



Artículos de revisión

El cribado neonatal en las enfermedades raras

Dra. María Luz Couce

Servicio de Neonatología. Unidad de Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedades Metabólicas Congénitas. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago. Santiago de Compostela (A Coruña)

RESUMEN

Los programas de detección precoz de enfermedades raras, que en algunos países ya cuentan con 50 años de antigüedad, tienen como objetivo reducir la morbimortalidad y las discapacidades asociadas a estas patologías. No existe unanimidad a escala mundial sobre las enfermedades que deben detectarse; se determinan sobre todo procesos metabólicos, pero también endocrinos, hematológicos, inmunológicos y cardiológicos. El cribado neonatal de enfermedades raras recibió un gran impulso en la década del 2000, con el empleo de la espectrometría de masas en tándem para determinar acilcarnitinas y aminoácidos en una toma de muestra de sangre impregnada en papel. La introducción de tecnologías emergentes aplicables a nuevos biomarcadores bioquímicos y al análisis del ADN mediante secuenciación masiva puede repercutir favorablemente en el futuro del cribado de enfermedades raras. Por ello, es necesario disponer de un sistema de decisión ágil que permita valorar la inclusión en el cribado neonatal de nuevas patologías.

En el diccionario de la Real Academia de la Lengua Española una de las acepciones del término «cribado» es «seleccionar rigurosamente», y en eso consiste el programa de cribado neonatal de las enfermedades raras: en la selección de procesos metabólicos, endocrinos, hematológicos, inmunológicos o de otra naturaleza en los que es posible realizar una prueba sencilla a todos los recién nacidos para permitir su identificación precoz en fase presintomática y su tratamiento precoz, lo que supone un claro beneficio en la reducción de la morbimortalidad y discapacidad asociadas a estas enfermedades.

El primer programa de cribado neonatal realizado en todo el mundo data de 1958, cuando, tras haber comprobado previamente que los pacientes con fenilcetonuria se beneficiaban de una dieta precoz restringida en fenilalanina, se llevó a cabo en la ciudad de Cardiff una búsqueda de ácido fenilpirúvico en la orina de todos los neonatos a las tres semanas de vida. En 1963 Guthrie demostró la utilidad de la muestra de sangre capilar para la determinación de fenilalanina, sentando las bases metodológicas y conceptuales de los programas de cribado neonatal, y en 1970 se incorporó la detección del hipotiroidismo congénito en los programas de cribado neonatal.

En España el primer programa de cribado neonatal se inició en 1968, desde la Universidad de Granada y bajo la iniciativa del Prof. Federico Mayor Zaragoza. En 1978 el Ministerio de Sanidad, a través de la Dirección General de Salud Pública, estableció el Programa de Detección Precoz Neonatal de Fenilcetonuria e Hipotiroidismo Congénito, mediante la publicación del Real Decreto 2176/1978, de 25 de agosto. Desde su implementación, se ha demostrado claramente su beneficio para estos pacientes, ya que gracias al diagnóstico y tratamiento precoz de su enfermedad tienen una vida social, familiar y laboral normal y una buena calidad de vida.

En los años posteriores, en algunas comunidades autónomas españolas, al igual que en otros países de Europa y América, se implementaron otros cribados neonatales de enfermedades raras, como la hiperplasia suprarrenal congénita, la deficiencia de biotinidasa y la fibrosis quística. No obstante, el gran impulso en el cribado neonatal de enfermedades raras se produjo en la década de los noventa gracias a los estudios de Millington et al. en la Universidad de Duke¹, con el empleo de la espectrometría de masas en tándem (MS/MS) para determinar acilcarnitinas y aminoácidos en programas de cribado neonatal. Ello ha permitido que

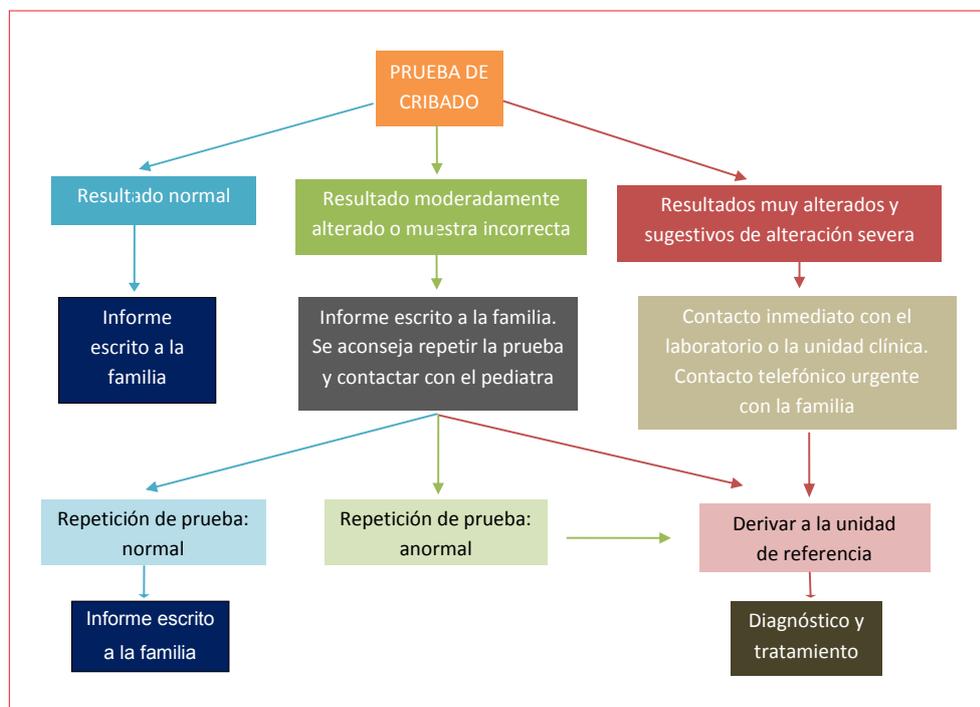


Figura 1. Criterios de actuación en función del resultado de la prueba de cribado

en un único análisis de sangre impregnada en papel puedan determinarse varios analitos, con utilidad para varios diagnósticos; es decir, permite realizar un cribado neonatal ampliado. Gracias a este método es posible detectar la mayor parte de las aminoacidopatías, las acidurias orgánicas y los defectos de la beta-oxidación de los ácidos grasos, y por tanto, de muchos de los errores congénitos metabólicos más importantes del metabolismo intermediario.

En la década del 2000, varios países europeos, Estados Unidos y en España inicialmente la comunidad autónoma de Galicia instauraron esta técnica en el cribado neonatal. Ello permitió un mayor conocimiento de la evolución natural de estos trastornos y un pronóstico mucho más favorable, gracias al establecimiento de un tratamiento precoz y al desarrollo de nuevos tratamientos huérfanos para varias de estas enfermedades^{2,3}.

Generalmente estos programas de cribado se llevan a cabo mediante muestras de sangre que se recogen en un papel de filtro absorbente denominado genéricamente «tarjeta de Guthrie», que debe cumplir las normas del National Committee for Clinical Laboratory Standards (2014/07 de Munktel). También es posible realizar el cribado por espectrometría de masas en tándem (MS/MS) en orina, que permite la confirmación diagnóstica sobre muestras iniciales, complementa la información de la muestra de sangre y amplía horizontes a nuevos diagnósticos. En España se lleva a cabo, también en orina, en tres comunidades autónomas.

El momento de realización de estas pruebas de cribado neonatal ha ido variando de acuerdo con el tipo de análisis y la técnica empleada. La MS/MS ofrece la ventaja de que las muestras pueden analizarse muy pronto, a las 24-48 horas del nacimiento, y ello ha permitido que se pueda establecer el objetivo en el cribado neonatal de enfermedades raras de actuar con celeridad ante los resultados del cribado (figura 1), para tener el diagnóstico e iniciar el tratamiento en los primeros 10 días de vida si se detecta una alteración⁴.

Sin embargo, la expansión de los programas de cribado neonatal mediante MS/MS representa un desafío, pues aún no existe consenso sobre qué enfermedades deben incluirse. Por este motivo existe una gran heterogeneidad en los programas neonatales aplicados actualmente en diversas partes del mundo^{5,6}. Los programas de cribado deben cumplir una serie de criterios utilizados internacionalmente y que deben ser revisados y actualizados. Estos criterios incluyen, entre otros factores, la necesidad de mostrar evidencia sobre la eficiencia o el coste-efectividad del programa, comparando los costes y los beneficios en salud del cribado frente a la detección mediante diagnóstico clínico. Las evaluaciones económicas de los programas de cribado neonatales requieren la identificación y cuantificación de los costes específicos relacionados con el programa, los costes del seguimiento y tratamiento de los niños detectados presintómicamente, y los costes del tratamiento de los niños que no se detectan precozmente y que pueden desarrollar las manifestaciones clínicas de la enfermedad. La diferencia de estos costes, a su vez, debe compararse con los beneficios en cuanto a salud del programa para la población diana en su conjunto, es decir, para los recién nacidos.

En España, la Orden SSI/2065/2014, publicada en el BOE el 31 octubre de 2014, estableció implementar el cribado ampliado en todas las comunidades autónomas que aún no lo tuvieran desarrollado para cinco en-



Figura 2. Situación del cribado en Europa. En rojo los países que han modificado recientemente sus indicaciones

tidades más, aparte de la fenilcetonuria y el hipotiroidismo congénito: fibrosis quística, defecto de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media (MCADD), aciduria glutárica tipo 1, defecto de hidroxil-acil-CoA de cadena larga (LCHADD) y anemia falciforme. En el momento actual se están llevando a cabo diversos estudios piloto y valoraciones para ampliar el cribado a nuevas entidades. En Europa la situación tampoco es uniforme, pero la tendencia es modificar la propuesta inicial e ir aumentando el número de enfermedades que cribar; así, por ejemplo, en Holanda actualmente se recomienda cribar 31, en Noruega 21 y en Suecia 19 (figura 2). En Estados Unidos, en diciembre de 2011 el Secretary's Advisory Committee on Heritable Disorders in Newborns amplió las recomendaciones de 2006⁷, y aumentó de 26 a 31 el número de entidades como objetivo primario, además de 26 que entrarían en el diagnóstico diferencial.

La mayoría de las enfermedades raras incluidas en los cribados neonatales son metabólicas, endocrinas y hematológicas, pero también se incluyen la cardiopatía congénita (cuya detección no se realiza con una toma de muestra, sino mediante la valoración de la saturación de oxígeno por pulsioximetría) y las inmunodeficiencias combinadas severas. Estas últimas son además las únicas en las que el tratamiento precoz con el trasplante de médula puede ser curativo.

Tras más de 15 años de experiencia en el cribado de estos trastornos, se ha comprobado una significativa reducción de la morbimortalidad en todo el mundo, lo que demuestra que estos programas de cribado son eficaces, eficientes y efectivos. Por otra parte, también se ha constatado una mayor incidencia de estos trastornos y cambios en su evolución natural, con nuevas formas de presentación⁸.

El futuro del cribado neonatal va a estar influido no sólo por la aparición de nuevas terapias para patologías que hasta hoy o hace muy poco tiempo no tenían tratamiento, como por ejemplo las enfermedades de depósito lisosomal, sino también por la introducción de tecnologías emergentes aplicables a nuevos biomarcadores bioquímicos y al análisis del ADN mediante secuenciación masiva. Por ello es necesario que exista un sistema de decisión ágil que permita valorar la inclusión en el cribado neonatal de nuevas patologías.

Puntos clave

- La detección en el neonato de una enfermedad rara tiene un papel determinante en el pronóstico del paciente. El diagnóstico y tratamiento precoz permite en la mayoría de los casos que el individuo tenga una buena calidad de vida y una integración social, familiar y laboral normal.
- La mayoría de las enfermedades raras incluidas actualmente en el cribado neonatal son metabólicas, endocrinas y hematológicas. Otras entidades también susceptibles de cribado son la cardiopatía congénita y las inmunodeficiencias combinadas severas.
- Es necesario contar con un sistema de decisión ágil que permita valorar la inclusión de nuevas patologías en el cribado neonatal.

Bibliografía

1. 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 Inherit Metab Dis.* 1990; 13: 321-324.
2. Couce ML, Castiñeiras DE, Bóveda MD, Baña A, Cocho JA, Iglesias AJ, et al. Evaluation and long-term follow-up of infants with inborn errors of metabolism identified in an expanded screening programme. *Mol Genet Metab.* 2011; 104: 470-475.
3. 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.
4. CLSI. Blood Collection on Filter Paper for Newborn Screening Programs; Approved Standard, 6.ª ed. CLSI document NBS01-A6. Wayne (Pensilvania): Clinical and Laboratory Standards Institute, 2013.
5. Programas de cribado neonatal en España: actualización y propuestas de futuro. Documento de consenso. Real Patronato sobre Discapacidad. Ministerio de Sanidad y Política Social, 2010.
6. Loeber JG, Burgard P, Cornel MC, Rigter T, Weinreich SS, Rupp K, et al. Newborn screening programmes in Europe; arguments and efforts regarding harmonization. Part 1. From blood spot to screening result. *J Inherit Metab Dis.* 2012; 35: 603-611.
7. American College of Medical Genetics Newborn Screening Expert Group. Newborn screening: toward a uniform screening panel and system –executive summary. *Pediatrics.* 2006; 117(5 Pt 2): S296-S307.
8. Wilcken B. Newborn screening: how are we travelling, and where should we be going? *J Inherit Metab Dis.* 2011; 34: 569-574.