



EDITORIAL

## Cincuenta años de cribado neonatal de enfermedades congénitas en España

### Fifty years of neonatal screening for congenital diseases in Spain

María-Luz Couce\*



*Unidad de Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedades Metabólicas Congénitas, Servicio de Neonatología, Hospital Clínico Universitario de Santiago, Departamento de Pediatría, IDIS, CIBERER, Santiago de Compostela, La Coruña, España*

Disponible en Internet el 21 de diciembre de 2018

El cribado neonatal de enfermedades congénitas es un proceso de detección precoz de determinados trastornos congénitos sin sintomatología aparente, pero que pueden causar graves daños mentales o físicos, y en los que el diagnóstico y el tratamiento precoz mejora su pronóstico de forma significativa.

Los inicios del cribado neonatal a nivel mundial se remontan a la década de los 60, cuando Robert Guthrie y Ada Susi desarrollaron una prueba bacteriológica en sangre para detectar los niveles elevados de fenilalanina mediante un método simple, rápido y fiable de recogida de unas gotas de sangre que se dejaban secar en un papel de filtro especial. En España el primer programa de cribado neonatal se inicia para la fenilcetonuria en 1968, desarrollado por el Prof. Federico Mayor Zaragoza y la Prof. Magdalena Ugarte desde la Universidad de Granada. En la década de los 70 se amplía el cribado a la detección de hipotiroidismo congénito. En 1978, el Ministerio de Sanidad de nuestro país formaliza el Programa de Detección Precoz Neonatal de Fenilcetonuria e Hipotiroidismo Congénito (Real Decreto 2176/1978, de 25 de agosto).

Para denominar a este cribado, inicialmente se empleaba el término popularmente acuñado de «prueba del talón» o de «cribado endocrino-metabólico neonatal», en alusión a la fenilcetonuria e hipotiroidismo congénito, pero este

nombre ha quedado insuficiente, ya que la detección precoz de determinadas enfermedades hematológicas, inmunológicas y de la hipoacusia congénita es una realidad en diversas comunidades y países. Así, en algunos centros se instaura progresivamente el cribado de hiperplasia suprarrenal congénita, de déficit de biotinidasa... y ya en la década de los 90, el trabajo de investigadores de la Universidad de Duke en EE. UU. favoreció el desarrollo del cribado ampliado al aplicar nuevas tecnologías al mismo, como la espectrometría de masas en tándem (MS/MS), mediante el análisis de varios metabolitos, básicamente acilcarnitinas y aminoácidos como biomarcadores, en la muestra de sangre de cribado en papel ya empleada<sup>1</sup>. Este avance ha hecho posible que se puedan detectar más de 40 enfermedades genéticas diferentes en la misma muestra de sangre en papel del recién nacido. En España el cribado ampliado se inició en Galicia en julio de 2000 y posteriormente se fueron sumando otras comunidades. Conscientes de este avance el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (CISNS) aprobó en julio de 2013, y fue publicada la Orden SSI/2065/2014 en el BOE de 31 octubre de 2014, la ampliación del cribado neonatal de enfermedades a incluir en la cartera básica común del Sistema Nacional de Salud, recomendando la inclusión de 7 entidades: hipotiroidismo congénito, fenilcetonuria, fibrosis quística, deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media (MCADD), deficiencia de 3-hidroxi acil-CoA deshidrogenasa de cadena larga (LCHADD), acidemia glutárica tipo I (GA-I) y la enfermedad de células falciformes. Generalmente estos programas de cribado se llevan a cabo

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [maria.luz.couce.pico@sergas.es](mailto:maria.luz.couce.pico@sergas.es)

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. En este cribado de muestra de sangre las pruebas de «marcadores de segundo nivel» son muy importantes. También es posible realizar el cribado por MS/MS en orina; ello permite la confirmación diagnóstica sobre muestras iniciales, complementa la información de la muestra de sangre y amplía horizontes a nuevos diagnósticos<sup>2</sup>. En España se lleva a cabo en sangre y en orina, en 3 comunidades autónomas (Galicia, Murcia y Extremadura).

En el presente número de ANALES DE PEDIATRÍA se incluyen 2 protocolos sobre el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con 2 enfermedades en las que el cribado neonatal está aconsejado en nuestro país y en la mayoría de los países de Europa y América: hipotiroidismo congénito y fibrosis quística<sup>3,4</sup>. En ambos se muestra los beneficios del cribado neonatal de estas entidades, pese a la falta de uniformidad del método empleado para el mismo. El cribado del hipotiroidismo congénito se realiza mediante la determinación de tirotrópina (TSH) en España en todas las comunidades autónomas excepto en 3 (País Vasco, Navarra y Cantabria) en las que como en EE. UU. se añade también la determinación de tiroxina (T4). Con respecto a la fibrosis quística la variabilidad es mayor, y se plantean 3 estrategias diferentes para su cribado en España y en otros países: determinación de tripsina inmunorreactiva (TIR) 2 veces, TIR y estudio genético (ADN), o una 3.<sup>a</sup> de TIT + TIR + ADN.

La expansión de los programas de cribado neonatal representa un desafío. En 1975 el Comité de Cribado Neonatal para Errores del Metabolismo de la Organización Mundial para la Salud, postuló los principios que debe cumplir una enfermedad para ser incluida en los programas de cribado neonatal, basándose en las recomendaciones ya clásicas de Wilson y Jungner, pero estos criterios ya no son plenamente válidos para los estándares actuales. Los avances en el diagnóstico, en el tratamiento, los principios éticos, las valoraciones coste-beneficio a largo plazo, el beneficio sobre la salud del niño y de la familia y el conocimiento sobre la historia natural de la enfermedad y la prevención de los posibles daños secundarios hacen que los criterios estén en continua revisión, y que los planteamientos sean diversos y aún discrepantes<sup>5</sup>. Se origina así una heterogeneidad entre los distintos programas neonatales aplicados actualmente en el mundo, incluida España. Actualmente se están llevando a cabo diversos estudios piloto<sup>6</sup>, y se valora ampliar el cribado a nuevas entidades, y la tendencia es a modificar la propuesta inicial e ir aumentando el número de enfermedades a cribar, que en su mayoría son enfermedades metabólicas hereditarias (aminoacidopatías, acidurias orgánicas y cerebrales, defectos de la  $\beta$ -oxidación de los ácidos grasos, y en algunos centros, trastornos del

metabolismo de hidratos de carbono y algunas enfermedades lisosomales), pero también endocrinas (hipotiroidismo congénito, hiperplasia suprarrenal), hematológicas (anemia de células falciformes), de base respiratoria-digestiva (fibrosis quística), inmunológicas (inmunodeficiencia combinada severa), cardíacas (cribado de cardiopatía congénita) y el cribado de sordera congénita<sup>7</sup>.

La aparición de nuevas terapias para enfermedades que hasta hoy o hace muy poco tiempo no tenían tratamiento, y la introducción de tecnologías emergentes aplicables a nuevos biomarcadores bioquímicos y al análisis del ADN mediante secuenciación masiva, pueden repercutir favorablemente en el futuro del cribado de enfermedades congénitas. España no puede quedar atrás en este progreso del cribado neonatal, que se ha demostrado que es eficaz, eficiente y efectivo, y que conlleva un claro beneficio para los pacientes, pues gracias al diagnóstico y al tratamiento precoz de su enfermedad pueden tener un mejor pronóstico y una mejor calidad de vida.

Por ello, hoy en día, tras ya 50 años de recorrido podemos asegurar que los programas de cribado neonatal constituyen uno de los avances más significativos que se han producido en salud pública, permitiendo que actualmente casi 400.000 niños en España se beneficien cada año de estos programas. Su práctica generalizada con una cobertura de prácticamente el 100% de los recién nacidos, pese a no existir obligatoriedad de realizar este tipo de estudio en nuestro país, ha significado uno de los grandes logros asistenciales en pediatría.

## 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 Inher Metab Dis.* 1990;13:321-4.
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 Meta.* 2011;104:470-5.
3. Rodríguez Sánchez A, Ares S, Chueca Guindulain MJ, Alija Merillas M, Moreno Navarro JC, Rodríguez Arnao MD. Diagnóstico y seguimiento de los pacientes con hipotiroidismo congénito diagnosticados por cribado neonatal. *An Pediatr (Barc.).* 2019;90:250.e1-8.
4. Gartner S, Mondéjar-López P, Asensio de la Cruz O. Protocolo de seguimiento de pacientes con fibrosis quística diagnosticados por cribado neonatal. *An Pediatr (Barc.).* 2019;90:251.e1-10.
5. Lewys MH. Newborn screening controversy: Past, present, and future. *JAMA Pediatr.* 2014;168:199-200.
6. Almannai M, Marom R, Sutton VR. Newborn screening: A review of history, recent advancements, and future perspectives in the era of next generation sequencing. *Curr Opin Pediatr.* 2016;28:694-9.
7. Berry SA. Newborn Screening. *Clin Perinatol.* 2015;42:441-53.