

# CURSO “ON LINE” DE CRIBADO NEONATAL

1ª edición



SOCIEDAD ESPAÑOLA DE BIOQUÍMICA CLÍNICA  
Y PATOLOGÍA MOLECULAR

## MODULO I

### TEMA 1: Programas de Cribado Neonatal

Daisy E. Castiñeiras Ramos  
Laboratorio de Metabolopatías  
Unidad de Diagnóstico y Tratamiento de  
Enfermedades Metabólicas Congénitas  
Hospital Clínico Universitario  
Santiago de Compostela

Los programas de cribado neonatal son una actividad en el contexto de la Salud Pública que consiste en un conjunto de actuaciones encaminadas a la detección sistemática de enfermedades en edad neonatal. Consiste en la búsqueda de los individuos de alto riesgo estudiando a toda la población y una vez hallados, requieren a nivel individual pruebas de confirmación y diagnóstico clínico, bioquímico y genético.

Cabe destacar algunos hechos históricos que a lo largo del siglo XX proporcionaron los fundamentos necesarios para el desarrollo de estos programas.

- En 1963 Guthrie utiliza la muestra de sangre capilar impregnada en papel para la determinación de fenilalanina por un método de inhibición bacteriana, sentando las bases metodológicas y conceptuales actualmente vigentes que han facilitados el diagnóstico y tratamiento precoz de múltiples anomalías congénitas.
- En 1970 el desarrollo del radioinmunoensayo incorpora la detección de Hipotiroidismo Congénito en los programas de cribado neonatal
- En 1975 el Comité de Cribado Neonatal para Errores del Metabolismo de la OMS postula los principios que debe cumplir una enfermedad para ser incluida dentro de los programas de cribado neonatal que se basan en las recomendaciones de Wilson y Jungner (1) tabla I.
- 1990 Milligton y col. asientan las bases para la aplicación de la espectrometría de masas a la detección de enfermedades metabólicas en periodo neonatal (2)

Tabla1. Resumen de los criterios para el cribado de Wilson y Jungner

1. La prevalencia de la enfermedad justifica el coste del cribado
2. El trastorno no se identifica fácilmente a través de una exploración física
3. La enfermedad causa graves complicaciones
4. El diagnóstico y tratamiento precoz mejora el pronóstico de la enfermedad
5. La prueba para la detección debe ser sensible específica y económica.

Son pocas las enfermedades que cumplen todos los criterios de inclusión pero los avances tecnológicos aplicados al cribado neonatal, asociados al desarrollo en el diagnóstico y la incorporación de nuevos tratamientos que, aunque no sean curativos para ciertas enfermedades, si mejoran la calidad de vida de los afectados, han abierto nuevas posibilidades para la incorporación de otras “detecciones”.

La aparición de nuevas tecnologías ha aumentado el conocimiento sobre la etiología de las enfermedades y, por tanto, propiciado avances en su tratamiento. Se ha

producido una rápida expansión de las nuevas técnicas que permiten detectar varios metabolitos a partir de una muestra y un único análisis, las denominadas pruebas múltiples. Estas pruebas pueden utilizarse como primera prueba, caso de la determinación de acilcarnitinas y aminoácidos por espectrometría de masas en tándem (MS/MS), o como prueba de segundo nivel, caso de la detección de las mutaciones más frecuentes para la fibrosis quística o la misma MS/MS para la hiperplasia adrenal congénita. En ambos casos aumentan el valor predictivo positivo de un resultado inicial anormal. Un esquema típico del modo de trabajo actual de los programas de cribado neonatal aparece en la figura 1.

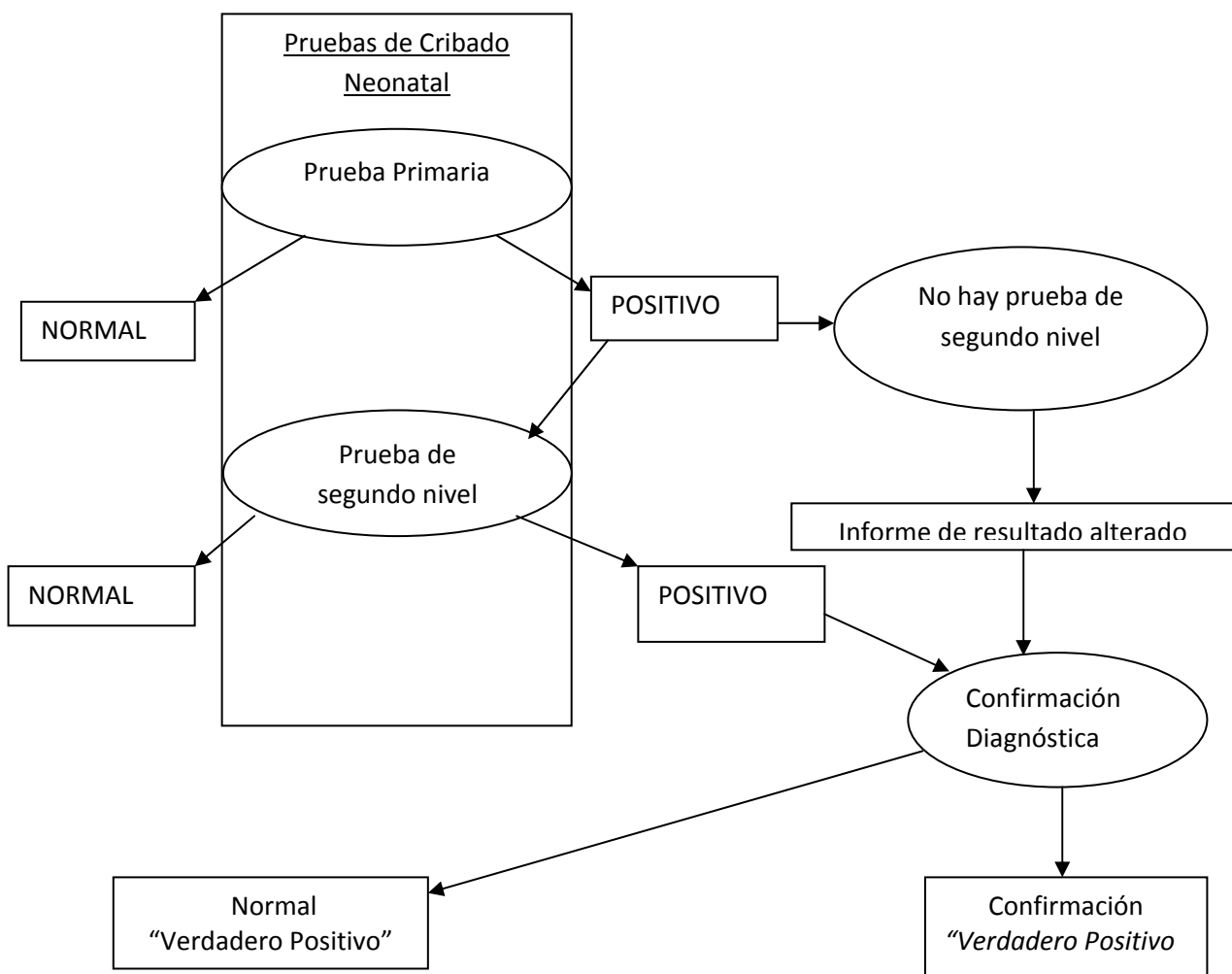


Figura 1: Diagrama de flujo para las determinaciones analíticas y los resultados del Cribado Neonatal

## Cribado Neonatal en el mundo

A pesar de que los programas de cribado neonatal llevan más de 40 años implantados y de forma general han tenido un indudable éxito, existen cuestiones relacionadas con su funcionamiento que siguen siendo objeto de controversia y prueba de ello es el fuerte debate suscitado en torno a la necesidad o posibilidad de ampliación surgida a partir de la puesta en marcha de las técnicas por espectrometría de masas en tándem (3).

Las consecuencias que conlleva la implantación de los programas de cribado, obligatorios o no, en cuanto a la asistencia sanitaria, han originado diferentes enfoques a la hora de evaluar la posible introducción de nuevas enfermedades en los mismos. El hecho de que haya diferencias entre los programas dentro de un mismo país ha suscitado iniciativas que tenían como fin su unificación (4). Con el fin de responder a las inquietudes derivadas de las diferencias existentes, y que las nuevas tecnologías no harán más que acrecentar, el Maternal and Child Health Bureau (MCHB) de la Health Resources and Services Administration (HRSA) norteamericana, reunieron un grupo de expertos para elaborar el documento “*Newborn screening: Toward a uniform screening panel and system*”, publicado en marzo de 2005 (5), y que fue sometido a debate público. Este documento establece los principios básicos y propone los criterios en base a los cuales se deben evaluar las alteraciones que podrían ser cribadas, haciendo, además, recomendaciones prácticas al respecto.

Notable interés tiene la categorización de las 84 enfermedades estudiadas, basándose en el conocimiento y en las pruebas disponibles. Los criterios propuestos se dividen en tres categorías: características clínicas y epidemiológicas, características analíticas de las pruebas disponibles y diagnóstico y seguimiento de las mismas. Los 19 criterios resultantes fueron sometidos a la opinión de profesionales y organizaciones relacionados con el cribado neonatal y, con la puntuación resultante y la ayuda de un algoritmo de decisión, se elaboró una tabla (Tabla 2) que ha permitido agrupar dichas enfermedades en un grupo de 29 con alta puntuación, y para las que se considera recomendable el cribado, un segundo grupo de 25, con puntuaciones medias pero involucradas en el diagnóstico diferencial del primer grupo y que por tanto podrían ser detectadas, y un tercero con baja puntuación y para el que no sería recomendable el cribado neonatal en el momento actual. Finalmente, se recomienda el uso de las tecnologías que emplean pruebas múltiples; se destacan los beneficios derivados de los nuevos tratamientos sobre la mortalidad y morbilidad infantil, se hace un estudio coste-beneficio, identificando y considerando los problemas de la implementación, y se proponen recomendaciones generales para el buen funcionamiento de los programas de cribado neonatal. Posteriormente se valoraron otras patologías a incluir y en la actualidad se han introducido dos patologías más, lo que totalizan 31 enfermedades que se recomienda cribar, (Tabla2).

**CURSO "ON LINE" DE CRIBADO NEONATAL  
MODULO I  
TEMA 1**

**Tabla 2**

<b>Alteraciones del metabolismo de los Acidos Orgánicos</b>	<b>Nombre abreviado</b>
Acidemia Isovalérica	IVA
Aciduria Glutárica tipo I	GA I
Aciduria 3-Hidroxi-3-Metilglutarica	HMG
Déficit múltiple de carboxilasas	MCD
Acidemia metilmalónica (def. mutasa)	MMA-mut
Def. de 3-Metilcrotonil-CoA Carboxilasa	MCC
Acidemia Metilmalónica (def Cbl A y B)	MMA-Cbl A,B
Acidemia Propiónica	PA
Def. Betacetotiolasa	BKT
<b>Alteraciones Metabolismo Acidos Grasos</b>	
Def. Acil-CoA deshidrogenasa de cadena media	MCAD
Def. Acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga	VLCAD
Def. Hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena larga	LCHAD
Def. Proteína Trifuncional	TFP
Def. primario de Carnitina	TUD
<b>Alteraciones del metabolismo de los Aminoácidos</b>	
Fenilcetonuria	PKU
Enf. Orina con olor a Jarabe de Arce	MSUD
Homocistinuria	HCY
Citrulinemia	CIT
Academia Argininosucínica	ASA
Tirosinemia tipo I	TYR I
<b>Hemoglobinopatias</b>	
Drepanocitosis	Hb SS
S beta Talasemia	Hb S/βTh
Hemoglobinopatía tipo SC	Hb S/C
<b>Otras Alteraciones</b>	
Hipotiroidismo Congénito	HC
Deficiencia de Biotinidasa	BIOT
Hiperplasia Adrenal Congénita	CAH
Galactosemia	GALT
Defectos de audición	HEAR
Fibrosis Quística	CF
Deficiencia Inmunodeficiencia Combinada Severa	SCID
Cardiopatía Congénita Crítica	CCHD

**CURSO "ON LINE" DE CRIBADO NEONATAL**  
**MODULO I**  
**TEMA 1**

La National Academic of Clinical Biochemistry de Estados Unidos (6) ha publicado documento donde hace una revisión amplia de la información disponible en la literatura científica sobre los distintos aspectos involucrados en el cribado neonatal ampliado por espectrometría de masas en tándem, para establecer los correspondientes grados de evidencia y en base a ella hacer recomendaciones concretas respecto a los procedimientos diagnósticos y al seguimiento de los pacientes diagnosticados de las diferentes alteraciones metabólicas. Para más de 20 entidades existe ya la suficiente evidencia como para que sea considerado su cribado como "altamente recomendable" o "recomendable".

Pese a la contundencia de estudios como el anteriormente citado, existe todavía cierta polémica debido a las diferentes interpretaciones que se hacen de las recomendaciones y parece razonable llamar a la prudencia y al adecuado manejo clínico de los pacientes de algunas de estas nuevas enfermedades detectadas (7).

**Tabla 3. Programas de cribado neonatal en Europa.**

Cribado Neonatal																									
ENFERMEDADES	ALEMANIA	AUSTRIA	BELGICA	DINAMARCA	INGLATERRA	ITALIA (Toscana)	HOLANDA	NORUEGA	POLONIA	PORTUGAL	SUIZA	FRANCIA	LUXENBURGO	SUECIA	FILANDIA	GRECIA	CANADA (1)	COSTA RICA	ESTADOS UNIDOS	ISRAEL	ARABIA SAUDITA	QATAR	AUSTRALIA	NUEVA ZELANDA	TAIWAN
<b>Desórdenes del metabolismo de los aminoácidos</b>																									
Fenilcetonuria	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X		X	X	X	
Enfermedad de jarabe de arce	X	X	X	X	2	X	X	X	X	X							X	X	X	X	X	X	X	X	X
Tirosinemia		X	X	X		X	X	X	X	X							X	X	X	X		X	X	X	
Citrulinemia		X		X		X					X						X		X		X	X	X		
Aciduria Argininosuccínica		X				X													X		X	X	X		
Homocistinuria		X			2		X	X	X	X									X	X		X	X		X
<b>Desórdenes del metabolismo de los ácidos orgánicos</b>																									
Acidemia propiónica		X	X	X		X		X	X	X								X	X	X	X	X	X	X	X
Acidemia metilmalónica (Mut)		X	X	X		X		X	X	X								X	X	X		X	X	X	X
Acidemia metilmalónica (Cbl A,B)																		X	X	X		X	X	X	X
Acidemia isovalérica	X	X	X	X	2	X	X	X	X	X								X	X	X	X	X	X	X	X
Def. 3-metilcrotonil-CoA carboxilasa		X	X	X		X	X	X	X	X								X	X		X	X	X	X	
Def. 3-OH-3-metilglutaril-CoA liasa		X	X	X		X	X	X	X	X								X	X	X		X	X	X	X
Def. β-cetotilasa		X	X	X		X	X	X	X	X								X	X	X		X	X	X	X
Acidemia glutárica tipo 1	X	X	X	X	2	X	X	X	X	X								X	X	X	X	X	X	X	X
<b>Desórdenes del metabolismo de los ácidos grasos</b>																									
MCAD (def. acil-CoA deshidrogenasa de cadena media)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X							X	X	X	X	X			X
VLCAD (def. acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga)	X	X	X	X		X	X	X	X	X								X	X	X		X			
LCHAD (def. 3-OH-acil-CoA deshidrogenasa de cadena larga)	X	X	X	X	2	X	X	X	X	X	X							X	X	X		X			
CPT-1 (carnitina palmitoiltransferasa 1)	X	X	X	X		X		X	X	X									X		X				
CPT-2 (carnitina palmitoiltransferasa 2)	X	X	X	X		X				X								X	X		X				
TFP (def. de proteína trifuncional)																			X		X				
MADD (def. múltiple de acil-CoA deshidrogenasa)						X													X		X				
CUD (def. de la captación celular de la carnitina)		X	X	X				X	X	X								X		X		X			
<b>Otras alteraciones</b>																									
Hemoglobinopatías					X							X							X						
Hipotiroidismo congénito	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			X						
Deficiencia de biotinidasa	X	X					X	X	X		X			X					X						
Galactosemia clásica	X	X					X				X			X					X						
Fibrosis Quística		X			X	X	X					X							X						
Hiperplasia adrenal congénita	X	X	X	X			X				X	X	X	X					X						
(1) Solo aquellas enfermedades cribadas en el 50% del territorio nacional																									
(2) próximo inclusión a piloto																									

A lo largo de estos últimos años, diversos países europeos han decidido la ampliación de sus programas de cribado en mayor o menor grado. De este modo, Portugal, Holanda o Alemania han incluido entre 10 y 20 nuevas enfermedades, pero en paneles de enfermedades no siempre coincidentes y con planteamientos excluyentes para algunas otras. En la tabla 3 aparece reflejada la situación en Europa en el año 2012.

## **Cribado Neonatal en España**

En España el primer programa de cribado neonatal fue en Granada en 1968, creado por la Dirección General de Sanidad, a iniciativa del Profesor F. Mayor-Zaragoza y la Profesora M. Ugarte. En 1978 nace el Plan Nacional de Subnormalidad, integrado dentro del Real Patronato de Educación y Atención a Deficientes, al amparo del cual se crean varios laboratorios. En 1982 los Programas de Detección Precoz de Alteraciones Metabólicas-Congénitas pasan a depender de las distintas Comunidades Autónomas (CCAA).

Actualmente en España existen importantes diferencias entre los programas de cribado neonatal de las distintas CCAA ya que algunos programas incluyen solo 2 ó 3 enfermedades y otros más de 20 (tabla 4). Las actuaciones llevadas a cabo por las diferentes CCAA del estado español para la ampliación de sus Programas de Cribado Neonatal han tenido como base la evidencia científica internacional y las recomendaciones de la National Academy of Clinical Biochemistry (5). Un conjunto de profesionales implicados en el cribado, la confirmación diagnóstica y el seguimiento de estas patologías han elaborado un documento, “*Programas de cribado neonatal en España: actualización y propuesta de futuro*”, que está avalado por profesionales de prestigio en el ámbito clínico y del laboratorio y refrendado por las correspondientes sociedades científicas (6).

Tabla 4

Cribado neonatal en España (Febrero, 2013)																				
GRUPOS DE ENFERMEDADES	Andalucía		Aragón (2)	Asturias	Baleares	Canarias	Cantabria	Castilla la Mancha	Castilla y León	Cataluña	Extremadura	Galicia	La Rioja	Madrid	Murcia (3)	Navarra	País Vasco		Comunidad Valenciana	
	Sevilla (1)	Málaga															Valencia	Alicante		
Técnica analítica: espectrometría de masas en tándem																				
<b>TRASTORNOS METABOLISMO AMINOACIDOS</b>																				
Fenilcetonuria	X	X	X							X	X	X	X	X	X		X			
Enfermedad de orina con olor a jarabe de Arce	X	X	X							X	X	X	X	X	X		X			
Tirosinemia	X	X	X							X	X	X	X	X	X					
Citrulinemia	X	X	X							X	X	X	X	X	X					
Acidúria Argininsuccínica	X	X	X							X	X	X	X	X	X					
Homocistinúria	X	X	X							X	X	X	X	X	X		X			
<b>TRASTORNOS METABOLISMO ACIDOS ORGÁNICOS</b>																				
Acidemia propiónica	X	X	X							X	X	X	X	X	X					
Acidemias metilmalónicas	X	X	X							X	X	X	X	X	X					
Acidemia isovalérica	X	X	X							X	X	X	X	X	X		X			
Deficiencia de 3-metilcrotonil-CoA carboxilasa	X	X	X							X	X	X	X	X	X					
Deficiencia de 3-OH-3-metilglutaril-CoA liasa	X	X	X							X	X	X	X	X	X					
Deficiencia de β-cetotilasa	X	X	X							X	X	X	X	X	X					
Acidúria glutárica tipo I	X	X	X							X	X	X	X	X	X		X			
<b>TRASTORNOS METABOLISMO ACIDOS GRASOS</b>																				
MCAD (def. acil-CoA deshidrogenasa de cadena media)	X	X	X							X	X	X	X	X	X		X			
VLCAD (def. acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga)	X	X	X							X	X	X	X	X	X					
LCHAD (def. 3-OH-acil-CoA deshidrogenasa de cadena larga)	X	X	X							X	X	X	X	X	X		X			
TFP (def. de proteína trifuncional mitocondrial)	X	X	X							X	X	X	X	X	X					
CPT-1 (carnitina palmitoiltransferasa 1)	X	X	X							X	X	X	X	X	X					
CPT-2 (carnitina palmitoiltransferasa 2)	X	X	X							X	X	X	X	X	X					
MADD (def. múltiple d' acil-CoA deshidrogenasa)	X	X	X							X	X	X	X	X	X					
CUD (def. en la captación celular de la carnitina)	X	X	X							X	X	X	X	X	X					
<b>Otras técnicas analíticas</b>																				
Fenilcetonuria				X	X	X	X	X	X								X		X	X
<b>Otras enfermedades</b>																				
Síndromes falciformes										X	X			X			X	X	X	
Hipotiroidismo congénito	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X	X	X
Deficiencia de Biotinidasa												X				X				
Galactosémia clásica												X								
Fibrosis Quística	X	X	X		X	X	X			X	X	X	X	X	X		X	X	X	
Hiperplasia adrenal congénita			X						X		X		X	X						

(1) Incluye la Ciudad Autónoma de Ceuta; (2) Incluye la Rioja (3) Incluye la Ciudad Autónoma de Melilla

## Toma de muestra

Las muestras de sangre impregnada sobre papel tienen unas características físicas diferentes de las de las muestras líquidas y éstas afectan a la precisión y exactitud de los ensayos empleados (9). Las imprecisiones están habitualmente por encima del 6%, alcanzando incluso el 10% debido a problemas de homogeneidad en la distribución de la sangre y en función de la composición del papel elegido.

La estandarización se ve afectada por el tipo de papel, el volumen de sangre impregnado, el hematocrito y la parte de la mancha de sangre de donde es tomado un disco para realizar las pruebas. En contrapartida, se trata de muestras que, una vez secas, se



mantienen estables durante largos períodos de tiempo debido a que los procesos de degradación biológica tienen lugar habitualmente por vía húmeda.

Las muestras de sangre seca para el cribado neonatal son obtenidas habitualmente por el personal de los centros sanitarios durante los primeros días de vida. Sin embargo se trata de un procedimiento fácilmente realizable también por personal no sanitario, si se siguen unas sencillas normas (10,11).

La sangre debe ser obtenida de la porción lateral de la superficie planar del talón (12). Debe evitarse siempre el área central del pie, por la eventual posibilidad de dañar nervios, tendones o incluso el cartílago.

La punción debe realizarse sobre el pie convenientemente masajeadado para aumentar el flujo sanguíneo y en una zona previamente desinfectada con alcohol de 70°. Con una lanceta estéril, se debe realizar una incisión de aproximadamente 2 mm de profundidad para que el flujo sanguíneo sea suficiente. Desechada la primera gota de sangre, por contener restos celulares, se dejan fluir las gotas para que caigan sobre el papel, presionando suavemente el pie. La presencia de anticoagulantes en la muestra pueden producir interferencias en los métodos de medida y se recomienda su no utilización (13)

La sangre debe impregnar bien el papel para permitir una adecuada estandarización de las técnicas. Se debe dejar secar a temperatura ambiente y fuera de luz solar directa y asegurar su almacenamiento en condiciones adecuadas si no va a ser procesada en las 24-48 horas siguientes.. El Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) ha elaborado un documento con recomendaciones(13) para los niños de bajo peso, de menos de 2.000 g, o con sospecha de patología al nacimiento. El protocolo propuesto aconseja tomar una muestra al ingreso, repetirla a las 48-72 horas de vida según los resultados y nuevamente a los 28 días de vida a todos los recién nacidos por debajo de dicho peso al nacimiento. También se realizará una segunda toma de muestra en caso de nutrición parenteral o en presencia de cualquier patología que cuestione la validez del resultado. En caso de transfusión sanguínea previa, se recomienda repetición a la semana y al mes post-transfusión.

En España existen distintas formas de actuar a la hora de la toma de muestra (doble muestreo, muestra única, fecha de toma de muestra, recogida de muestra de orina al mismo tiempo que la sangre, etc.). En la actualidad la mayoría de los centros realizan una extracción única de sangre a partir de las 48 horas de vida y sólo unos pocos realizan doble extracción. Tres laboratorios trabajan con muestra de sangre y orina.

## **Bibliografía**

1. Wilson JMG, Jugner G. Principles and practice of screening for disease. Geneva: World Health Organisation; 1968. p. 26-39.

**CURSO "ON LINE" DE CRIBADO NEONATAL**  
**MODULO I**  
**TEMA 1**

2. 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(3): 321-4.
3. Pandor A, Eastham J, Beverley C, Chilcott J, Paisley S. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of neonatal screening for inborn errors of metabolism using Tandem mass spectrometry: a systematic review. *Health Technol Assess* 2004; 8 (12): iii,1-121.
4. AAP Newborn Screening Task Force. Serving the family from birth to the medical home: Newborn screening: a blueprint for the future – a call for a national agenda on state newborn screening programs. *Pediatrics* 2000; 106: 389-422.
5. Newborn Screening: Towards a uniform screening panel and system. Rockville, Md.: Maternal and Child Health Bureau, March 2005. (Acceso: 19 septiembre de 2005 en <http://mchb.hrsa.gov/screening/>).
6. J.L. Marín, L. Aldamiz- Echevarría, D.E. Castiñeiras, J. Dalmau Serra, A. Fernández Sánchez, D. González Lamuño, M<sup>a</sup> J.Juan Fita, L.M. Jiménez Jiménez, C. Pérez-Cerdá. Programas de cribado neonatal en España: Actualización y propuestas de futuro. Documento de consenso Editado por: Real Patronato sobre Discapacidad (2010). NIPO: 842-10-010-2.
7. Pollit RJ. Newborn blood spot screening: New opportunities, old problems. *J Inherit Metab Dis* 2009; 32 (3): 395-9.
8. Clague A, Thomas A. Neonatal biochemical screening for disease. *Clin Chim Acta* 2002; 315(1-2): 99-110.
9. NCCLS. Obtención de sangre sobre papel de filtro en programas de cribado neonatal; Normativa aprobada. LA4-A3. Vol 17, N° 16. Octubre 1997.
10. NCCLS. Blood Collection on Filter Paper for Neonatal Screening Program - Fourth Addition; Document LA4-A5. November 2003.
11. American Academy of Pediatrics, Committee on Genetics guides in newborn screening. *Pediatrics* 1992; 89: 345-9.
12. Newborn Screening Guidelines for Premature and/or Sick Newborns; Proposed Guideline. CLSI document I/LA31-P. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2008.
13. Daisy E. Castiñeiras Ramos, José A. Cocho de Juan, M. Dolores Bóveda Fontán, Luis Pérez Suárez, Laura García Nimo, Tegra Barreiro Martínez, José María Fraga Bermúdez. Determinación de ácido etilendiaminotetraacético por espectrometría de masas en tándem en muestras de sangre impregnadas en papel. Utilidad en la medida de tirotrópina para cribado neonatal de hipotiroidismo congénito *Laboratorio Clínico*. 2012;05:188-94.