

## Programas de cribado neonatal

ELENA DULÍN-IÑIGUEZ<sup>a</sup>, MERCEDES ESPADA<sup>b</sup> e IÑAKI EGUILEOR-GURTUBAI<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Centro de Cribado Neonatal. Servicio de Bioquímica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España.

<sup>b</sup>Centro de Cribado Neonatal. Laboratorio Normativo de Salud Pública. Bilbao. Vizcaya.

<sup>c</sup>ISTEN Consult. Bilbao. Vizcaya. España.

edulín@ipmq.hggm.es; metabobi-san@ej-gv.es; eguileor@istenc.com

Los programas de cribado neonatal (PCN) están reconocidos en el sistema sanitario como programas esenciales de prevención en Salud Pública, entendiendo como Salud Pública “la ciencia y el arte de prevenir la enfermedad, prolongar la vida y promocionar la salud mediante los esfuerzos organizativos de

la sociedad”<sup>1</sup>. La misión de la Salud Pública es garantizar las condiciones que permiten a las personas tener salud, para lo que desarrolla una serie de actividades enmarcadas fundamentalmente en 3 líneas de actuación: *a)* evaluación y seguimiento de la salud; *b)* formulación de programas y políticas públicas, y *c)* garantía de acceso, a toda la población, a los servicios adecuados coste-efectivos. Para conseguir estos objetivos se deberá: *a)* identificar las necesidades de salud de la población y las poblaciones en riesgo; *b)* promover el conocimiento científico, establecer prioridades y ejercer la responsabilidad de atender el interés público, y *c)* gestionar los recursos, evaluar los programas existentes, establecer sistemas de garantía de la calidad e informar y educar a la población<sup>2</sup>.

### Puntos clave

- Los programas de cribado neonatal (PCN) son una actividad esencial en Salud Pública, cuyo objetivo es la detección temprana y el tratamiento de los recién nacidos afectados de una determinada enfermedad endocrinometabólica.
- La rápida intervención médica evita el daño cerebral, reduce la morbilidad y las posibles discapacidades asociadas a estas enfermedades.
- La extracción de sangre deberá realizarla personal sanitario, para evitar muestras de baja calidad. La sangre debe impregnar de forma uniforme el papel absorbente, y no son válidas muestras con gotas de sangre reiterativas o insuficientemente impregnadas. No se deben utilizar antisépticos yodados, tanto en la esterilización del talón como en el cuidado del muñón umbilical o en el tratamiento de la madre durante el parto.
- Se debe utilizar métodos analíticos sensibles y específicos. Las pruebas de cribado neonatal no son procedimientos de diagnóstico. Las que den un resultado positivo requerirán procedimientos diagnósticos posteriores.
- La garantía de la calidad en los PCN incluye: *a)* la cobertura, la obtención, la validez y el transporte de las muestras; *b)* la medición de las magnitudes y la evaluación de los resultados, y *c)* el tiempo de respuesta y la comunicación de los resultados. La implantación de un sistema de calidad que asegure el control de todos los elementos críticos permite optimizar la práctica diaria en el laboratorio y alcanzar con éxito los objetivos del programa de cribado.

### Objetivos de los programas de cribado neonatal

Los PCN se dirigen a la identificación presintomática de determinados estados genéticos, metabólicos o infecciosos mediante el uso de pruebas que puedan aplicarse a toda la población de recién nacidos. Los PCN están considerados como una actividad esencial en el contexto de las actuaciones preventivas en Salud Pública, cuyo objetivo es la identificación temprana y el tratamiento de los individuos afectados, de forma que la intervención médica a tiempo evite el daño neurológico y reduzca la morbilidad, mortalidad y las posibles discapacidades asociadas a dichas enfermedades.

Todo PCN debe garantizar el acceso equitativo y universal de todos los recién nacidos (cobertura del 100%), con la participación informada de los padres. Asimismo, se debe garantizar la protección de la confidencialidad y la integración de unidades de seguimiento que aseguren el tratamiento de todas las enfermedades incluidas, como requisitos fundamentales para la eficacia del programa en el cumplimiento de los objetivos y la obtención de beneficios asociados.

El propósito de los análisis utilizados en el cribado neonatal es identificar a todos los neonatos presuntamente positivos y clasificarlos respecto a la probabilidad de que tengan un trastorno concreto en una población aparentemente sana, con un mínimo aceptable de resultados falsos positivos. Es importante resaltar que las pruebas de cribado neonatal no son procedimientos de diagnóstico. Los individuos que presen-

ten un resultado positivo requerirán procedimientos diagnósticos posteriores, y para ello se debe contar con el apoyo de clínicos especializados en el diagnóstico y el tratamiento de cada una de las enfermedades sometidas a cribado neonatal. Por tanto, el cribado neonatal no debe identificarse sólo con un procedimiento de laboratorio, sino con una actividad multidisciplinar cuya coordinación con el sistema sanitario asistencial resulta imprescindible para asegurar su eficacia y eficiencia.

## Requisitos para el cribado de una enfermedad

El beneficio principal de un PCN es la prevención de discapacidades asociadas a la enfermedad. Por ello, se recomienda realizar el cribado neonatal de las enfermedades en las que se haya demostrado claramente el beneficio de la detección temprana para el recién nacido. Son pocas las enfermedades que cumplen con los criterios clásicos establecidos por la Organización Mundial de la Salud<sup>3</sup> para ser objeto de cribado neonatal. Fundamentalmente, los criterios se pueden resumir en 5 puntos: *a)* la enfermedad da lugar a una morbilidad grave (mental y física) o una mortalidad, si no se diagnostica en el período neonatal; *b)* la enfermedad no se detecta clínicamente por un simple examen físico en el período neonatal; *c)* hay un tratamiento efectivo disponible; *d)* la enfermedad tiene una incidencia relativamente alta (> 1/10.000-15.000 recién nacidos), y *e)* hay un procedimiento analítico de cribado rápido, fiable y de bajo coste. Estos criterios se revisaron posteriormente<sup>4</sup>, y organismos de evaluación de tecnologías sanitarias han realizado numerosos trabajos<sup>5-8</sup> en los que se valoran otros criterios de inclusión de nuevas enfermedades, como son la reducción de la mortalidad, una supervivencia mayor y mejor, un estado de salud de la población afectada de una determinada enfermedad, etc.

En este sentido, debe señalarse que de las enfermedades incluidas en algunos PCN (tabla 1), las 2 únicas para las que hay un consenso total respecto a su inclusión en los PCN son las hiperfenilalaninemias y el hipotiroidismo congénito.

**Tabla 1.** Relación de las enfermedades incluidas en algunos programas de cribado neonatal europeos

Hiperfenilalaninemias
Hipotiroidismo congénito
Galactosemia
Hiperplasia suprarrenal congénita
Hemoglobinopatías
Deficiencia de biotinidasa
Enfermedad de jarabe de arce
Homocistinuria
Fibrosis quística
Defectos de la beta-oxidación de ácidos grasos de cadena media
Tirosinemia

## Evolución de los programas

El origen de los PCN se localiza en Estados Unidos, cuando Guthrie<sup>9</sup>, en los años sesenta del siglo pasado, puso en marcha un procedimiento analítico para la medición de la fenilalanina en el que utilizó como muestra biológica sangre capilar obtenida del talón del recién nacido e impregnada en papel absorbente. El analito a medir era estable y permitía el envío de la muestra al laboratorio por correo ordinario, y así fue posible alcanzar el acceso universal de la población de recién nacidos.

Resulta interesante presentar una somera descripción de la evolución alcanzada en los últimos años en los métodos analíticos empleados en la detección de las 2 enfermedades. Esta evolución se ha realizado combinando y teniendo en cuenta los requisitos básicos de sensibilidad y especificidad para evitar la existencia de falsos negativos, así como con la aportación del menor número de falsos positivos y el cumplimiento de las premisas de rapidez, fiabilidad y coste razonable.

En la actualidad, son numerosas las tecnologías aplicadas a la medición de diversos analitos en sangre impregnada en papel absorbente, entre las que se puede destacar el enzimoimmunoanálisis (ELISA) o la inmunofluorescencia, métodos cromatográficos (en papel, en capa fina, cromatografía de intercambio iónico, cromatografía líquida de alta resolución [HPLC], cromatografía de gases [GC], estos últimos combinados con espectrometría de masas [HPLC-MS y GC-MS]) y la tecnología de ADN. En la última década se ha incrementado el uso de la tecnología de espectrometría de masas en tándem (TMS), especialmente aplicada al diagnóstico de enfermedades metabólicas hereditarias en pacientes sintomáticos. Sin embargo, la capacidad de detección simultánea de numerosos analitos y el hecho de poder detectar diversos trastornos del metabolismo de aminoácidos y ácidos orgánicos, y defectos de la beta-oxidación de ácidos grasos, con un solo análisis sobre la misma muestra, ha hecho que se considere como una tecnología a incluir en los PCN. En el momento actual, el debate se centra sobre cuáles de los más de 20 diferentes trastornos, potencialmente identificables por el denominado "cribado neonatal ampliado", cumplen los requisitos establecidos para incluir una enfermedad<sup>10,11</sup> en un PCN. Las recomendaciones recogidas en la bibliografía científica respecto a la utilización de la tecnología TMS en los PCN son numerosas<sup>12,13</sup> y controvertidas. De la experiencia acumulada, parece que hay un consenso general y evidencia científica coste/beneficio positivo en cuanto a la incorporación en el cribado neonatal de la detección neonatal combinada de la fenilcetonuria (PKU) y de los defectos de beta-oxidación de ácidos grasos de cadena media (MCAD)<sup>7,13</sup>. Otros trastornos<sup>14</sup> (como los recogidos en la tabla 2), potencialmente tratables y con un alto grado de morbimortalidad, podrían ser candidatos a incluirlos dentro de un cribado neonatal ampliado. Aunque el coste marginal de ampliar el programa para incluir otras enfermedades pueda ser relativamente pequeño, el uso de esta nueva tecnología para PKU y MCAD no implica necesariamente la inclusión de todos los posibles trastornos detectables por TMS.

Ante la presencia de una nueva tecnología potencialmente útil para el cribado neonatal, la decisión de su implantación en un PCN debe ser acordada en el contexto de las políticas de Salud Pública, teniendo en cuenta el modelo asistencial.

En este sentido, es necesario realizar y validar estudios piloto clínicos y epidemiológicos y alcanzar un consenso público y profesional<sup>15,16</sup>.

Por tanto, la inclusión de nuevas enfermedades en el cribado neonatal dependerá, entre otros aspectos, de la propia enfermedad, de su prevalencia en una determinada región, de los resultados previos del estudio piloto que deberá incluir un estudio coste/beneficio, y de las prioridades establecidas en materia de Salud Pública.

No se debe iniciar el cribado neonatal de una enfermedad si las ventajas de una detección temprana para el neonato no están claramente definidas y sin que haya garantías de la adecuada provisión a todos los casos detectados, de un correcto diagnóstico, seguimiento y tratamiento por parte del sistema sanitario asistencial.

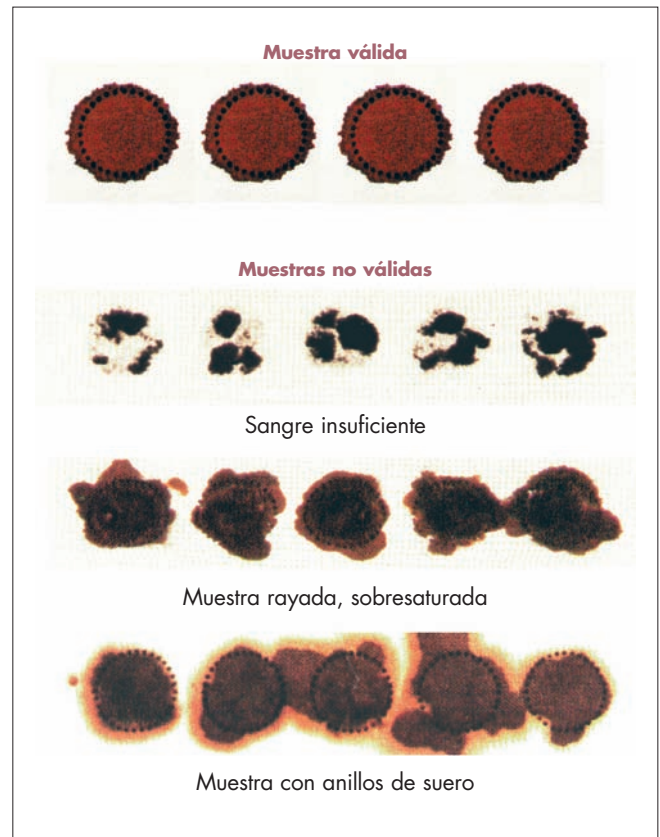
## Obtención de la muestra de sangre para el cribado neonatal

La muestra empleada habitualmente en los PCN es sangre capilar. Aunque las estrategias de obtención de sangre puedan diferir de unos países a otros, todas tienen el mismo objetivo: identificar, lo antes posible, la alteración que da lugar a problemas de salud. Así, la estrategia se deberá planificar de forma que se alcance una cobertura del 100% de los recién nacidos y el tratamiento temprano del 100% de los casos detectados.

Como norma general, se recomienda una extracción única de sangre a partir de las 48 h de vida del neonato o, expresado de otra manera, una extracción al tercer día de vida, considerado como día cero el día del nacimiento<sup>17,18</sup>.

La obtención de muestras de sangre sobre papel absorbente (S&S#903) está estandarizada<sup>17</sup> y requiere seguir unas determinadas pautas, así como utilizar el material adecuado y específico para evitar, en la medida de lo posible, la obtención de muestras inaceptables. La extracción de sangre la deberá realizar exclusivamente personal sanitario y nunca los padres, para evitar muestras de baja calidad, tal y como se aprecia en la figura 1.

De forma resumida, conviene recordar que antes de la punción se debe limpiar el área con una gasa empapada con isopropanol:agua (70:30), y nunca utilizar derivados yodados<sup>19</sup>. Después de la punción con lanceta estéril con punta < 2,4



**Figura 1.** Calidad de las muestras de sangre obtenidas para el programa de cribado neonatal.

mm o dispositivo capilar, se debe limpiar la primera gota de sangre con una gasa estéril, dejar que se forme una nueva gota grande de sangre y que ésta caiga sobre el papel absorbente, de forma que la sangre se absorba y llene el círculo por completo con una sola aplicación (fig. 2). Debe aplicarse la sangre solamente en 1 de los lados del papel. Ambos lados deben ser examinados para asegurarse de que la sangre ha traspasado uniformemente el papel. Cada laboratorio deberá especificar, de acuerdo con la metodología utilizada, el número de círculos de sangre que deben ser rellenados para medir una u otra magnitud bioquímica, número por debajo del cual el laboratorio considerará las muestras inaceptables.

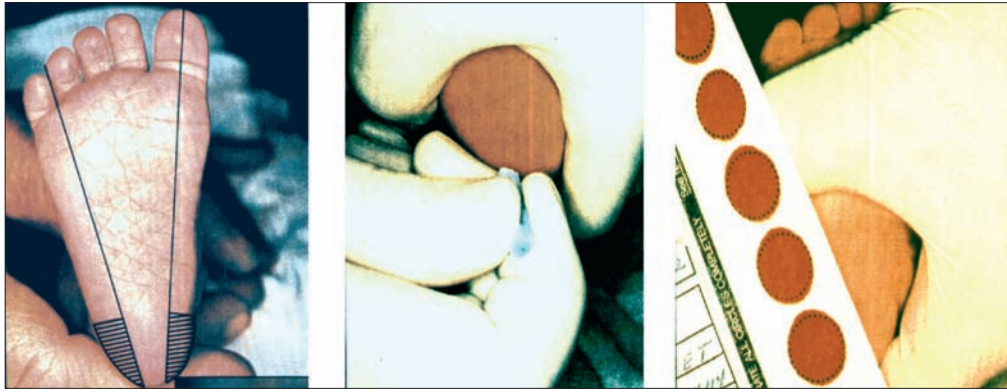
No es recomendable el procedimiento, relativamente extendido, de recoger la gota grande con capilar y, posteriormente, dejarla caer sobre el papel sin tocarlo, ya que este método aumenta el número de muestras sobresaturadas, motivo por el cual el laboratorio tiene que reclamar una nueva extracción de sangre. El riesgo de rascar y levantar parte de la fibra del papel con el capilar es considerablemente alto. Todo ello repercute negativamente en la calidad del proceso.

Debe evitarse tocar o manchar las gotas de sangre con agua, desinfectantes, jabones o alcohol, para evitar cualquier tipo de contaminación e interferencias.

Dejar secar los círculos de sangre en una superficie horizontal plana no absorbente que esté seca y limpia, durante al menos 1 h a temperatura ambiente (15-22 °C). Evitar la luz solar directa. Las muestras, una vez obtenidas, deben enviarse al laboratorio lo antes posible, a poder ser dentro de las 24 h siguientes a la extracción.

**Tabla 2.** Trastornos candidatos a incluir en el cribado neonatal ampliado<sup>12</sup>

Enfermedad de jarabe de arce
Aciduria isovalérica
Aciduria propiónica
Aciduria metilmalónica
Aciduria glutárica
Defectos de la beta-oxidación de ácidos grasos de cadena media
Deficiencia de carnitina palmitoil-CoA transferasa 1 y 2
Deficiencia de carnitina-acilcarnitina translocasa
Defecto de transporte de carnitina



**Figura 2.** Procedimiento de obtención de sangre capilar en los programas de cribado neonatal.



**Figura 3.** Modelo de organización utilizando bases de datos perinatales centralizadas.

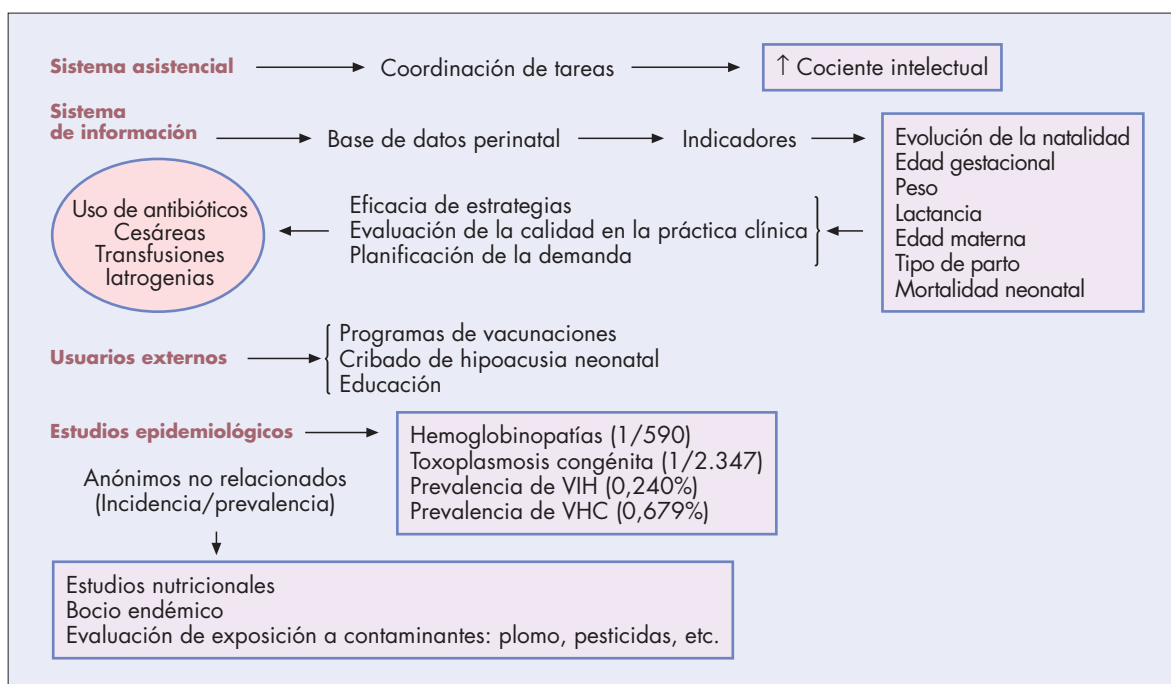
No se debe colocar las muestras en recipientes cerrados herméticamente. Se debe evitar, siempre que sea posible, el contacto entre las muestras y utilizar, por ejemplo, un papel separador entre las tarjetas.

Hay una serie de supuestos especiales en los que se recomienda realizar una nueva extracción de sangre antes del mes de vida o bien al alta hospitalaria, si ésta se produjera antes del primer mes de vida. Estos casos son:

- Niños que hayan precisado exploraciones con contrastes yodados o cirugía<sup>19</sup>.
- Niños prematuros o de baja masa corporal (< 1,500 kg)<sup>20</sup>.
- Lactantes que hayan estado ingresados durante el primer mes de vida<sup>20,21</sup>.

## Beneficios añadidos de los programas de cribado neonatal

Hay otros beneficios para el sistema sanitario, además de los relacionados con las enfermedades objeto de cribado<sup>22,23</sup>, entre los que se pueden citar, como ejemplo: a) la centralización de base de datos perinatales completas del recién naci-



**Figura 4.** Acciones en Salud Pública como beneficios añadidos a los programas de cribado neonatal. VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; VHC: virus de la hepatitis C.

do, con la recopilación de datos fundamentales, como el peso, el pH, APGAR, la mortalidad, la lactancia, etc., permite su utilización para programas de vacunaciones, actividades de evaluación epidemiológica, planificación de servicios, evaluación de la calidad en oferta y demanda asistencial (fig. 3); b) la ejecución de otras acciones en Salud Pública, como son la educación sanitaria, otros programas como hipoacusia neonatal, garantizar la universalidad de dicha prestación y establecer una base de datos de todos los PCN, y c) la realización de estudios epidemiológicos mediante el sistema de anónimos no relacionables para conocimiento de la incidencia-prevalencia de enfermedades infecciosas, como el virus de la inmunodeficiencia humana; estudios de bocio endémico; exposición a riesgos ambientales; como el plomo; estudios nutricionales; etc. (fig. 4).

Todas estas acciones son una muestra del potencial de los PCN como base de la calidad del estado del conocimiento y área de experiencia en el análisis de muestras clínicas dentro de la Salud Pública.

## Conclusiones

Los PCN, además de atender a su objetivo fundamental, contribuyen de manera significativa al propósito de la salud pública moderna de facilitar los esfuerzos organizados de la sociedad para prevenir la enfermedad, prolongar la vida y promover la salud.

## Bibliografía



● Importante   ●● Muy importante

- Acheson D. Public health in England. The report of the Committee of inquiry into the future development of the Public Health function. Public health in England. The report of the Committee of inquiry into the future development of the Public Health function. Londres: Her Majesty's Stationery Office; 1988. p. 1-5.
- Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Evaluación de la efectividad de tecnologías para la promoción de la salud y prevención de la enfermedad. Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias N.º 36. Madrid, diciembre de 2002. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo. Instituto de Salud Carlos III; 2002. p. 36.
- Wilson JMG, Junger G. Principles and practice of screening for disease. *Public Health Papers* 34. Geneva: World Health Organization; 1968.
- Seymour CA, Thomason MJ, Chalmers RA, et al. Newborn screening for inborn errors of metabolism: a systematic review. *Health Technology Assessment*. 1997;1:1-95.
- Murray J, Cuckle H, Taylor G, et al. Screening for cystic fibrosis. *Health Technology Assessment*. 1999;3:1-104.
- Davies SC, Cronin E, Gill M, et al. Screening for sickle cell disease and thalassaemia: a systematic review with supplementary research. *Health Technology Assessment*. 2000;4:1-99.
- Pandor A, Eastham J, Beverly C, et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of neonatal screening for inborn errors of metabolism using tandem mass spectrometry: a systematic review. *Health Technology Assessment*. 2004;8:1-121.
- Centers for Disease Control and Prevention. Newborn screening for cystic fibrosis: evaluation of benefits and risks and recommendations for state newborn programs. *MMWR*. 2004;53(RR-13).
- Guthrie R. Blood screening for phenylketonuria. *JAMA*. 1961;178:863.
- Natowicz M. Newborn Screening. Setting evidence-based Policy for Protection. *N Engl J Med*. 2005;353:867-70.
- Naylor EW, Chace DH. Automated tandem mass spectrometry for mass newborn screening for disorders in fatty acid, organic and amino acid metabolism. *J Child Neurol*. 1999;14 Suppl 1:54-8.
- Rockville MD. Newborn screening: toward a uniform screening panel and system. Maternal and Child Health Bureau, March 2005. Consultado 28 Oct 2005. Disponible en: <http://mchb.hrsa.gov/screening/>
- Leonard JV, Dezateux C. Screening for inherited metabolic disease in newborn infants using tandem mass spectrometry. Further assessment of performance and outcome is needed. *BMJ*. 2002;324:4-5.
- Hoffmann GF, Von Kries R, Klose D, et al. Frequencies of inherited organic acidurias and disorders of mitochondrial fatty acid transport and oxidation in Germany. *Eur J Pediatr*. 2004;163:76-80.
- Wilford BS, Thomson EJ. Models of Public Health Genetic Policy Development. En: Khpuray MJ, editor. *Genetics and Public Health in the 21st Century*. Oxford: Oxford University Press; 2000. p. 61-81.
- Centers for Disease Control and Prevention. Using tandem mass spectrometry for metabolic disease screening among newborns. A report of a Work Group. *MMWR*. 2001;50(RR-3).
- Espada M, Dulín E; Sociedad Española de Química Clínica y Patología Molecular. Comité Científico. Comisión de Errores Metabólicos. Procedimiento para la obtención y recogida de muestras de sangre sobre papel de filtro en los programas de detección precoz neonatal de errores congénitos del metabolismo. *Química Clínica*. 2001;20:81-8.
- UK Newborn Screening Programme Centre. Policies and standards for newborn blood spot screening. December 2004. Consultado 28 Oct 2005. Disponible en: <http://www.newbornscreening-bloodspot.org.uk/>
- Arena J, Eguileor I, Emparanza J. Repercusión sobre la función tiroidea del RN a término de la aplicación de povidona yodada sobre el muñon umbilical. *An Esp Pediatr*. 1985;23:562-68.
- Rapaport R. Thyroid function in very low birth weight newborn: rescreen or re-evaluate. *J Pediatr*. 2002;140:287-9.
- Pang S, Shook MK. Current status of neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia. *Curr Opin Pediatr*. 1997;9:419-23.
- Eguileor I. Beneficios para la Salud Pública de la CAPV de la existencia del programa. En: Vigésimo Aniversario del Programa de Cribado Neonatal de la CAPV. Documentos Técnicos de Salud Pública. Serie A, N.º 20. Vitoria-Gasteiz: Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco; 2002.
- Therrel BL Jr. US Newborn policy dilemmas for the twenty-first century. *Mol Genet Metab*. 2001;74:64-74