es más probable que se beneficien de las intervenciones tempranas.

En un estudio previo⁽¹⁸⁾ se describieron dos FN con IM que presentaban niveles de TIR1 más bajos que en pacientes sin IM, pese a presentar mutaciones severas, concretamente uno con F508del en homocigosis y otro en heterocigosis con p.Ile507. Por ello, defendemos la importancia de que en el PCN de FQ, tal y como tienen algunos países, se informe de la presencia de IM para realizar a estos pacientes un test del sudor, si la situación clínica del paciente lo permite, y/o un estudio genético de FQ. Los resultados presentados nos permiten reflexionar sobre posibles áreas de mejoras adicionales del algoritmo del PCN de FQ, el cual debe pasar por la introducción de un estudio genético para así aumentar la sensibilidad, disminuir la tasa de FP y la ansiedad familiar.

En el estudio de enfermedad de células falciformes en el RN, la prevalencia obtenida es menor a la prevista. Se había realizado un estudio previo de estimación con un resultado previsto de 1:5.031 (15 casos) de enfermedad falciforme, 1:628 (127 casos) de rasgo falciforme y 1:251 de portadores de hemoglobina C, similar a la prevalencia del resto de comunidades autónomas. Sin embargo, los resultados obtenidos son de 1:11.115 (5 casos) de anemia falciforme homocigota, 1:434 (128 casos) de rasgo falciforme y 1:389 (40 casos) de portadores de Hb C. Además, se detectan casos esporádicos de doble heterocigotos SC, SD, S/β talasemia+, portadores de Hb D y de Hb E, así como otras hemoglobinopatías excluidas del ámbito del cribado por su escasa significación clínica. Estas últimas se derivan a sus centros para finalizar el estudio. Esta diferencia en los resultados se puede explicar por la variabilidad que la población inmigrante introduce en el diagnóstico de esta patología.

La incidencia mundial (prevalencia al nacimiento) de anemia falciforme es de 2,28 por cada 1.000 nacimientos, pero la distribución es muy variable, siendo en África de 10,68 por cada 1.000 nacimientos y en la región este del Mediterráneo de 0,84 por cada 1.000 nacimientos, mientras que en Europa se estima una incidencia más baja, con 0,07 casos por cada 1.000 nacimientos. En cuanto a la distribución de portadores de variantes significativas de hemoglobina (HbS, HbC, HbE, HbD, β-Talasemia+, etc.), también se repite el mismo patrón, con un 18,2% de portadores en África y un 1,1% en Europa⁽¹⁹⁾.

En EEUU hay una prevalencia al nacimiento en población afroamericana de 1/365 (2,74/1.000) y de 1/16.305 (0,06/1.000) en población hispana⁽²⁰⁾, lo que demuestra la importancia de la raza en su distribución genética.

La prevalencia al nacimiento de la enfermedad de células falciformes en Europa tampoco es homogénea en los diferentes países y, según éstos, abarca Albania (0,99/1.000 nacimientos) y Chipre (0,78/1.000 nacimientos) hasta los países del Norte y Centro de Europa con 0,10 por cada 1.000 nacimientos. La incidencia estimada para España es de 0,11 casos por cada 1.000 nacimientos⁽²¹⁾.

En nuestro estudio, la mayoría de los RN tienen un origen africano, magrebí o sudamericano y, en muy escaso número, son de origen español. Esto explica la influencia que los distintos flujos migratorios durante el año y sus destinos finales tienen en nuestros hallazgos.

La mayor fortaleza de nuestro estudio es el alto cumplimiento del PCN que ofrece una representación de la población de Andalucía Occidental y de la Ciudad Autónoma de Ceuta. No obstante, es necesaria la educación poblacional para lograr que los RN se beneficien de dicho programa. Un ejemplo lo tuvimos con un debut clínico de FQ no cribado por decisión parental, que conllevó un ingreso en UCI por extrema gravedad, el cual comprometió la vida del neonato.

Creemos necesario unificar el PCN en todas las comunidades autónomas, con el fin de proporcionar a todos los RN las mismas oportunidades para el diagnóstico precoz, y que éstas no se vean limitadas en función del lugar de nacimiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Castiñeiras DE, Couce ML, Marin JL, González-Lamuño D, Rocha H. Situación actual del cribado neonatal de enfermedades metabólicas en España y en el mundo. *An Pediatr (Barc)*. 2019;91(2):128.e1-128.e14.

2. Programa de detección precoz de errores congénitos del metabolismo. Instrucciones para profesionales 2016. Rafael Camino León, Carmen Delgado Pecellín, Rafael García González, Paula C. Ortega Sánchez, Eduardo Cortés Ruiz, Raquel Yahyaoui Macias. Consejería de Salud. Junta de Andalucía.
3. Rodríguez Sánchez A, Chueca Guindulain MJ, Alija Merillas M, Ares Segura S, Moreno Navarro JC, Rodríguez Arnao MD. Diagnóstico y seguimiento de los pacientes con hipotiroidismo congénito diagnosticados por cribado neonatal. *An Pediatr (Barc)* 2019;90(4):250.e1-250.e8.
4. La Marca G, Malvagia S, Casetta B, Pasquini E, Donati MA, Zammarchi E. Progress in expanded newborn screening for metabolic conditions by LC-MS-MS in Tuscany: update on methods to reduce false tests. *J Inherit Metab Dis* 2008;31 Suppl 2:S395-404.
5. Vilarinho L, Rocha H, Sousa C, Marcao A, Fonseca H, Bogas M *et al.* Four years of expanded newborn screening in Portugal with tandem mass spectrometry. *J Inherit Metab Dis* 2010;33 Suppl 3:133-8.
6. Torres-Sepúlveda MR, Martínez-de Villareal LE, Esmer C, González-Alanís R, Ruiz-Herrera C, Sánchez-Peña A *et al.* Tamiz metabólico neonatal por espectrometría de masas en tándem: dos años de experiencia en Nuevo León, México. *Salud Publica Mex* 2008;50:200-6.
7. Ting Wang, Jun Ma, Qin Zhang, Ang Gao, Qi Wang, Hong Li, Jingjing Xiang, Benjing Wang. Expanded newborn screening for inborn errors of metabolism by tandem mass spectrometry in Suzhou China: Disease spectrum, prevalence, genetic characteristics in a chinese population. *Front Genet* 2019;10:1052.
8. Fraga JM, Alonso JR, Cocho JA, Bóveda MD, Castiñeiras DE, Colón C *et al.* Diagnóstico precoz de los errores congénitos del metabolismo: un camino hacia la salud y la prevención. Premio Reina Sofía 2008 de prevención de la discapacidad. Madrid: Ed. Real Patronato sobre Discapacidad; 2009.
9. Rey F, Leeming RJ, Blair JA, Rey J. Biopterin defect in a normal-appearing child affected by a transient phenylketonuria. *Arch Dis Child* 1980;55:637-9. 23.
10. Juan-Fita MJ, Egea-Mellado JM, González-Gallego I, Moya Quiles MR, Fernández-Sánchez A. Cribado neonatal ampliado en la región de Murcia. Experiencia de tres años. *Med Clin (Bar)* 2012;139(13):566-71.
11. Sanjurjo Crespo P, Baldellou Vázquez A. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. 4ª. ed. Madrid: Ergon; 2014.
12. Bauça JM, Morell-Garcia D, Vila M, Pérez G, Heine-Suñer D, Figuerola J. Assessing the improvements in the newborn screening strategy for cystic fibrosis in the Balearic Islands. *Clin Biochem* 2015;48:419-24.
13. Gartner S, Cobos N. Neonatal screening for cystic fibrosis. *An Pediatr (Barc)* 2009;71:481-2.
14. Scotet V, Dugueperoux I, Saliou P, Rault G, Roussey M, Audrézet MP *et al.* Evidence for decline in the incidence of cystic fibrosis: A 35-year observational study in Brittany. France. *Orphanet J Rare Dis* 2012;7:14-21.
15. Kay DM, Maloney B, Hamel R, Pearce M, DeMartino L, McMahon R *et al.* Screening for cystic fibrosis in New York State: Considerations for algorithmimprovements. *Eur J Pediatr* 2016;175:181-93.
16. Rueegg CS, Barben J, Hafen GM, Moeller A, Jurca M, Fingerhut R *et al.* Newborn screening for cystic fibrosis - The parent perspective. *Cyst Fibros* 2016;15:443-51.
17. Sommerburg O, Lindner M, Muckenthaler M, Kohlmüller D, Leible S, Feneberg R *et al.* Initial evaluation of a biochemical cystic fibrosis new-born screening by sequential analysis of immunoreactive trypsinogen and pancreatitis-associated protein (IRT/PAP) as a strategy that does not involve DNA testing in a Northern European population. *J Inherit Metab Dis* 2010;33:263-71.

18. Delgado Pecellin I, Pérez Ruiz E, Álvarez Ríos AI, Delgado Pecellin C, Yahyaoui Macías R, Carrasco Hernández L, Marcos Luque I, Caro Aguilera P, Moreno Valera MJ, Quintana Gallego ME. Resultados del programa de screening neonatal de fibrosis quística en Andalucía tras 5 años de su implantación. *Arch Bronconeumol* 2018;54(11):551–58.
19. Modell B, Darlison M. Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators. *Bull World Health Organ* 2008;86:480-7.
20. Hassell KL. Population estimates of sickle cell disease in the U.S. *Am J Prev Med* 2010;38(4 Suppl):S512-21.
21. Modell B, Darlison M, Birgens H, Cario H, Faustino P, Giordano P *et al*. Epidemiology of haemoglobin disorders in Europe: an overview. *Scand J Clin Lab Invest* 2007;67:39-70.