

Mesa Redonda: Actualizaciones pediátricas

Screening metabólico neonatal expandido

D. GONZÁLEZ-LAMUÑO

Profesor Titular de Pediatría. Universidad de Cantabria. Hospital M. Valdecilla, Santander. Presidente de la Sociedad de Errores Innatos del Metabolismo de la AEP.

A lo largo de los últimos años el campo de los Errores Innatos del Metabolismo (EIM) ha evolucionado desde lo que constituía un grupo limitado de Enfermedades Raras, poco frecuentes, desconocidas y a menudo fatales, hacia una serie de enfermedades graves pero tratables. Dada la gran diversidad y baja frecuencia de cada uno de los EIM, su diagnóstico puede ser difícil por lo que los programas de detección pre-sintomático o programas de cribado o *screening* juegan un papel determinante en el pronóstico de estos enfermos. En el momento actual se describen más de 500 EIM, y se estima que afectan a uno de cada 800 recién nacidos (RN) vivos, la mitad de los cuales desarrollarán la enfermedad durante el periodo neonatal, aunque en muchas ocasiones no llegarán a identificarse como tales.

Los avances en la tecnología aplicable al diagnóstico y tratamiento de estas raras y graves, enfermedades congénitas que afectan a los RN nos brindan la oportunidad de actuar positivamente no solo sobre los afectados si no también sobre sus familias. Estos avances suponen nuevos retos para los pediatras de atención primaria, tanto desde el punto de vista educativo como del manejo de los niños afectados. En este sentido, la aplicación al diagnóstico de las nuevas tecnologías están llevado a una rápida expansión en el número de condiciones congénitas susceptibles de ser incluidos en los programas de cribado neonatal. Como los programas de cribado se expanden, aumentará de forma considerable la probabilidad de que un pediatra reciba un resultado alterado para una condición congénita para la cual pueda no estar familiarizado.

En el diagnóstico de los pacientes con un EIM juega un papel determinante la infraestructura técnico-sanitaria disponible y el tipo de programa de cribado neonatal establecido en cada región o Comunidad. Por un lado, la orientación diagnóstica de los niños con un posible EIM se realiza mediante estudios específicos, partiendo siempre de una sospecha diagnóstica según el criterio de los facultativos y la historia clínica que presentan los pacientes; lógicamente el grado de sospecha de los profesionales y la accesibilidad a las pruebas será determinante en el proceso diagnóstico. Por otro lado, en todas la Comunidades Autónomas se llevan a cabo diferentes programas de detección sistemática de metabolopatías e hipotiroidismo congénito en todos los recién nacidos mediante pruebas analíticas que se realizan en la sangre de talón en papel especial ("prueba del talón"). La práctica generalizada de estos programas ha significado uno de los grandes logros asistenciales en pediatría y se han podido prevenir numerosos casos de retraso mental por hipotiroidismo y, fenilcetonuria.

En los últimos años algunas Comunidades han incorporado la espectrometría de masas en *tandem* automatizada como método de cribado metabólico neonatal. Mediante esta técnica es posible realizar un "perfil metabólico" en la misma gota de sangre desecada, a partir del cual se descartan al menos 32 de los EIM, muchos de los cuales son adecuadamente tratables. El análisis de determinados metabolitos (acil-carnitinas) en la sangre desecada y más aún la posibilidad de estudiar el perfil de ácidos orgánicos en la orina del recién nacido permite detectar mediante la tecno-

TABLA I. PANEL PRINCIPAL DE ENFERMEDADES SUSCEPTIBLES DE SCREENING (ASOCIACIÓN AMERICANA DE GENÉTICA MÉDICA (ACMG 2005))

<p>Acidemias orgánicas</p> <hr/> <ul style="list-style-type: none"> - Acidemia isovalérica - Acidemia glutárica tipo I - Deficiencia de 3-hidroxi-3 metilglutaril-CoA liasa - Deficiencia múltiple de carboxilasa - Acidemia metilmalónica por deficiencia de mutasa - Deficiencia en 3-metilcrotonil-CoA carboxilasa - Acidemia metilmalónica (Cbl A, B) - Acidemia propiónica - Deficiencia de beta-cetotiolasa <p>Oxidación de ácidos grasos</p> <hr/> <ul style="list-style-type: none"> - Deficiencia en acil CoA deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena media - Deficiencia en acil CoA deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena muy larga - Deficiencia en 3 hidroxi acil CoA deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena larga - Deficiencia de proteína trifuncional - Defectos de recaptación de carnitina 	<p>Aminoácidos</p> <hr/> <ul style="list-style-type: none"> - Fenilcetonuria - Enfermedad de Jarabe de Arce - Homocistinuria por defecto de cistationina beta-sintasa - Citrulinemia - Acidemia argininosuccinica - Tirosinemia tipo I <p>Hemoglobinopatías</p> <hr/> <ul style="list-style-type: none"> - Anemia de células falciformes (Hb SS) - Hb S/Beta talasemia - Hb S/enfermedad C <p>Otros</p> <hr/> <ul style="list-style-type: none"> - Hipotiroidismo congénito - Deficiencia de biotinidasa - Hiperplasia suprarrenal congénita por deficiencia en 21 hidroxilasa - Sordera congénita - Fibrosis quística
--	---

logía basada en el *tandem* masas, varios trastornos del metabolismo de los aminoácidos, ácidos orgánicos y ácidos grasos de forma simultánea. Gracias a estos programas de detección sistemática precoz se diagnostican metabolopatías congénitas que no se manifiestan clínicamente en el nacimiento sino más tardíamente, y que al igual que la fenilcetonuria y el hipotiroidismo, si no son diagnosticadas a tiempo dejan secuelas neurológicas como el retraso mental.

Los programas de cribado neonatal nacionales tienen diferentes organizaciones, en base a su adaptación a las distintas estructuras sanitarias, características de la población y distribución geográfica de la comunidad autónom, todos con la finalidad de obtener la máxima calidad analítica y cobertura. Clásicamente se definen unos criterios para que un EIM o metabolopatía se incluya en el *screening* masivo: que la gravedad de la enfermedad curse con morbilidad (retraso mental) o mortalidad si no se diagnostica en el período neonatal; que exista un tratamiento eficaz; que la frecuencia de la enfermedad sea relativamente elevada como para justificar su inclusión en el cribado neonatal (al menos 1 de cada 10.000-15.000 RN); y que exista un método analítico de cribado rápido, fiable y de bajo coste.

Estos criterios permanecen vigentes pero considerando que en la actualidad un mismo método diagnóstico es capaz de diagnosticar varias enfermedades de forma simultánea, la prevalencia considerada sería la suma de la prevalencia de cada una de ellas con lo que es factible cribar para enfermedades con una baja prevalencia (menor a 1 de cada 50.000 RN).

En al año 2005 la Academia Americana de Pediatría (AAP) remitió un informe de la Asociación Americana de Genética Médica (American College of Medical Genetics, ACMG) con la recomendación para Estados Unidos de realizar un cribado de un panel de 29 patologías genéticas tratables (Tabla I). y 25 patologías más susceptibles de ser detectadas mediante el cribado., informe que fue aceptado por los Comités autorizados sobre enfermedades hereditarias y genéticas en recién nacidos. De acuerdo a estas recomendaciones en algunos estados norteamericanos y europeos se está cribando para más de 50 condiciones genéticas, a pesar de que para muchas de ellas el pediatra y otros profesionales de atención primaria no están suficientemente familiarizados, y sin que ello suponga un impacto negativo para la población. Asimismo, es predecible que en un futuro próximo los programas de *screening* adoptarán diferen-

tes tecnologías de cribado que ampliarán el número de enfermedades y test ofertados.

En España, el momento actual nos encontramos un mapa particular para los pacientes con un EIM potencial. Existen Comunidades autónomas en las que al nacimiento se realiza un cribado metabólico ampliado (Galicia y Murcia) con un adecuado diagnóstico y seguimiento clínico; algunas Comunidades han comenzado a incorporar tecnología que permite ampliar el cribado, aunque aún no son programas de amplia cobertura (Extremadura, Andalucía, Cataluña, País Vasco y presumiblemente Aragón en los próximos meses); en el resto de las Comunidades el cribado se mantiene exclusivamente para la fenilcetonuria e hipotiroidismo congénito. Por otro lado, en algunas Comunidades existen Unidades Clínicas con experiencia en el seguimiento y tratamiento de los EIM, aunque con muy diferente dotación y capacidad bioquímica, y Comunidades en las que no se identifican Unidades Clínicas de Diagnóstico y Seguimiento de estos pacientes. Se vislumbra por tanto, una diferencia muy significativa en la accesibilidad a un diagnóstico precoz (pre-sintomático) o en un adecuado diagnóstico o seguimiento de los pacientes dependiendo de la Comunidad a la que pertenezcan.

Como hemos comentado, los "Programas de Cribado Neonatal" están dirigidos a la identificación presintomática de determinados estados genéticos, metabólicos o endocrinos mediante el uso de pruebas que pueden ser aplicadas a toda la población de recién nacidos. Los programas de cribado neonatal están considerados como una actividad esencial en el contexto de la Salud Pública, cuyo objetivo es la identificación precoz y el tratamiento de aquellos 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. El beneficio principal de un programa de cribado neonatal es la prevención de discapacidades asociadas a la enfermedad. Por ello, se recomienda realizar el cribado neonatal de aquellas enfermedades en las que se haya demostrado el beneficio de la detección precoz para el recién nacido como es el caso de los EIM.

Existen estudios que demuestran que el *screening* neonatal en el campo de los EIM no sólo es útil desde el punto de vista médico y social, sino que además es altamente eficiente y rentable económicamente. Consideramos además que en nuestro entorno los análisis coste-beneficio no sólo deberían incluir la relación coste-efectividad de las pruebas y los bene-

ficios indirectos del programa, si no que además deberían considerar si la implantación de nuevas pruebas supone cambios en la estrategia asistencial y si el paso del tiempo influye en los costes y cobertura de las pruebas y en la posibilidad de iniciar otros programas asistenciales. En este sentido, los programas de cribado metabólico ampliado obligan a un cambio tecnológico de las Unidades de Bioquímica y suponen un acercamiento o traslación de conocimientos o aplicaciones básicas y especialidades a la práctica asistencial habitual. Asimismo, los programas de cribado metabólico ampliado favorecen el desarrollo de otros programas de cribado de enfermedades genéticas que pueden suponer un beneficio indirecto difícil de valorar derivados del consejo genético.

BIBLIOGRAFÍA

- American Academy of Pediatrics, Committee on Practice and Ambulatory Medicine, Bright Futures Steering Committee. Recommendations for preventive pediatric health care. *Pediatrics*. 2007; 120: 1376-1378.
- American Academy of Pediatrics, Council on Children With Disabilities, Section on Developmental and Behavioral Pediatrics; Bright Futures Steering Committee, Medical Home Initiatives for Children With Special Needs Project Advisory Committee. Identifying infants and young children with developmental disorders in the medical home: an algorithm for developmental surveillance and screening [published correction appears in *Pediatrics*. 2006; 118: 1808-1809]. *Pediatrics*. 2006; 118: 405-420
- American College of Medical Genetics. Newborn screening: toward a uniform screening panel and system. *Genet Med*. 2006; 8(suppl): 1S-252S
- American College of Medical Genetics Newborn Screening Expert Group. Newborn screening: toward a uniform screening panel and system: executive summary. *Pediatrics*. 2006; 117(5). www.pediatrics.org/cgi/content/full/117/5/SE1/e296
- Institute of Medicine, Committee on Quality of Health Care in America. *Crossing the Quality Chasm: A New Health System for the 21st Century*. Washington, DC: National Academies Press; 2001
- Kaye CI; American Academy of Pediatrics, Committee on Genetics. Newborn screening fact sheets. *Pediatrics*. 2006; 118(3). www.pediatrics.org/cgi/content/full/118/3/e934
- Kim S, Lloyd-Puryear MA, Tonniges TF. Examination of the communication practices between state newborn screening programs and the medical home. *Pediatrics*. 2003; 111(2). www.pediatrics.org/cgi/content/full/111/2/e120
- Newborn Screening Authoring Committee. Newborn Screening Expands: Recommendations for Pediatricians and Medical Homes Implications for the System. *Pediatrics* 2008; 121; 192-217
- 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: 389-427
- Waisbren SE, Albers S, Amato S, et al. Effect of expanded newborn screening for biochemical genetic disorders on child outcomes and parental stress. *JAMA*. 2003; 290: 2564-2572