

Sèrie E:  
Programes Sanitaris  
nº 61



Sèrie E: nº 61

# PROGRAMA DE CRIBADO NEONATAL DE ENFERMEDADES CONGÉNITAS

EN LA COMUNITAT VALENCIANA



# PROGRAMA DE CRIBADO NEONATAL DE ENFERMEDADES CONGÉNITAS

**COORDINACIÓN TÉCNICA:**

Cristina Aguado Codina  
Carmen Barona Vilar  
M<sup>a</sup> Luisa Carpio Gesta  
Ana M<sup>a</sup> Fullana Montoro  
Rosa Mas Pons  
Begoña Montolio Doñate  
Mercedes Martínez-Novillo Go  
Amparo Rufino Valor  
Javier Raduan Ripoll  
Elías Ruiz Rojo

**COMISIÓN TÉCNICA:**

Eva Barragán González  
Magdalena Beneyto Juan  
Virtudes Chinchilla Chinchilla  
Ernesto Cortes Castell  
Amparo Escribano Escribano  
Jaime Dalmau Serra  
M<sup>a</sup> Ángeles Dasí Carpio  
Joaquín Donat Colomer  
Ana M<sup>a</sup> García Gómez  
Cristina González Sieinbauer  
Marisa Graells Ferrer  
Jenaro Jover Cerdá  
Mercedes Juste Ruiz  
Begoña Laiz Marro  
M<sup>a</sup> José López García  
Herminia Manero Soler  
José Manuel Martín Arenós  
Andrés Mingorance Delgado  
Francisca Moreno Macián  
Dolores Rausell Felix  
Carmen Ribes Konincky  
Sandra Ruiz Aja  
Fernando Vargas Torcal

**EDITA:** Generalitat. Conselleria de Sanitat.  
© de la presente edición: Generalitat, 2011  
© de los textos: los autores  
Primera edición

**I.S.B.N.:** 978-84-482-5689-0  
**Depósito legal:** V-4285-2011

**DISEÑO E IMPRESIÓN:**  
Dimarco

## PRESENTACIÓN

La salud infantil es un indicador para la salud pública de cualquier país, ya que se considera una expresión directa del entorno socioeconómico, de la nutrición, de la educación y de los cuidados de salud que reciben los niños.

Por lo tanto, el desarrollo de actividades preventivas y asistenciales en el recién nacido son actuaciones esenciales, las cuales están plenamente garantizadas e integradas en el sistema sanitario público valenciano. El objetivo no es otro que el de asegurar que el inicio de la vida se produzca en las condiciones óptimas de salud.

En este contexto, adquiere gran importancia la detección precoz de determinadas enfermedades de baja incidencia, pero de gran trascendencia por la morbilidad y secuelas que pueden producir si no se actúa de forma precoz.

Así está recogido en la Ley de la Generalitat sobre los derechos de salud de niños y adolescentes que hace referencia al derecho de los recién nacidos a contar con un diagnóstico precoz de aquellas alteraciones metabólicas, endocrinas o de cualquier otro tipo que conlleven el deterioro psíquico o físico del menor. Y también se encuentra reflejado en el actual Plan

de Salud de la Comunitat Valenciana, que incluye el objetivo de facilitar la implantación de los programas de detección precoz de enfermedades congénitas recomendadas de acuerdo a la evidencia científica.

Bajo este paraguas normativo, la aplicación de los criterios y recomendaciones en el ámbito internacional y nacional es lo que viene desarrollando la Comunitat, a través del Programa de Cribado Neonatal de Enfermedades Congénitas, un plan que incluye el hipotiroidismo congénito y fenilcetonuria, y al que se ha sumado dos nuevas enfermedades como son la anemia de células falciformes y la fibrosis quística.

Este manual recoge la nueva estrategia de cribado neonatal con la incorporación de estas dos enfermedades congénitas y ha contado para su elaboración con especialistas de diferentes ámbitos sanitarios y ramas de la pediatría. Esperamos que sea una herramienta de utilidad que contribuya a que los profesionales encargados de atender a los recién nacidos lo hagan al más alto nivel de calidad.

**Luis Rosado Bretón**  
Conseller de Sanitat

## PRÓLOGO

El programa de cribado neonatal de enfermedades congénitas de la Comunitat Valenciana incluye el cribado de hipotiroidismo congénito, fenilcetonuria y recientemente de anemia de células falciformes y fibrosis quística.

Todas estas enfermedades cumplen con los criterios recomendados en los cribados poblacionales. Así, para todas ellas se dispone actualmente de pruebas de cribado sencillas, que se realizan en el laboratorio a partir de muestras de sangre de talón impregnadas en papel de filtro, y que tienen elevada sensibilidad y especificidad. Su cribado permite poner en marcha el diagnóstico de confirmación de la enfermedad y, en caso de confirmarse, iniciar precozmente el tratamiento. Dada la alta eficacia del tratamiento hormonal sustitutivo en el caso del hipotiroidismo congénito, y dietético en el caso de la fenilcetonuria, cuando se aplican desde las primeras semanas de vida, se consigue evitar el retraso mental irreversible y otros problemas neurológicos y de desarrollo asociados a estas dos enfermedades congénitas. También la detección precoz del síndrome drepanocítico permite la aplicación de una terapia antibiótica profiláctica de demostrada eficacia en la disminución de la mortalidad en los niños y niñas con esta patología.

Del mismo modo, los niños/as con fibrosis quística tratados precozmente logran una mejor función respiratoria, una mejor nutrición y desarrollo, así como una mayor supervivencia.

Los programas de cribado para hipotiroidismo congénito y fenilcetonuria se pusieron en marcha en España entre los años 1978 y 1982. En la Comunitat Valenciana comenzaron a desarrollarse en el año 1978 y con la transferencia de competencias en materia sanitaria en el año 1984, se planteó la necesidad de integrar la detección precoz de metabolopatías en la red sanitaria pública, creando en el Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia un laboratorio de referencia, con cobertura sobre las provincias de Castellón y Valencia, y haciéndose cargo el Hospital Universitario San Juan de Alicante, y a partir del año 2007 el Hospital General Universitario de Alicante, de los análisis generados en esta provincia.

En la actualidad este programa es ampliamente conocido y aceptado por la población valenciana, y prueba de ello es que el porcentaje de recién nacidos estudiados para estas enfermedades, se ha ido incrementando progresivamente desde que comenzó a realizarse la prueba hasta

la actualidad. Tras una etapa inicial que abarcó sus dos primeros años de andadura con una menor cobertura, ésta comenzó a alcanzar valores por encima del 90% de los recién nacidos, y a partir de 1996 no ha descendido del 98%.

En la Comunitat Valenciana la prueba de cribado ha permitido identificar entre 1988 y 2010, 389 casos de hipotiroidismo congénito y 67 de hiperfenilalaninemias lo cual supone una prevalencia para el hipotiroidismo congénito de 1 caso por cada 2.544 recién nacidos en la Comunitat Valenciana, y la fenilcetonuria, una prevalencia de 1 por cada 14.770 recién nacidos.

La infraestructura generada para estos dos cribados, unido a la reciente disponibilidad de nuevas técnicas de cribado para la anemia de células falciformes y para la fibrosis quística, y a la evidencia de sus beneficios y escasos efectos secundarios, han hecho que se valore y considere adecuada la incorporación de la detección de estas enfermedades en el programa de cribado neonatal de enfermedades congénitas.

**Manuel Escolano Puig**  
Director General de Investigación  
y Salud Pública

## ÍNDICE

<b>Presentación</b> .....	5
<b>Prólogo</b> .....	7
<b>Objetivos del programa</b> .....	11
<b>Protocolo del programa</b> .....	13
Información a los padres o tutores .....	13
Toma de muestra .....	14
Cumplimentación de la ficha de datos, autorización y remisión al laboratorio .....	17
Proceso en el laboratorio. Comunicación de resultados .....	19
Derivación para diagnóstico de confirmación de los casos sospechosos y tratamiento .....	21
Distribución de funciones .....	21
<b>Cribado neonatal de hipotiroidismo congénito</b> .....	25
Bases del cribado .....	26
Protocolo para la realización del cribado .....	27
Derivación de casos sospechosos .....	29
<b>Cribado neonatal de fenilcetonuria</b> .....	31
Protocolo para la realización del cribado .....	31
Derivación de casos sospechosos .....	33
<b>Cribado neonatal de anemia de células falciformes</b> .....	35
Bases genéticas y del cribado .....	36
Protocolo para la realización del cribado .....	38
Derivación de casos sospechosos y portadores .....	42
<b>Cribado neonatal de fibrosis quística</b> .....	45
Bases genéticas y del cribado .....	47
Protocolo para la realización del cribado .....	51
Derivación de casos sospechosos y portadores .....	58

# OBJETIVOS DEL PROGRAMA

El objetivo general del programa es detectar precozmente a los recién nacidos con hipotiroidismo congénito, fenilcetonuria, anemia de células falciformes o fibrosis quística para poder iniciar precozmente su tratamiento y mejorar su pronóstico.

## OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Alcanzar una cobertura de cribado de al menos un 98% para hipotiroidismo congénito y la anemia de células falciformes.
- Alcanzar una cobertura de al menos un 95% para fenilcetonuria y la fibrosis quística.
- Iniciar el tratamiento en los primeros 15 días de vida en los casos de hipotiroidismo congénito.
- Iniciar el tratamiento en la 3ª-4ª semana de vida en los casos de fenilcetonuria.
- Iniciar la profilaxis con penicilina y la vacunación recomendada de los casos con anemia de células falciformes a los 2 meses de edad.

-Iniciar el tratamiento de los casos con fibrosis quística entre el segundo y el tercer mes de vida.

-Garantizar el seguimiento y tratamiento adecuado en las unidades de seguimiento establecidas de todos los niños/as detectados.

## OBJETIVOS OPERATIVOS

- El 90% de las muestras para hipotiroidismo congénito y anemia de células falciformes deberá tomarse en los primeros 5 días de vida.
- El 90% de las muestras para fenilcetonuria y fibrosis quística deberá tomarse entre las 48 horas y el 10º día de vida.
- El intervalo entre la toma de la muestra y la recepción en el laboratorio no deberá superar los 5 días en al menos el 90% de las muestras.
- Se dispondrá del resultado del análisis en los 2 días siguientes a su recepción en el laboratorio en al menos el 90% de las muestras.

# PROTOCOLO DEL PROGRAMA

## INFORMACIÓN A LOS PADRES O TUTORES

Es uno de los aspectos clave del programa. **Debe iniciarse en el último trimestre del embarazo**, cuando la madre y el padre son más receptivos a la información sobre la atención a la salud del recién nacido y antes de la situación de estrés que conllevan los primeros días tras el nacimiento, en los que se realiza la toma de la muestra.

La información debe ser **proporcionada directamente por los profesionales sanitarios**, que contarán con el apoyo de **material divulgativo** editado por la Conselleria de Sanitat. Se ha evidenciado que, a la hora de comunicar a los padres un resultado con sospecha de la enfermedad en su hijo/a, es muy importante la información que hayan recibido antes de tomar la muestra.

Conviene que la información sea **breve y centrada en los puntos importantes**: razones del cribado neonatal (objetivo, beneficios, riesgos, información sobre las enfermedades incluidas en el cribado neonatal), procedimiento de la prueba, comunicación de resultados, razones para

realizar pruebas de confirmación diagnóstica, cómo se establecerán los contactos para realizarlas y cómo obtener más información.

Antes de realizar la toma de la muestra, se deberá pedir la autorización, debiéndose recabar la firma de la madre, padre o tutor en dicho documento, que se recoge en el reverso de la ficha de datos.

En aquellos recién nacidos cuyos padres o tutores no acepten la realización de la prueba de cribado, el representante legal del recién nacido deberá firmar la no autorización. La información y el requerimiento de la firma de dicho documento lo realizará el/la profesional sanitario del centro sanitario en que se realiza la toma de la muestra. Este documento, impreso en la parte trasera de la ficha de datos de la toma de la muestra, se enviará al laboratorio de cribado de referencia (Hospital Universitario y Politécnico La Fe y Hospital General Universitario de Alicante), haciéndose constar la no autorización a la realización de la prueba de cribado en la **Cartilla de Salud Infantil** y en la historia clínica del recién nacido o, en su defecto, en la de su madre.

## TOMA DE MUESTRA

Se realizará la toma de una **muestra de sangre sobre papel de filtro**, obtenida mediante punción del talón.

La extracción de muestra se hará en la **maternidad antes del alta**. De esta forma se garantiza la cobertura del cribado a prácticamente todos los recién nacidos, su realización en el periodo de tiempo adecuado y facilita su transporte en condiciones idóneas hasta el laboratorio donde se realiza la determinación.

A ser posible, conviene realizar la toma de la muestra en la maternidad 48 horas o más a partir del nacimiento, ya que el número de casos falsos positivos es mayor en el cribado de hipotiroidismo congénito y de fibrosis quística cuando la toma se realiza en las primeras 48 horas de vida.

**Cuando la toma de sangre en la maternidad se realice transcurridas más de 48 horas desde el inicio de la alimentación, solo será necesario realizar una única toma**, ya que dicha muestra es válida para el cribado de todos los trastornos incluidos en el programa. En este caso se rellenarán los círculos de los dos papeles de filtro.

En el caso de que hayan transcurrido **menos de 48 horas** desde el inicio de la alimentación, deberá realizarse una **segunda toma** de muestra de sangre de talón, **generalmente en el centro de Atención Primaria**, ya que de lo contrario podrían no detectarse los niños/as con fenilcetonuria. No hay que olvidar que el diagnóstico y tratamiento de estos trastornos debe establecerse lo antes posible, por lo que debe realizarse la segunda toma de muestra en la primera semana de vida, a ser posible entre el **3er y 5º día de vida**.

Dada la importancia de que todo recién nacido pueda beneficiarse de la detección precoz de todos los problemas de salud incluidos en el programa de cribado neonatal, debe **garantizarse la continuidad de la asistencia sanitaria**, mediante la **citación del recién nacido desde la maternidad a su centro de Atención Primaria en las 72 horas siguientes al alta**. La visita neonatal tras el alta en la maternidad, además de permitir esta toma de muestra de sangre, facilita la valoración y abordaje de otros aspectos importantes de la salud del recién nacido (como la presencia de hiperbilirrubinemia o deshidratación, establecimiento exitoso

de la lactancia materna, prevención de accidentes, etc.).

La muestra tomada en la maternidad se utilizará en el laboratorio para el cribado de hipotiroidismo congénito y de anemia de células falciformes. La 2ª muestra, tomada entre el **3er y 5º día de vida**, generalmente en el centro de atención primaria, se utilizará para el cribado de fenilcetonuria y de fibrosis quística.

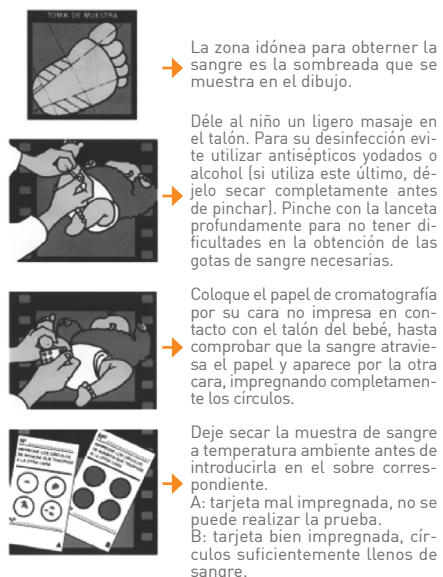
En cualquier caso, la toma de muestra **debe realizarse siempre a todos los recién nacidos, aunque se superen los plazos recomendados**, ya que permitirá adelantar el tiempo hasta el diagnóstico en caso de que presente alguno de los trastornos incluidos en el cribado neonatal, aunque el periodo no sea el óptimo.

Cuando el recién nacido sea **pre-término de menos de 32 semanas de edad gestacional o de menos de 1.500 g de peso al nacer o gemelo (independientemente de la edad gestacional)**, se deberá repetir la toma de la muestra a los 15 días y al mes, ya que pueden haber casos de hipotiroidismo congénito que no se detectan en los primeros días de vida en estos casos.

Hay que tener en cuenta que en el momento de la toma de la muestra de sangre, conviene que la **madre esté presente** y, si es posible, dándole el pecho o una solución de sacarosa si el recién nacido no es alimentado con lactancia materna.

La técnica para la toma de la muestra de sangre de talón viene explicada en la figura 1.

**Figura 1.** Técnica de toma de la muestra de sangre del talón.





Previamente a la extracción se desinfectará el talón. Para ello **nunca deben utilizarse los antisépticos iodados**, ya que alteran el resultado de las pruebas. Por esta misma razón, tampoco debe usarse el alcohol, y en el caso de hacerlo se tendrá cuidado en dejarlo secar completamente. De hecho, los productos iodados, como la povidona iodada, producen resultados positivos en pacientes con funcionamiento tiroideo normal, y el alcohol diluye de tal manera la muestra que puede dar resultados negativos en recién nacidos con hipotiroidismo real.

La técnica de extracción consiste en una punción mediante dispositivos de punción adecuados a recién nacidos (microlanceta...), no debiéndose utilizar otros dispositivos. La sangre debe fluir libremente. Las zonas seguras de punción se encuentran limitadas por dos líneas (técnica de Blumenfield), como quedan dibujadas en la figura 1. Una que va desde el punto medio entre el cuarto y quinto dedo, paralelamente al contorno externo del pie. Otra que va desde el punto medio del primer dedo, paralelamente a la cara interior del pie.

Se realizará una punción en la parte externa de dichas líneas, evitando así el área central de la región plantar (por riesgo de lesiones nerviosas o tendinosas) y la curvatura posterior del talón (zona donde la distancia desde la piel al hueso es muy pequeña en los recién nacidos, por lo que aumenta el riesgo de osteomielitis del calcáneo). Hay que limitar también la profundidad de la punción, por lo que es aconsejable el uso de dispositivos específicos (microlanceta).

La sangre debe traspasar completamente cada círculo impreso en el papel de filtro, aplicando dicho papel sobre el talón del recién nacido por una sola cara (el reverso) hasta que la sangre aparezca por la otra.

La muestra deberá secarse al aire a temperatura ambiente, no debe someterse a calor excesivo, no debe colocarse sobre superficies húmedas y no debe apilarse hasta que esté seca. Debe conservarse en lugar seco y fresco, pero no en nevera.

### CUMPLIMENTACIÓN DE LA FICHA DE DATOS, AUTORIZACIÓN Y REMISIÓN AL LABORATORIO

La correcta **cumplimentación de los datos de la ficha** es importante ya que permite interpretar el resultado del análisis adecuadamente y localizar con facilidad al niño/a en caso de sospecha de enfermedad congénita, para lo cual es fundamental que se consigne también el teléfono donde localizar a los padres/tutores.

En el reverso de la ficha consta la autorización, que debe firmar la madre, padre o tutor del recién nacido antes de la toma de la muestra de sangre, tras haber recibido la información oportuna. **La firma de la autorización es única** para todas las enfermedades congénitas incluidas en el programa de cribado neonatal. La información y el requerimiento de la firma de dicho documento lo realizará el/la profesional sanitario del centro sanitario en que se realiza la toma de la **primera muestra**.

En aquellos recién nacidos cuyos padres o tutores no acepten la realización de la prueba de cribado, el representante legal del recién nacido deberá firmar la no autorización. Este documento, impreso en la parte

trasera de la ficha de datos de la toma de la muestra, se enviará al laboratorio de cribado de referencia (Hospital Universitario y Politécnico La Fe y Hospital General Universitario de Alicante), haciéndose constar la no autorización a la realización de la prueba de cribado en la **Cartilla de Salud Infantil** y en la historia clínica del recién nacido o, en su defecto, en la de su madre.

Se remitirán la muestra de sangre junto con la ficha, cumplimentada y con la autorización firmada, en su correspondiente sobre, al laboratorio de referencia de cribado neonatal de enfermedades congénitas, que son el Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia para los centros sanitarios de las provincias de Castellón y Valencia y el Hospital General Universitario de Alicante para los ubicados en la provincia de Alicante.

La **remisión** debe hacerse **por valija, al menos diariamente de lunes a viernes**, para garantizar que las muestras llegan en buenas condiciones y en el periodo de tiempo adecuado para permitir la detección precoz de los trastornos congénitos cribados. Cada hospital es el responsable de la remisión de las muestras al laboratorio de referencia.

**Figura 2.** Proceso de toma de muestra, cumplimentación de la ficha de datos y remisión al laboratorio.

Antes del alta de la maternidad
<p>Cumplimentación de la ficha de datos/autorización</p> <p>1ª toma de muestra (hipotiroidismo congénito y anemia de células falciformes)</p> <p>Remisión de 1ª muestra y ficha de datos al laboratorio</p>
En la 1ª semana de vida, tras 48 horas del inicio de la alimentación
<p>Cumplimentación de resto de items de la ficha de datos</p> <p>2ª toma de muestra (fenilcetonuria y otras hiperfenilalaninemias, y fibrosis quística)</p> <p>Remisión de 2ª muestra y ficha de datos al laboratorio *</p>

\* Cuando el alta en la maternidad se prevea que va a producirse después de las 48 horas del inicio de la alimentación proteica –casos de cesárea o ingreso del recién nacido por patología neonatal–, se tomarán simultáneamente la 1ª y 2ª toma de muestra y se remitirán juntas al laboratorio.

### PROCESO EN EL LABORATORIO. COMUNICACIÓN DE RESULTADOS

Las determinaciones que se realizan para el cribado endocrino-metabólico neonatal en la Comunitat Valenciana son la cuantificación de TSH, fenilalanina y tripsina inmunoreactiva, y la identificación de hemoglobina S en la muestra de sangre seca extraída del papel de filtro.

Los laboratorios de referencia para estas determinaciones en la Comunitat Valenciana son:

–Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia, Unidad de Metabolopatías del Servicio de Análisis Clínicos, para las provincias de Castellón y Valencia.

–Hospital General Universitario de Alicante, Sección de Cribado Neonatal del Servicio de Análisis Clínicos, para la provincia de Alicante.

En el laboratorio, una vez recibida la muestra, se obtienen los resultados de la prueba en unos días (máximo de 7 días).

En el caso de detectarse una elevación en la tripsina inmunoreactiva, parte de la muestra de sangre de

talón se remitirá al laboratorio de genética, donde se estudiará la presencia de mutaciones relacionadas con la fibrosis quística. El Laboratorio de Genética del Hospital Universitario y Politécnico La Fe asumirá inicialmente esta función, pudiendo ampliarse al Hospital General Universitario de Alicante en ejercicios siguientes si se considera conveniente.

En cuanto al registro de datos, una vez recibida la muestra los laboratorios de cribado neonatal de enfermedades congénitas introducirán los datos de los recién nacidos, de la madre y, posteriormente, los resultados de las analíticas realizadas en la aplicación informática específica (Registro de Metabolopatías). Dicho fichero informático, propiedad de Conselleria de Sanitat está oficialmente declarado en el DOCV nº 5082, de 31 de agosto de 2005, y garantiza la confidencialidad de los datos contenidos en él y su uso exclusivo para los fines del programa.

Cuando no se pueda valorar adecuadamente la muestra (porque la muestra de sangre sea insuficiente o incorrecta, o por una mala cumplimentación de la ficha) se contactará con la familia por vía telefónica o por

telegrama, para repetir de nuevo la toma de muestra de sangre.

El procedimiento a seguir según el resultado de cada una de las pruebas se describe más detalladamente en el apartado específico de cada enfermedad.

En estos mismos laboratorios se realizan las pruebas de confirmación del hipotiroidismo congénito (con la determinación de los niveles de TSH y T4 en suero), de la fenilcetonuria (mediante la determinación de fenilalanina en suero), y de la anemia de células falciformes (mediante la identificación de la hemoglobina S por cromatografía líquida de alta densidad y posterior realización de electroforesis capilar). El estudio para la confirmación de la fibrosis quística requiere del estudio genético, que se realiza en el laboratorio de genética, y del test del sudor que realizan los servicios clínicos de referencia.

En el caso de que el resultado sea negativo (TSH  $<9 \mu\text{U/ml}$ , fenilalaninemia  $<2,5 \text{ mg/dl}$ , tripsina inmunorreactiva  $<65\text{ng/ml}$  y ausencia de hemoglobina S) se informará del resultado a los padres/tutores por correo. Estos puntos de corte podrán variar en función de los percentiles para estos parámetros de la población de la Comunitat Valenciana, que se valorarán periódicamente.

Aunque de manera infrecuente, pueden pasar como negativos en el cribado algunos casos reales de hipotiroidismo congénito, hiperfenilalaninemias, anemia de células falciformes y fibrosis quística por lo que cuando exista una sospecha clínica de estas enfermedades el pediatra deberá estudiar el caso y solicitar los análisis pertinentes.

## DERIVACIÓN PARA DIAGNÓSTICO DE CONFIRMACIÓN DE LOS CASOS SOSPECHOSOS Y TRATAMIENTO

Los casos con resultado positivo se remiten desde el laboratorio a las unidades de seguimiento para completar el diagnóstico definitivo y realizar el tratamiento y control. Estas unidades cuentan con los medios materiales y cualificación de los profesionales necesaria para poder garantizar un diagnóstico y tratamiento correcto. Además, su número limitado facilita la intercomunicación con el laboratorio. Sin embargo, a lo largo de la evolución del paciente, estas unidades podrán derivar a los niños/as a aquellos centros sanitarios más cercanos a su domicilio habitual y en los que pueda realizarse un seguimiento adecuado.

En la Comunitat Valenciana existen actualmente diversas **unidades de seguimiento**, que se describen en el apartado específico de cada enfermedad.

## DISTRIBUCIÓN DE FUNCIONES

### 1. Maternidad

–Proporcionar la documentación para la realización de la prueba a los padres.

–Informar a los padres sobre el cribado y recabar la firma de la autorización/no autorización.

–Supervisar la cumplimentación de los datos de la ficha.

–Tomar la muestra para detección de hipotiroidismo y anemia de células falciformes a todos los recién nacidos antes de su alta en la maternidad.

–Tomar la muestra única para hipotiroidismo, anemia de células falciformes, fenilcetonuria y fibrosis quística a los recién nacidos que permanecen ingresados más de 48 horas desde el inicio de la alimentación proteica: cesáreas, ingresos en unidad de neonatología, etc.

–Garantizar la continuidad asistencial, si no se efectúa en la maternidad la toma de muestra para la detección de fenilcetonuria y fibrosis quística, mediante la citación del recién nacido

desde la maternidad en su centro de Atención Primaria entre el 3º y 5º día de vida.

–Las muestras se enviarán por valija, todos los días de lunes a viernes, al laboratorio de referencia (Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia para las provincias de Castellón y Valencia, y Hospital General Universitario de Alicante para la provincia de Alicante).

–Cumplimentar el Informe de Salud del Recién Nacido (contenido en la **Cartilla de Salud Infantil**) y la historia clínica, haciendo constar la realización de la prueba de cribado o, en su caso, la no autorización.

## 2. Atención Primaria

–Informar a los padres sobre el cribado neonatal de enfermedades congénitas en el último trimestre del embarazo.

–En la primera visita postnatal, comprobar si se ha realizado la toma de muestra para hipotiroidismo y anemia de células falciformes en la maternidad. En caso negativo realizar esta toma.

–Tomar la muestra para detección de fenilcetonuria y fibrosis quística en la primera visita tras el alta en la maternidad, de forma óptima entre los días 3º y 5º tras el nacimiento. Esta toma no será necesaria cuando se compruebe que ya se ha efectuado en la maternidad.

–Las muestras se enviarán por valija a los laboratorios de referencia (Hospital Universitario y Politécnico La Fe para la provincia de Castellón y Valencia, y Hospital General Universitario de Alicante para la provincia de Alicante), todos los días de lunes a viernes, siguiendo las pautas de extracción periférica.

## 3. Laboratorios de referencia de enfermedades congénitas

–Recibir y analizar las muestras para el cribado de hipotiroidismo, fenilcetonuria, anemia de células falciformes y fibrosis quística.

–Solicitar y obtener una nueva muestra en los casos de: muestra tomada de forma incorrecta, falta de remisión de la muestra para fenilcetonuria y fibrosis quística, y resultados dudosos con sospecha de hipotiroidismo, fenilcetonuria, anemia de células falciformes o fibrosis quística.

–Remitir una muestra de la sangre del talón al laboratorio de genética en los casos con elevación de la tripsina inmunoreactiva.

–Realizar la confirmación diagnóstica de los casos de hipotiroidismo, fenilcetonuria y anemia de células falciformes.

–Remitir los resultados a los padres/tutores.

–Remitir los casos positivos a las unidades de seguimiento.

–Cumplimentar el Registro de Metabolopatías de la Conselleria de Sanitat, y remitir los datos de los casos con sospecha de enfermedad congénita detectados a través del cribado a la Dirección General de Investigación y Salud Pública.

–Custodiar las muestras de sangre de talón al menos durante 2 años y las fichas con la autorización/no autorización al menos durante 10 años.

## 4. Laboratorio de genética

–Recibir y analizar la presencia de mutaciones relacionadas con la fibrosis quística en las muestras remitidas desde el laboratorio de análisis clínico de referencia.

–Cumplimentar el Registro de Metabolopatías de la Conselleria de Sanitat, e informar telefónicamente al laboratorio de análisis clínico de referencia de los casos con al menos una mutación relacionada con la fibrosis quística.

–Dar apoyo técnico a las unidades de seguimiento en el consejo genético de enfermedades congénitas detectadas.

## 5. Unidades de Seguimiento

–Completar el diagnóstico.

–Realizar el tratamiento y control de los pacientes.

–Coordinar y dar apoyo a otros profesionales sanitarios que participen en la atención al niño/a.

# CRIBADO NEONATAL DE HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO

-Aportar al Sistema de Información de Cribado Neonatal los datos de diagnóstico y tratamiento de los casos de sospecha identificados mediante cribado.

## 6. Dirección General de Investigación y Salud Pública

-Suministro de material de apoyo a los centros de referencia.

-Suministro del material de apoyo a las maternidades y a Atención Primaria.

-Seguimiento y evaluación del programa.

-Difusión de las actividades y resultados del programa a los profesionales sanitarios.

En España el hipotiroidismo congénito se da en aproximadamente 1 de cada 3.000 nacimientos. A su diagnóstico temprano se llega por la clínica en menos de un 5% de los casos, dado que los signos y síntomas suelen ser mínimos en el periodo neonatal. Sin embargo, la instauración de un tratamiento precoz es imprescindible para evitar el desarrollo del retraso mental irreversible y diversos déficits neuropsicológicos que acompañan al hipotiroidismo congénito.

La mayoría de los casos de hipotiroidismo congénito permanente se dan por disminución de la producción hormonal y dentro de este grupo principalmente se deben a alteraciones a nivel primario, es decir, a nivel del tiroides por agenesia, disgenesia, ectopia o dishormonogénesis. En estos casos existe una elevación de la TSH en sangre.

Solo un pequeño número de casos de hipotiroidismo congénito se deben a un déficit hipofisario aislado de TSH (aproximadamente 1:100.000 recién

nacidos) o asociado a otros déficits hipofisarios. Estos casos no podrán ser detectados a través del cribado mediante la valoración de la TSH.

Se conoce bien la importancia de las hormonas tiroideas en el desarrollo cerebral e intelectual del niño/a durante la etapa perinatal. Así, un déficit en este período, si no se trata, tiene consecuencias irreversibles entre las que destacan los trastornos del crecimiento y el retraso mental. En los casos de hipotiroidismo congénito el paso transplacentario de las hormonas tiroideas maternas protege al feto durante el embarazo, motivo por el que la mayoría tiene un aspecto normal en el periodo neonatal. El daño cerebral puede producirse en las primeras semanas de vida, y ser irreversible antes de que haya evidencias de la enfermedad.

Por ello, un diagnóstico precoz de la enfermedad en su período preclínico, con inicio temprano de la terapia hormonal sustitutiva, constituye una actividad preventiva de primer orden.

## BASES DEL CRIBADO

En España el cribado se inició en el año 1979 con el Plan Nacional de Prevención de la Subnormalidad y en 1984 con las transferencias sanitarias pasó a ser competencia de cada una de las autonomías; desde entonces se estableció en la Comunitat Valenciana el Programa de Detección de minusvalías psíquicas que se ha mejorado y ampliado con el paso de los años.

La prueba utilizada para el cribado del hipotiroidismo congénito es la determinación de la TSH en una muestra de sangre seca obtenida mediante punción del talón. El momento idóneo para la toma de la muestra es en los primeros días de vida, una vez cumplidas las primeras 48 horas, para poder instaurar el tratamiento sustitutivo en las 2 primeras semanas de vida y, a la vez, evitar que la elevación fisiológica de la TSH durante las primeras 24-48 horas aumente el número de resultados falsamente positivos.

Los resultados de los programas de cribado neonatal respecto al cociente intelectual de los niños detectados con hipotiroidismo congénito indican que globalmente tienen un cociente de desarrollo/cociente intelectual normal, de manera que se está consiguiendo el objetivo principal de evitar el retraso mental. Sin embargo, cuando muchos de estos niños se comparan con controles de su familia se aprecia que no están alcanzando su verdadero potencial intelectual, existiendo una correlación con el inicio del tratamiento sustitutivo. En consecuencia, reviste especial importancia la pronta instauración del tratamiento sustitutivo con T4, que conviene iniciar en las dos primeras semanas de vida postnatal.

En la Comunitat Valenciana la cobertura de este cribado se ha mantenido por encima del 98% desde el año 1996, y ha permitido detectar a 389 niños y niñas con hipotiroidismo congénito entre el año 1988 y 2010, de lo que se deduce que la prevalencia de este problema de salud en nuestro ámbito es de 1 caso por cada 2.544 recién nacidos.

## PROTOCOLO PARA LA REALIZACIÓN DEL CRIBADO

### Información a los padres o tutores

Es uno de los elementos clave del programa y deben seguirse las indicaciones recogidas en el apartado de este manual dedicado a describir aspectos generales comunes al cribado neonatal de estas enfermedades.

### Toma de muestra

Se recogerá una muestra de sangre del talón del recién nacido. Esta toma se realizará siempre en la maternidad, antes del alta del recién nacido, siguiendo las indicaciones recogidas en el epígrafe correspondiente del apartado de aspectos generales del programa incluido en este documento.

Cuando el recién nacido sea pretérmino de menos de 32 semanas de edad gestacional o de menos de 1.500 g de peso al nacer o gemelo (independientemente de la edad gestacional), se deberá repetir la toma de la muestra a los 15 días y al mes, ya que pueden haber casos de hipotiroidismo congénito que no se detectan en los primeros días de vida en estos casos.

### Cumplimentación de la ficha de datos, autorización y remisión al laboratorio

Se realizará de acuerdo a lo señalado en el epígrafe correspondiente del apartado de aspectos generales del programa de este manual. Se remitirán todas las muestras de sangre junto con la ficha cumplimentada en la que **constará la autorización**, en su correspondiente sobre, al laboratorio de referencia de cribado neonatal de enfermedades congénitas.

### Proceso de laboratorio. Interpretación de los resultados

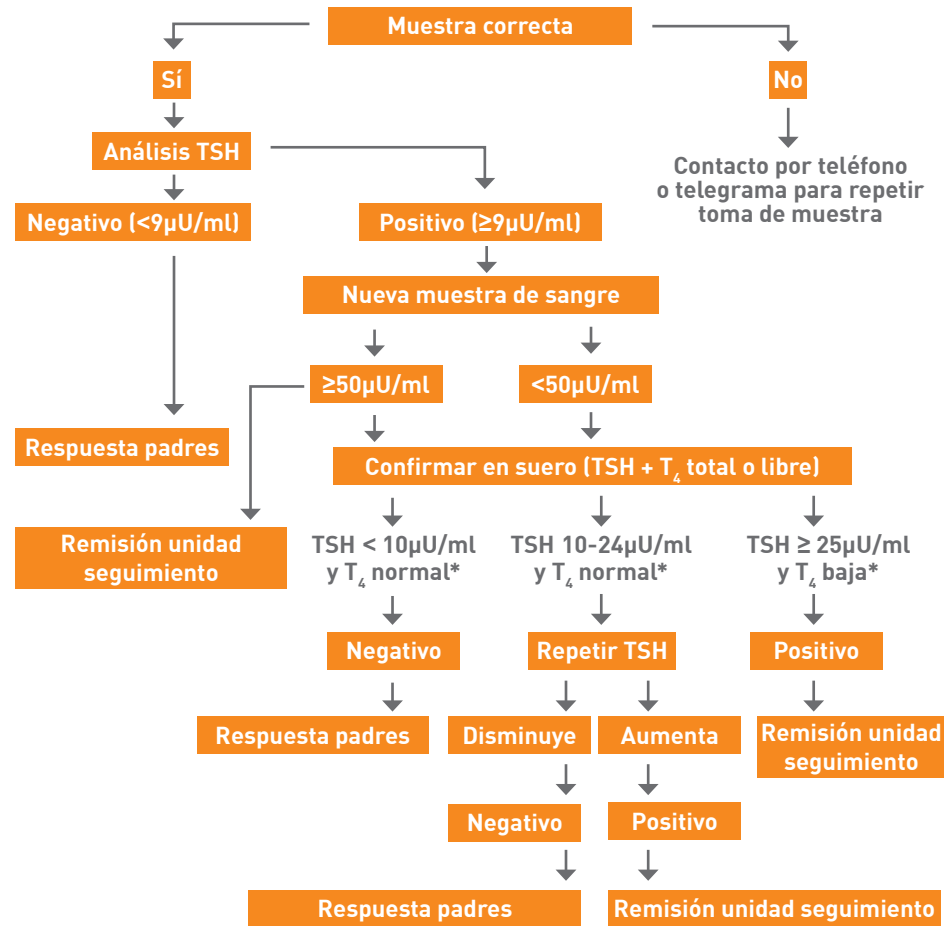
Al recibir las muestras, el personal del laboratorio debe introducir los datos del recién nacido en el Registro de Metabolopatías y procesar las muestras.

La prueba de elección para el cribado del hipotiroidismo congénito es la determinación de los niveles de TSH en una muestra de sangre seca obtenida mediante punción del talón.

Si la muestra recibida en el laboratorio no es correcta se debe contactar con los padres por teléfono o telegrama para repetir a toma.

Si la prueba da un resultado negativo ( $< 9\mu\text{U/ml}$ ) se comunica a los padres por correo.

**Figura 3.** Algoritmo de funcionamiento del cribado neonatal de hipotiroidismo congénito.



\* Se considera un valor normal de T4 total cuando es  $\geq 6$  ng/dl, y de T4 libre cuando está entre 0,8 y 2 ng/dl

En el caso de que algún resultado alcance un valor alarma ( $TSH \geq 9 \mu U/ml$ ), o sea dudoso, se repite la determinación con una segunda muestra de sangre por punción venosa, con el fin de realizar la confirmación diagnóstica. Los resultados se obtienen habitualmente en un plazo de 5 días. En estos casos en que es precisa una nueva toma de sangre, desde el laboratorio se cita por teléfono o telegrama a los niños para repetir las extracciones.

La prueba de confirmación del hipotiroidismo congénito se realiza en el mismo laboratorio con la determinación de los niveles de TSH y T4 en suero.

### DERIVACIÓN DE CASOS SOSPECHOSOS

Los casos con resultado positivo se remiten desde el laboratorio a las unidades de seguimiento para completar el diagnóstico definitivo y realizar el tratamiento y control. Estas unidades cuentan con los medios materiales y cualificación de los profesionales necesaria para poder garantizar un diagnóstico y tratamiento correcto. Además, su número limitado facilita la intercomunicación con el laboratorio. Sin embargo, a lo largo de la evolución del paciente, estas unidades podrán derivar a los niños/as a aquellos centros sanitarios más cercanos a su domicilio habitual y en los que pueda realizarse un seguimiento adecuado.

En la tabla 1 se incluyen las unidades de seguimiento que existen actualmente en la Comunitat Valenciana.

# CRIBADO NEONATAL DE FENILCETONURIA

**Tabla 1.** Hipotiroidismo congénito: unidades de seguimiento.

Departamento de salud	Servicio
Vinaròs Castellón La Plana	Servicio de Pediatría. Hospital General de Castellón
Sagunto Valencia – Clínico - Malvarrosa Gandia	Servicio de Pediatría – Endocrinología Pediátrica. Hospital Clínico Universitario de Valencia
Valencia - Arnau de Vilanova - Lliria Valencia - La Fe Manises Requena Valencia – Hospital General Valencia – Doctor Peset La Ribera Xàtiva - Ontinyent	Servicio de Pediatría – Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia
Alicante – Sant Joan d’Alacant Dénia Marina Baixa	Servicio de Pediatría. Hospital San Juan de Alicante
Alcoy Elda Alicante – Hospital General Orihuela Torrevieja	Servicio de Pediatría – Endocrinología Pediátrica. Hospital General Universitario de Alicante
Elche – Hospital General Elche - Crevillent	Servicio de Pediatría – Endocrinología Pediátrica. Hospital General d’Elx

La fenilcetonuria y otras hiperfenilalaninurias son errores innatos del metabolismo de los aminoácidos. Su frecuencia en España es de aproximadamente 1 caso por cada 10.000 nacimientos para la fenilcetonuria clásica, 1 cada 12.000 para la fenilcetonuria atípica y 1 cada 6.500 para las hiperfenilalaninurias transitorias.

Es una **enfermedad genética**, de transmisión autosómica recesiva, cuyo origen está en una mutación del gen de la fenilalanina-hidroxilasa (PAH) que provoca una reducción de la conversión de la fenilalanina en tirosina. El resultado son unos niveles elevados de fenilalanina en sangre que son tóxicos para el cerebro.

Las **manifestaciones clínicas** dependen de los niveles de fenilalanina alcanzados y de la tolerancia a la fenilalanina en la dieta. Cuando no se trata, la forma grave o fenilcetonuria clásica desarrolla un retraso mental y motor grave, que comienza a ponerse de manifiesto a partir de los 6 meses de edad. Otros síntomas son epilepsia, eccema, hiperactividad, rasgos psicóticos, automutilaciones y agresividad. Hay formas menos graves que cursan con disfunción cerebral (disminución de la capacidad

de concentración, mal rendimiento escolar, etc.).

El tratamiento es dietético, muy sencillo y de bajo coste. Permite el desarrollo neurológico normal de los pacientes tratados.

En la Comunitat Valenciana la cobertura de este cribado ha sido superior al 98% desde el año 1996 a 2010, identificándose 67 casos de hiperfenilalaninurias, lo que indica una prevalencia de 1 caso por cada 14.770 nacimientos.

## PROTOCOLO PARA LA REALIZACIÓN DEL CRIBADO

### Información a los padres o tutores

Es uno de los aspectos clave del programa y deben seguirse las indicaciones recogidas en el apartado de este manual dedicado a describir aspectos generales comunes al cribado neonatal de estas enfermedades.

### Toma de muestra

Esta toma de muestra debe realizarse una vez transcurridas al menos 48 horas del inicio de la alimentación que contenga proteínas, a ser posible entre el tercer y quinto



día de vida. Si este plazo se cumple estando todavía el recién nacido en la maternidad, la toma de muestra para la detección de fenilcetonuria se realizará en el mismo acto que la toma para la detección de hipotiroidismo, enviando las dos tiras con las muestras y sus correspondientes fichas. Cuando el recién nacido haya sido dado de alta en la maternidad antes del periodo señalado, la toma se realizará en Atención Primaria.

Para su realización se seguirán las indicaciones recogidas en el epígrafe correspondiente del apartado de aspectos generales del programa incluido en este documento.

#### Cumplimentación de la ficha de datos, autorización y remisión al laboratorio

Se realizará de acuerdo a lo señalado en el epígrafe correspondiente del apartado de aspectos generales del programa de este manual. Se remitirán todas las muestras de sangre junto con la ficha cumplimentada, en su correspondiente sobre, al laboratorio de referencia de cribado neonatal de enfermedades congénitas.

#### Proceso de laboratorio. Interpretación de los resultados

Al recibir las muestras, el personal del laboratorio debe introducir los datos del recién nacido en el Registro de Metabolopatías y procesar las muestras.

La prueba de elección para el cribado de la fenilcetonuria es la determinación de los niveles de fenilalanina en una muestra de sangre seca obtenida mediante punción del talón. Para poder asegurar que dicha concentración está elevada en los recién nacidos con estos trastornos del metabolismo es necesario que hayan transcurrido al menos 48 horas desde el inicio de la alimentación, ya que habitualmente el nivel sanguíneo de fenilalanina al nacer es normal en los recién nacidos afectados y aumenta progresivamente en los primeros días de vida al ponerse de manifiesto el fallo enzimático, tras un periodo prolongado de alimentación proteica.

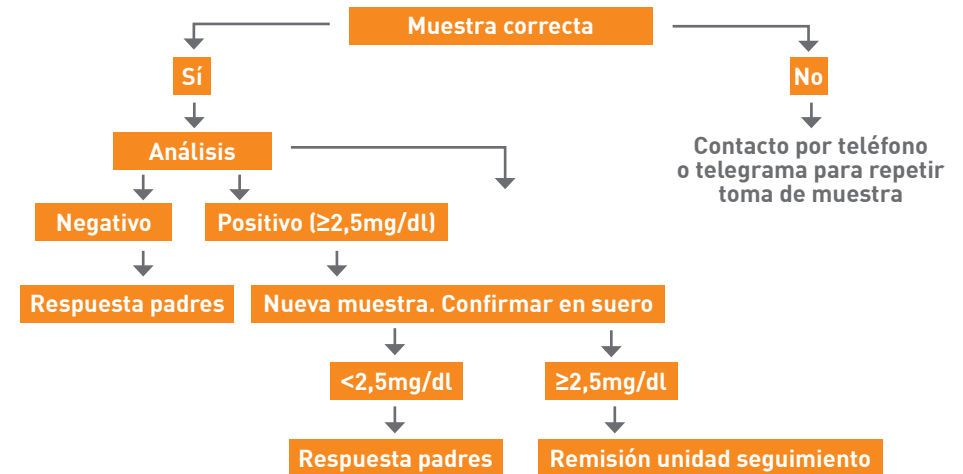
Si la muestra recibida en el laboratorio no es correcta se debe contactar con los padres por teléfono o telegrama para la toma de una segunda muestra.

Si el resultado es negativo (fenilalaninemia  $< 2,5\text{mg/dl}$ ), el resultado se comunicará a los padres por correo.

Si el resultado es  $\geq 2,5\text{mg/dl}$  o hay dudas en su interpretación, se repetirá

la determinación en una muestra de sangre venosa, con el fin de realizar la confirmación diagnóstica. En estas situaciones se contactará con la familia por teléfono o telegrama para realizar la extracción de sangre venosa.

Figura 4. Algoritmo de funcionamiento del cribado neonatal de fenilcetonuria.



Los resultados se obtienen habitualmente en un plazo de 5 días.

#### DERIVACIÓN DE CASOS SOSPECHOSOS

Los casos con resultado positivo se remiten desde el laboratorio a las unidades de seguimiento para completar el diagnóstico definitivo y realizar el tratamiento y control.

Estas unidades cuentan con los medios materiales y profesionales con la cualificación necesaria para poder garantizar un diagnóstico y tratamiento correcto. Además, su número limitado facilita la intercomunicación con el laboratorio. Sin embargo, a lo largo de la evolución del paciente,

# CRIBADO NEONATAL DE ANEMIA DE CÉLULAS FALCIFORMES

estas unidades podrán derivar a los niños/as a aquellos centros sanitarios más cercanos a su domicilio habitual y en los que pueda realizarse un seguimiento adecuado.

En la tabla 2 se incluyen las unidades de seguimiento de la fenilcetonuria que existen actualmente en la Comunitat Valenciana.

**Tabla 2.** Fenilcetonuria: unidades de seguimiento.

Departamento de salud	Servicio
Vinaròs Castellón La Plana Sagunto Valencia – Clínico - Malvarrosa Gandia Valencia - Arnau de Vilanova - Lliria Valencia - La Fe Manises Requena Valencia – Hospital General Valencia – Doctor Peset La Ribera Xàtiva - Ontinyent	Unidad de Gastroenterología, Metabolismo y Nutrición. Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia
Alicante – Sant Joan d'Alacant Dénia Marina Baixa Alcoy Elda Alicante – Hospital General Orihuela Torrevieja Elche – Hospital General Elche - Crevillent	Servicio de Pediatría. Hospital San Juan de Alicante

La drepanocitosis o anemia de células falciformes es la forma más frecuente y mejor conocida de hemoglobinopatía estructural y se debe a una alteración genética de la hemoglobina, que se transmite con **herencia autosómica recesiva** y se caracteriza por la presencia de hemoglobina S.

Las **manifestaciones clínicas** comienzan en los primeros meses de vida (4-6 meses) y se deben tanto a la anemia (palidez, fatiga), como a los episodios vasooclusivos (isquemia tisular e infartos). El crecimiento y desarrollo están alterados y es frecuente la hepatoesplenomegalia. La complicación más frecuente son las infecciones, principales responsables de la muerte en niños de 1-3 años (sobre todo neumocócicas).

Sin el diagnóstico neonatal, la **mortalidad** por anemia de células falciformes en los primeros años de vida es del 10% en los países más desarrollados. La detección y tratamiento precoz han demostrado disminuir la mortalidad.

El gen para la drepanocitosis se da con **mayor frecuencia** en la población negra de África Ecuatorial, donde el gen afecta hasta a un 40%

de la población. También está presente en aproximadamente el 10% de la población americana, de manera que en EEUU, país con una elevada proporción de población negra, se estima que hay 2 millones de portadores y que se produce alrededor de 1 caso por cada 1.000 recién nacidos vivos. Sin embargo, en Europa existe una gran variabilidad en la prevalencia de la enfermedad entre unos y otros países, con prevalencias muy bajas en el norte de Europa y más elevadas en países de la cuenca mediterránea.

En España no se dispone de información contrastada sobre la prevalencia global de las hemoglobinopatías estructurales, aunque existen aproximaciones obtenidas a partir de investigaciones descriptivas realizadas en regiones geográficas concretas. Así, un estudio realizado por la Sociedad Española de Hematología Pediátrica a partir de la información de 40 hospitales de toda España, confirma un incremento muy significativo de pacientes pediátricos con enfermedad de células falciformes entre 2000 y 2004. En este período de tiempo el número de pacientes con la enfermedad pasó de 42 a 138, lo que representa un incremento del 200% en 5 años.

## BASES GENÉTICAS Y DEL CRIBADO

La drepanocitosis o anemia de células falciformes se debe a una alteración genética de la hemoglobina, que afecta al codón 6 de la cadena de beta globina, se transmite con herencia autosómica recesiva y se caracteriza por la presencia de hemoglobina S. Hay que distinguir a los portadores heterocigotos de una sola mutación en el locus de la globina y a los homocigotos o dobles heterocigotos:

-Forma heterocigota o rasgo falciforme (HbAS). Las personas con rasgo falciforme son portadoras de la hemoglobina S. En este caso el paciente tiene un 30-40% de HbS, no presenta manifestaciones clínicas, las cifras y la morfología sanguínea son normales y su desarrollo físico es normal.

-Forma homocigota o anemia falciforme (HbSS). Aparece cuando la mutación afecta a los 2 alelos del gen correspondiente a la cadena  $\beta$ . En este caso, prácticamente toda la hemoglobina (75-95%) es HbS, siendo el resto F. El resultado es la producción de eritrocitos rígidos que no atraviesan los pequeños vasos sanguíneos o lo hacen con dificultad.

Los hematíes adquieren forma de hoz, no son flexibles, se adhieren al endotelio vascular y taponan las pequeñas arteriolas y capilares, lo que origina oclusión e infarto, así como la liberación del grupo hemo que interacciona con la membrana de los glóbulos rojos, causando hemólisis y la consecuente anemia.

-Formas dobles heterocigotas (HbS-talasemia y HbSC) tienen una expresión clínica similar a la anterior, pero suelen ser menos severa.

En los últimos años, varios países de Europa, como Francia, Bélgica o el Reino Unido, han ido incluyendo la detección precoz de hemoglobinopatías estructurales en los programas de cribado neonatal. En España, los movimientos de población de la última década, con una creciente llegada de población procedente de Latinoamérica y África, hacen recomendable abandonar el criterio clásico de asociar la anemia falciforme sólo a determinadas localizaciones geográficas. Estos flujos migratorios están teniendo como consecuencia, la aparición de nuevos fenotipos y patologías que representan un importante problema de salud pública en zonas geográficas donde tradicionalmente no existían.

En la Comunidad de Madrid, donde se realiza cribado neonatal de esta enfermedad desde 2003, se ha hallado una prevalencia de 0,16 recién nacidos con anemia de células falciformes por cada 1.000 nacimientos y una prevalencia de 5,57 por cada 1.000 nacidos vivos con variantes de hemoglobina. La Comunidad Autónoma Balear, también ha incorporado recientemente este cribado, informando una prevalencia de anemia falciforme (homocigotos para la HbS) de 0,15 por cada 1.000 nacimientos y de 9,9 por cada 1.000 nacimientos con alguna variante hemoglobínica.

La Comunitat Valenciana, Cataluña, la Comunidad de Madrid y Andalucía, agrupan a más de las dos terceras partes de las personas inmigrantes. Este fenómeno ha llevado aparejado un incremento de la natalidad en los últimos años, que ha supuesto para la Comunitat Valenciana pasar de un 4% de nacimientos de madre extranjera en 2000 al 23% en 2009. En la tabla 3 se representa la evolución de nacimientos por área geográfica de procedencia de la madre, donde puede apreciarse que el mayor peso lo tienen las mujeres procedentes de Latinoamérica, Europa del Este, Europa Occidental y Magreb y, en menor medida, las de África Subsahariana y Asia.

**Tabla 3.** Evolución de los nacimientos según área de procedencia de la madre. Comunitat Valenciana.

	2005	2008	2010
España	37.766	42.615	39.016
África del Norte	1.022	3.232	2.962
África Subsahariana	165	561	518
América Central y del Sur	2.189	4.616	3.665
América del Norte	21	30	31
Asia	251	545	550
Europa del Este	1.367	3.823	3.058
Europa Occidental	867	1.055	1.174
Oceanía	8	7	9
Oriente Medio	47	98	156

Los laboratorios de cribado neonatal del Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia y del Hospital General Universitario de Alicante, han desarrollado un estudio piloto para conocer la prevalencia de la enfermedad en nuestra comunidad. Los resultados obtenidos son superponibles a los publicados en la Comunidad de Madrid y en la Balear, con una prevalencia de 0,15 por mil nacimientos. De acuerdo con este estudio piloto, es previsible una frecuencia de detección de 1 caso por cada 6.700 recién nacidos sobre el total de nacimientos de la Comunitat (51.808 en 2010) lo que supondría encontrar unos 7-8 casos anuales y unos 300 neonatos con rasgo falciforme y, por tanto susceptibles de consejo genético.

Uno de los aspectos facilitadores de la puesta en marcha de un programa de cribado de anemia de células falciformes es que se puede asociar a otros programas ya existentes de cribado neonatal (hipotiroidismo congénito y fenilcetonuria), aprovechando sus mecanismos y su estructura. Además las técnicas de cribado han mostrado una sensibilidad y especificidad cercanas al 100% y su coste-efectividad está justificado de acuerdo con la prevalencia encontrada en la prueba piloto llevada a cabo en la Comunitat.

Los beneficios de la detección neonatal del estado de portador falciforme están relacionados con la posibilidad de tomar decisiones informadas sobre el futuro reproductivo de los padres, decisiones informadas sobre el futuro reproductivo del niño/a y la oportunidad de educar a las familias sobre el estado de portador. Los portadores de rasgo falciforme no parecen tener menor expectativa de vida, aunque el riesgo de una muerte no explicada es algo mayor.

### **PROTOCOLO PARA LA REALIZACIÓN DEL CRIBADO**

#### **Información a los padres o tutores**

Es uno de los aspectos clave del programa. Las indicaciones para realizarla están recogidas en el apartado de este manual dedicado a describir aspectos generales comunes al cribado neonatal de estas enfermedades.

#### **Toma de muestra**

Se realizará de acuerdo a lo recogido en el epígrafe correspondiente del apartado de aspectos generales del programa incluido en este documento.

Esta toma se realizará en la maternidad antes del alta del recién nacido junto con la toma para el cribado del hipotiroidismo congénito.

#### **Cumplimentación de la ficha de datos, autorización y remisión al laboratorio**

Se realizará de acuerdo a lo descrito en el epígrafe correspondiente del apartado de aspectos generales del programa de este manual. Se remitirán todas las muestras de sangre junto con la ficha cumplimentada en la que **constará la autorización**, en su correspondiente sobre, al laboratorio de referencia de cribado neonatal de enfermedades congénitas, que son el Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia para los centros sanitarios de las provincias de Castellón y Valencia, y el Hospital General Universitario de Alicante para los ubicados en la provincia de Alicante.

#### **Proceso en el laboratorio**

Es un cribado cualitativo de presencia de hemoglobinas F, A, S, D, C, E.

Las muestras de sangre impregnadas en papel se analizan por cromatografía líquida de alta resolu-

ción (HPLC) de intercambio catiónico, que en 3 minutos ofrece un cromatograma de hemoglobinas.

El disco de cribado contiene 10 µl de sangre total. De este, se recorta un pequeño disco de 3 mm de diámetro cuya sangre se eluye para la determinación. Las muestras eluidas se colocan en una placa de micropocillos a una temperatura de  $9 \pm 2^\circ\text{C}$  en el módulo de muestras y la aguja inyecta un volumen en el flujo de análisis. Dos bombas de doble pistón y gradiente programado controlan la mezcla de tampón de elución en el flujo de análisis.

Ambos, muestra y mezcla de tampón pasan por la columna de análisis. Por acción de la fuerza iónica se separan las hemoglobinas que van eluyendo con un tiempo de retención característico para cada hemoglobina.

Como detector se utiliza un fotómetro de  $\lambda$  doble (415 y 690 nm), 415 para la lectura de la absorbancia y 690 para corregir en los valores de referencia los cambios del gradiente del tampón.

Se genera un gráfico con un cromatograma de absorbancias frente a tiempo.

La identificación de las hemoglobinas desconocidas se hace comparando los tiempos de retención de éstas frente a patrones correspondientes que se utilizan en el mismo sistema de análisis.

Los resultados patológicos se confirman en una muestra de sangre total por electroforesis capilar. El método consiste en la separación de las formas de hemoglobina según la carga eléctrica en un capilar de sílice.

### Interpretación de los resultados

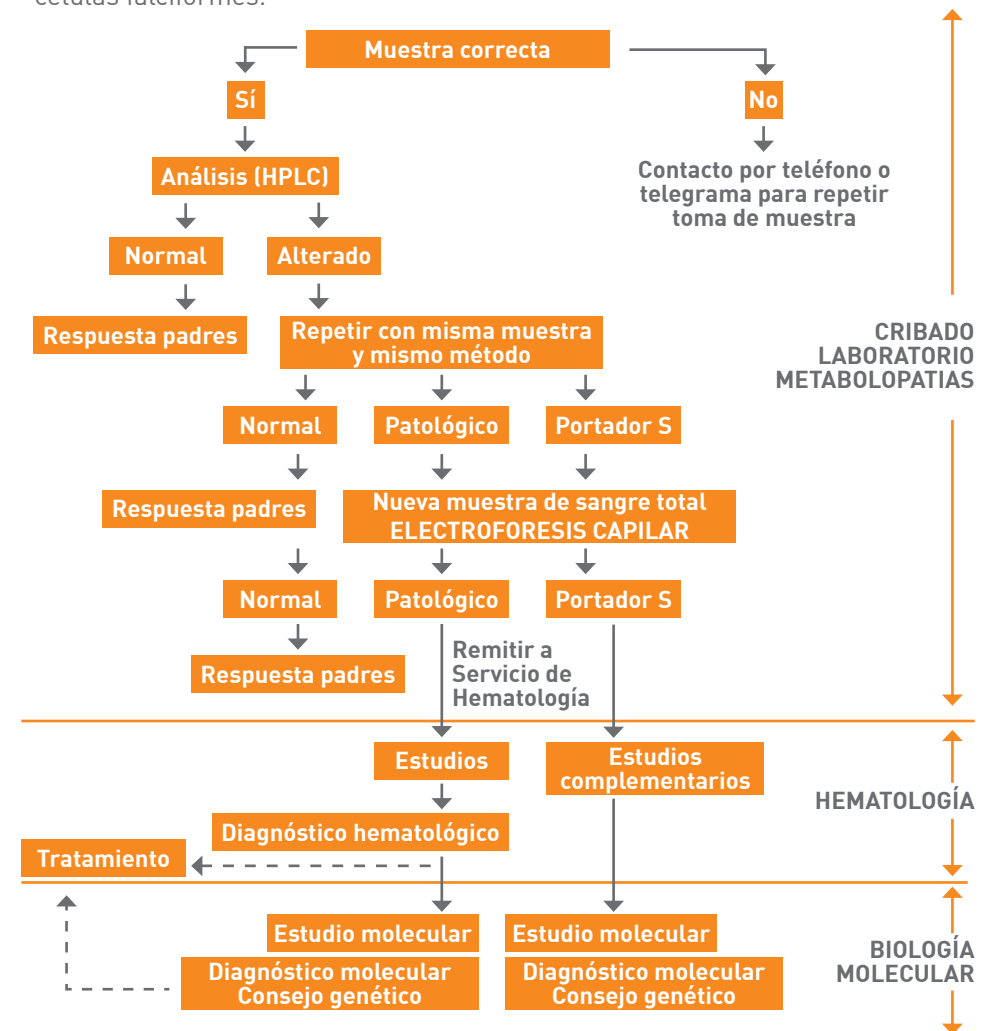
Una vez realizadas las técnicas de cribado neonatal de anemia falciforme se establecerán tres opciones totalmente diferenciadas: a) Sin alteración falciforme; b) Homocigóticos de anemia falciforme o heterocigóticos combinados; y c) Portadores de rasgo falciforme. El proceso a seguir en cada caso está expresado en el diagrama de flujo adjunto y será:

a. Sin ninguna característica anómala en el cribado, se establece como resultado del cribado normal, el niño/a sale del programa y se comunica a los padres dicho resultado mediante la notificación correspondiente por correo postal.

b. Homocigosis o heterocigosis combinada de rasgo falciforme: En los casos en los que se encuentra en el cribado homocigosis de anemia falciforme o una combinación de rasgo falciforme con otras mutaciones detectables en el cribado neonatal y que pueden dar patología asociada, se realizará la recaptación del niño/a por la Unidad de Cribado Neonatal, toma de muestra de sangre y confirmación diagnóstica por los métodos que se detallan en el siguiente apartado. Tratamiento y seguimiento por las unidades hospitalarias de seguimiento de Hematología Infantil establecidas.

c. Portadores de rasgo falciforme: En principio y a no ser que el rasgo falciforme se una a alguna alteración talasémica, el portador es un individuo absolutamente sano. No obstante es pertinente el realizar un diagnóstico de portadores con el fin de poder establecer un consejo genético encaminado a opciones reproductivas informadas, tanto de la familia, como en un futuro del niño/a portador.

Figura 5. Algoritmo de funcionamiento del cribado neonatal de anemia de células falciformes.



## DERIVACIÓN DE CASOS SOSPECHOSOS Y PORTADORES

### Información a los padres o tutores

Los casos con resultado de sospecha de padecer un síndrome drepanocítico o ser portadores de él se remiten desde el laboratorio a las unidades de seguimiento para completar el diagnóstico definitivo y realizar el tratamiento y control. Estas unidades cuentan con los medios materiales y cualificación de los profesionales necesaria para poder garantizar un diagnóstico y tratamiento correcto. Además, su número limitado facilita la intercomunicación con el laboratorio. Sin embargo, a lo largo de la evolución del paciente, estas unidades podrán derivar a los niños/as a aquellos centros sanitarios más cercanos a su domicilio habitual y en los que pueda realizarse un seguimiento adecuado.

En la tabla 4 se incluyen las unidades de seguimiento para la anemia de células falciformes que existen actualmente en la Comunitat Valenciana.

En las unidades de seguimiento se realizará el consejo genético de los niños y niñas con síndrome drepanocítico, portadores y sus familias. También serán estas unidades las que soliciten el estudio de biología molecular para poder completar el diagnóstico y realizar el consejo genético de forma adecuada. El Laboratorio de Genética del Hospital Universitario y Politécnico La Fe asumirá inicialmente esta función, pudiendo ampliarse al Hospital General Universitario de Alicante en ejercicios siguientes si se considera conveniente.

El seguimiento y tratamiento de estos pacientes se ajustará a la evidencia científica, siendo de referencia la **Guía de práctica clínica sobre enfermedad de células falciformes pediátrica** de la Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas SEHOP-2010.

**Tabla 4.** Anemia de células falciformes: unidades de seguimiento.

Departamento de salud	Servicio
Vinaròs Castellón La Plana	Servicio de Pediatría. Hospital General de Castellón
Sagunto Valencia – Clínico - Malvarrosa Gandia	Servicio de Pediatría – Hematología Pediátrica. Hospital Clínico Universitario de Valencia
Valencia - Arnau de Vilanova - Lliria Valencia - La Fe Manises Requena Valencia – Hospital General Valencia – Doctor Peset La Ribera Xàtiva - Ontinyent	Servicio de Pediatría – Hematología Pediátrica. Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia
Alicante – Sant Joan d'Alacant Dénia Marina Baixa Alcoy Elda Alicante – Hospital General Orihuela Torrevieja Elche – Hospital General Elche - Crevillent	Servicio de Pediatría – Hematología Pediátrica. Hospital General Universitario de Alicante

# CRIBADO NEONATAL DE FIBROSIS QUÍSTICA

La fibrosis quística (FQ) es una **enfermedad multisistémica**, de **origen genético** debida a la mutación en el gen que codifica la "proteína reguladora de la conductancia transmembrana de la FQ (CFTR, siglas del inglés "**cystic fibrosis transmembrane conductance regulator**"), localizado en el cromosoma 7.

La alteración de este gen conlleva un defecto en el transporte de electrolitos a través de las membranas celulares, lo que se traduce en una alteración de la función de muchos órganos como el tracto respiratorio, el tracto gastrointestinal, páncreas, hígado, glándulas sudoríparas y tracto genitourinario.

Su frecuencia es más elevada en personas de raza caucásica (1:2.000-6.000 nacimientos), especialmente en las procedentes del norte de Europa, siendo menos frecuente en los países de la costa mediterránea (la prevalencia en el Reino Unido es de 1:3.229 nacimientos, en Francia de 1:4.801). Los estudios efectuados en España muestran también una diferente distribución según las CC.AA., siendo su frecuencia de 1:4.430 re-

cién nacidos en Galicia, 1:4.339 en Castilla-León, 1:6.244 en Cataluña, 1:6.602 en Baleares, 1:5.376 en Murcia y de 1:4.800 en Aragón.

Su **expresión clínica** es diversa, afectando principalmente al aparato respiratorio y digestivo, pero también al páncreas endocrino y aparato reproductor. En la tabla 5 se sintetizan las manifestaciones clínicas de esta enfermedad.

La **supervivencia** de las personas con FQ se ha **prolongado** mucho en los últimos años. De hecho, en los años 80 del pasado siglo pocos eran los que alcanzaban la adolescencia, mientras que en el año 2000 en EEUU la edad media en el momento del fallecimiento fueron los 24 años (5% antes de los 10, 25% antes de los 17 y 75% antes de los 35 años). El fallecimiento generalmente se debe al deterioro respiratorio (insuficiencia respiratoria, cor pulmonale, neumonía, neumotorax). Es de esperar que las mejoras en el abordaje de esta enfermedad, incluida su detección precoz a través del cribado, contribuyan a prolongar aún más la supervivencia de estas personas.

**Tabla 5.** Características fenotípicas compatible con un diagnóstico de FQ.

1. Enfermedad respiratoria crónica manifestada por:
  - a. Infección / colonización persistente con un patógeno típico de FQ, incluyendo *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* no tipable, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, y *Burkholderia cepacia*.
  - b. Tos crónica y producción de esputo.
  - c. Alteraciones persistentes en la radiografía de torax (p.e. bronquiectasias, atelectasias, infiltrados, hiperinsuflación).
  - d. Obstrucción de la vía aérea, manifestada por sibilancias y atrapamiento aéreo.
  - e. Pólipos nasales; anomalías radiográficas o en TAC de los senos paranasales.
  - f. Acropaquias
2. Alteraciones gastrointestinales y nutricionales, incluidas:
  - a. Intestinales: ileo meconial, síndrome de obstrucción intestinal distal, prolapso rectal.
  - b. Pancreáticas: insuficiencia pancreática, pancreatitis aguda recurrente, pancreatitis crónica, anomalías pancreáticas en imagen.
  - c. Hepáticas: ictericia neonatal prolongada, enfermedad hepática crónica manifestada clínica o histológicamente como cirrosis biliar focal o cirrosis multilobular.
  - d. Fallo nutricional del crecimiento (malnutrición calórico-proteica), hipoproteïnemia y edema, complicaciones secundarias de déficit de vitaminas liposolubles.
3. Síndromes de pérdida de sal: depleción aguda de sal, alcalosis metabólica crónica.
4. Anomalías genitales en hombres, que derivan en azoospermia obstructiva.

Fuente: Farrell Ph et al. J Pediatr 2008; 153(2): S4-S14

## BASES GENÉTICAS Y DEL CRIBADO

La FQ es una enfermedad hereditaria de transmisión autosómica recesiva, es decir, que para que se manifieste es necesario que los dos genes (alelos) CFTR del individuo (el procedente de la madre y el procedente del padre) tengan una mutación relacionada con la FQ. Cuando solo uno de los genes posee la mutación, el individuo será un portador, pero no manifestará la enfermedad.

El gen CFTR se localiza en 7q,31,2, es decir, en el brazo largo del cromosoma 7. Se han descrito más de 1.500 mutaciones del gen CFTR en el mundo, variando la frecuencia de ellas en los distintos países. En España se han descrito más de 70. Sin embargo, una de ellas, la F508del, es la más frecuente en la mayoría de las poblaciones, siendo responsable de aproximadamente el 50% de las mutaciones en la población española del área mediterránea. El resto de las mutaciones se distribuyen con diferente frecuencia en los distintos países, siendo algunas de ellas especialmente frecuentes en determinados grupos étnicos.

La elevada heterogeneidad alélica que caracteriza a nuestra población al haberse descrito en ella más de 100 mutaciones distintas causantes de FQ, unido a la distribución geográfica específica para algunas de ellas, supone que el rastreo mutacional de la FQ en España represente un proceso laborioso y económicamente costoso, subsanado a nivel rutinario asistencial con el rastreo de mutaciones en el gen CFTR que permita detectar al menos el 80% de alelos de FQ (nivel mínimo recomendado por la European Concerted Action on Cystic Fibrosis). En la tabla 6 figura la relación de mutaciones más frecuentes en nuestro medio, donde se observa que solo una escasa proporción de ellas se presenta con una frecuencia superior al 1%.

Cabe resaltar que no todas las mutaciones tienen la misma capacidad de producir enfermedad. Así, mientras que existen mutaciones, como la F508del, que se consideran causantes de enfermedad y van habitualmente asociadas a las formas típicas de FQ, existen otras cuya repercusión clínica es mucho menor, siendo más frecuente detectarlas en pacientes con variantes leves de la patología, los denominados "trastornos relacionados con CFTR". Además, se han



**Tabla 6.** Mutaciones del gen CFTR más frecuentes en pacientes españoles con FQ.

Mutación	Nº casos	%
F508del	1009	51,74
G542X	150	7,69
N1303K	57	2,92
1811+1.6kbA>G	36	1,84
R334W	35	1,79
L206W	32	1,64
711 + 1G > T	31	1,58
Q890X	28	1,43
R1162X	25	1,28
2789 + SG > A	24	1,23
R1066C	23	1,18
I507del	21	1,07
1609delCA	18	0,92
712-1G > T	18	0,92
3272-26A > G	18	0,92
2183AA > G	16	0,82
G85E	15	0,77
2869insG	15	0,77
W1282X	15	0,77
V232D	14	0,71
A1006E	12	0,61
2184insA	11	0,56
K710X	11	0,56
<b>TOTAL (n = 23)</b>	<b>1.834</b>	<b>83,72%</b>

Fuente: MJ Alonso et al. Spectrum of Mutations in the CFTR Gene in Cystic Fibrosis Patients of Spanish Ancestry. *Annals of Human Genetics*, 2006, 71: 194-201.

descrito cambios en el gen CFTR que no tienen repercusión clínica, y otros de los que se desconoce todavía el efecto clínico que tienen.

Para que se manifieste la FQ será necesario que ambos alelos sean mutaciones que producen FQ. Cuando una lo es y la otra está asociada a trastornos relacionados con la CFTR, la variante de la enfermedad será menos severa.

Existen formas más leves de la enfermedad, cuando ambos alelos presentan dichas mutaciones menos agresivas del gen CFTR, que hacen su debut clínico más tarde en la infancia, incluso en la adolescencia o edad adulta, y que cursan con poca sintomatología, como esterilidad, bronquiectasias...

El cribado poblacional de la FQ se inició después de que, en 1979, se estableciera la posibilidad de su detección en los recién nacidos mediante la determinación de la tripsina inmunoreactiva (TIR) en sangre de talón.

Un gran avance posterior vino de la mano del descubrimiento del gen regulador de la conductancia transmembrana de la FQ (CFTR) en 1989, ya que la posibilidad de determinar sus mutaciones y aplicarlo al cribado aumenta enormemente su valor predictivo positivo.

Los múltiples estudios realizados, especialmente los 2 ensayos aleatorios controlados, en el Reino Unido y en EEUU, han permitido evidenciar los beneficios y potenciales riesgos de este cribado. Así, los CDC en 2004 consideran que el cribado neonatal de la FQ está justificado, y una revisión de la Colaboración Cochrane en 2009, reconoce los múltiples beneficios de este cribado y que su coste económico es similar al de otras pruebas, como la fenilcetonuria, y menor que el diagnóstico tradicional.

Los beneficios del cribado para los pacientes con FQ se resumen en la tabla 7.

**Tabla 7.** Beneficios evidenciados en los pacientes con FQ por el cribado neonatal.

Mejora en el crecimiento (peso y talla)  
Previene las deficiencias de proteínas y vitaminas liposolubles  
Mejora la función pulmonar  
Reduce la carga asistencial (disminuye 2-3 veces los ingresos hospitalarios y la necesidad de tratamiento intravenoso y nebulizado)  
Aumenta la supervivencia  
Permite la prevención primaria (reducción de nuevos casos de FQ) por el consejo genético

Además, el cribado puede tener efectos psicosociales positivos como consecuencia de un menor stress de las familias de niños/as con FQ diagnosticados a través del cribado en comparación con los diagnosticados a través de sospecha clínica.

Como contrapartida, las familias de los niños/as con resultado falsamente positivo pueden verse sometidas a un periodo de stress desde la comunicación del resultado de sospecha de la enfermedad en el cribado hasta que se descarta la enfermedad con la prueba del sudor. Para minimizar lo máximo posible este problema, los profesionales sanitarios deben ser especialmente cuidadosos cuando informan a la familia desde incluso antes de realizar la primera toma de muestra. Ade-

más, se deberá reducir lo máximo posible el periodo de incertidumbre desde la comunicación del resultado del cribado hasta la realización de la prueba de confirmación.

Los primeros programas de cribado de FQ se desarrollaron en los años 80, pero ha sido en la última década cuando su implantación se está generalizando. Actualmente está implantado en Australia, EE.UU., Nueva Zelanda, Austria, Francia, Eslovaquia, Polonia, Reino Unido, Rusia, varios de los estados de Brasil, Canadá, Alemania, Grecia, Italia y Países Bajos. En España lo desarrollan diversas CC.AA.: Aragón, Baleares, Canarias, Cataluña, Castilla-León, Extremadura, Galicia, Madrid, Murcia, País Vasco y Andalucía.

Las técnicas empleadas en el cribado varían en los distintos programas de cribado. Suele realizarse en 2 fases consistiendo la primera de ellas en la determinación de la TIR en sangre seca de talón tomada transcurridas más de 48 horas de vida. Dado que alrededor del 0,5-1% de recién nacidos sin FQ presentan niveles altos de TIR en los primeros días de vida, pero solo menos del 10% de ellos tendrán la enfermedad, es necesario realizar en ellos una segunda fase de cribado antes de derivarlos para la confirmación del diagnóstico mediante la prueba del sudor.

La segunda fase se realiza solo en los recién nacidos con valores elevados de TIR y puede consistir en una segunda determinación de TIR alrededor de la 3ª semana de edad, o en el análisis genético realizado sobre la misma muestra inicial de sangre seca de talón buscando la presencia de mutaciones del gen CFTR, o una combinación de ambas.

La técnica empleada condiciona la sensibilidad y especificidad del cribado que es en el caso de la secuencia TIR/TIR del 83-95% y 88-99% respectivamente, y en el caso de TIR/DNA del 94-100% y 98-99% respectivamente. La sensibilidad y especificidad

de la técnica empleada, junto con la prevalencia de la FQ en la población determina el valor predictivo positivo y negativo de la prueba de cribado.

El cribado establece la sospecha de que el niño/a tenga FQ, pero es necesario tras ello iniciar el proceso clínico de confirmación que establezca el diagnóstico definitivo o descarte la enfermedad. Este diagnóstico se basa en la valoración conjunta de la presentación clínica, de las pruebas de la función de la conductancia transmembrana de la FQ, especialmente en el test del sudor, y del análisis genético.

Un resultado positivo del cribado (TIR elevado y 2 mutaciones) debe ser siempre confirmado mediante el test del sudor para establecer el diagnóstico de FQ.

#### **PROTOCOLO PARA LA REALIZACIÓN DEL CRIBADO**

##### **Información a los padres o tutores**

Es uno de los aspectos clave del programa y deben seguirse las indicaciones recogidas en el apartado de este manual dedicado a describir aspectos generales comunes al cribado neonatal de estas enfermedades.

### Toma de muestra

Se realizará de acuerdo a lo recogido en el epígrafe correspondiente del apartado de aspectos generales del programa incluido en este documento, siempre después de las 48 h horas de vida.

### Cumplimentación de la ficha de datos, autorización y remisión al laboratorio

Se realizará de acuerdo a lo descrito en el epígrafe correspondiente del apartado de aspectos generales del programa de este manual. Se remitirán todas las muestras de sangre junto con la ficha cumplimentada, en su correspondiente sobre, al laboratorio de referencia de cribado neonatal de enfermedades congénitas, que son el Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia para los centros sanitarios de las provincias de Castellón y Valencia, y el Hospital General Universitario de Alicante para los ubicados en la provincia de Alicante.

### Proceso en el laboratorio

En el laboratorio de cribado neonatal de enfermedades congénitas se introducirán los datos del recién

nacido y, posteriormente, los resultados de las analíticas realizadas en la aplicación informática específica del programa de cribado.

El laboratorio de cribado neonatal de enfermedades congénitas realiza la determinación en todas las muestras de sangre de la tripsina inmunoreactiva (TIR). La técnica para ello será de inmunoelectroforesis.

Cuando el valor es superior al punto de corte (que se establecerá a lo largo del primer año de la puesta en marcha del cribado, teniéndose como referencia los valores superiores al percentil 99,5 ó a 65 ng/ml), se remitirá la muestra de sangre seca del talón al laboratorio de genética de la Unidad de Genética y Diagnóstico Prenatal Hospital Universitario y Politécnico La Fe.

En el laboratorio de genética se determinará la presencia de mutaciones del gen CFTR. Se utilizará un sistema comercial para el rastreo convencional de 50 de las mutaciones más frecuentes en las diferentes poblaciones europeas; la sensibilidad que alcanza dicho sistema en lo que se refiere a nivel de detección de mutaciones de FQ en la población española y, concretamente, en la

Comunitat Valenciana, es  $\geq 80\%$  que permite estimar que se identificará mutación de ambos alelos del gen CFTR en el 64% de los recién nacidos de origen español con FQ, detectándose solo un alelo mutado en el 32% de casos con FQ, y ninguno de los alelos mutados en el 4% de ellos. Es decir, que el sistema comercial de cribado identificará mutación en al menos un alelo en el 96% de los recién nacidos con FQ.

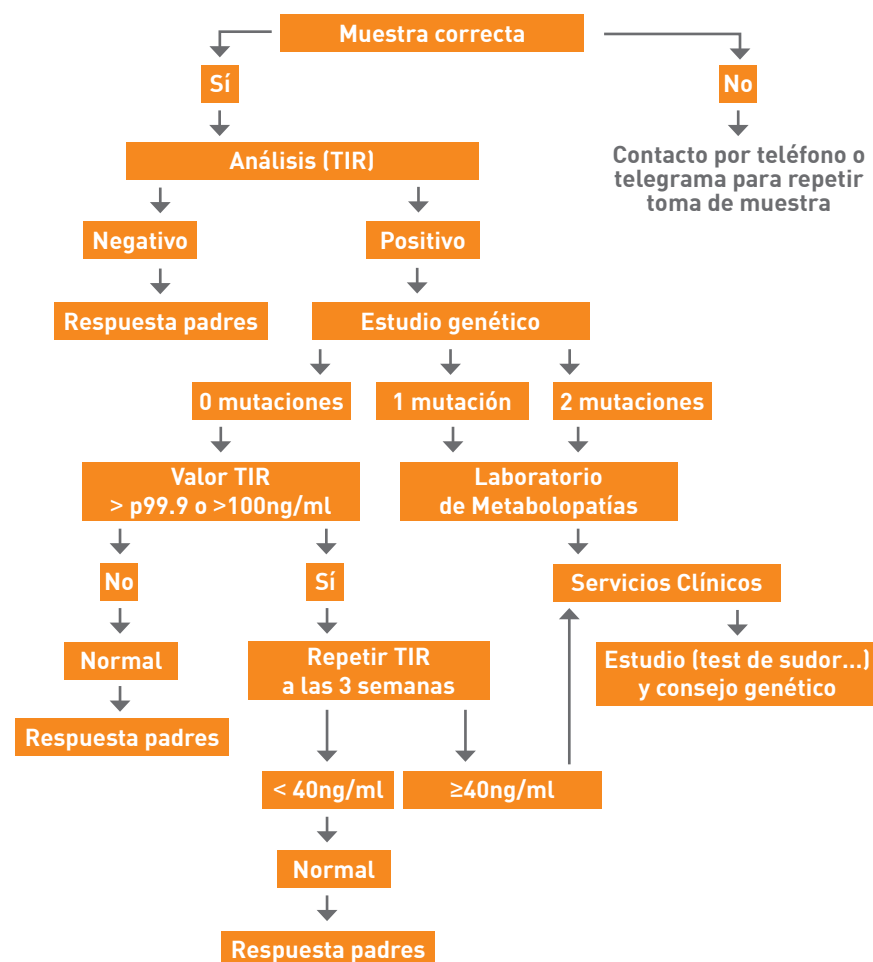
El laboratorio de genética registrará el resultado en el Registro de Metabolopatías. De este modo los dos laboratorios de metabolopatías (Hospital Universitario y Politécnico La Fe y Hospital General Universitario de Alicante) conocerán los resultados de todos los recién nacidos remitidos a estudio genético. Además de esta vía, cuando se detecte una o dos mutaciones, el laboratorio de genética contactará por vía telefónica con el laboratorio de metabolopatías para comunicarle el resultado.

El laboratorio de cribado neonatal de enfermedades congénitas contactará telefónicamente con los padres de los recién nacidos en los que se hayan detectado una o dos mutaciones,

y los derivará a los servicios clínicos de seguimiento, ya que en todos ellos está indicado realizar un test del sudor para confirmar o descartar una FQ, y proceder al tratamiento en su caso. Estos servicios clínicos también realizarán el consejo genético, pudiendo solicitar apoyo técnico al laboratorio de genética.

Cuando no se encuentre ninguna mutación, pero el valor de la TIR en la muestra sea superior a un determinado punto de corte (que se establecerá a lo largo del primer año de la puesta en marcha del cribado, teniéndose como referencia un valor superior al percentil 99,9 ó a 100ng/ml), se contactará con la familia y se le solicitará una segunda muestra de sangre a la edad de 3 semanas. En ella se volverá a determinar la TIR y, en el caso de que sea superior a determinado punto de corte (que se establecerá a lo largo del primer año de la puesta en marcha del cribado, teniéndose como referencia valores superiores a 40 ng/ml), se remitirá para estudio al servicio clínico de referencia, ya que en todos ellos está indicado realizar un test del sudor para confirmar o descartar una FQ, y proceder al tratamiento en su caso.

Figura 6. Algoritmo de funcionamiento del cribado neonatal de fibrosis quística.



## Interpretación de los resultados

### 1. Elevación de la tripsina inmunoreactiva

El valor de TIR puede encontrarse elevado en el periodo neonatal debido a que el recién nacido tenga una FQ, pero también puede estar elevado en recién nacidos sin FQ como consecuencia de diversas condiciones fisiológicas y médicas:

-Toma realizada en las primeras 48 horas de vida, durante las que es más frecuente encontrar un valor alto de la TIR.

-Stress perinatal, lo que explica que una mayor proporción de recién nacidos de UCI Neonatal tienen niveles elevados de TIR.

-Infecciones congénitas, insuficiencia renal, atresia intestinal, trisomías 13 y 18.

-Origen étnico: la concentración de TIR en el periodo neonatal es mayor en los recién nacidos cuyos padres proceden de países del Norte de África.

En todos los casos en los que la TIR está elevada, en el laboratorio de cribado se realiza, en la misma

muestra de sangre seca, el estudio genético de FQ. Con ello se pretende reducir en la medida de lo posible la inquietud innecesaria en los padres y la realización de un número elevado e igualmente innecesario de test del sudor, dado que aproximadamente sólo 2 de 100 recién nacidos con TIR elevada tienen realmente una FQ.

### 2. Tripsina inmunoreactiva en valores normales

Cuando el valor de TIR se encuentra por debajo del punto de corte se puede excluir, generalmente, la presencia de FQ en el recién nacido.

Sin embargo, en un pequeño porcentaje de casos este resultado es falsamente negativo, es decir, que a pesar de que el valor de la TIR esté dentro de los límites de la normalidad, el recién nacido tiene FQ. Ello es debido a que la sensibilidad de la prueba de cribado es del 83-86% con el protocolo TIR/TIR y del 94-100% con el protocolo TIR/DNA.

Esta circunstancia se da especialmente en los casos que debutan como ileo meconial. Por lo que a **todo recién nacido con ileo meconial se le debe realizar un test del sudor, in-**

### **dependientemente del resultado de la prueba de cribado de FQ.**

También es frecuente encontrar niveles de TIR dentro de los límites de la normalidad en ciertas variantes genéticas de la FQ.

Por todo ello, **cuando exista una sospecha clínica de FQ en un niño/a (p.e. malabsorción, bronquiolitis de repetición...)** se debe realizar una prueba del sudor aunque el resultado de la prueba de cribado en el periodo neonatal fuera normal. Lo contrario llevaría aparejado un retraso en el diagnóstico de estos casos, que es necesario evitar.

### **3. Estudio genético**

Cuando el valor de TIR es elevado se realiza el estudio genético que identificará la presencia de mutaciones genéticas del gen CFTR. El resultado puede ser:

#### **3.1 Presencia de 2 alelos con mutación relacionada con FQ.**

Cuando los 2 alelos corresponden a mutaciones relacionadas con la FQ el niño/a desarrollará la enfermedad. En estos casos la prueba de sudor confirmará la enfermedad

mostrando una elevación de la concentración de cloro.

El nivel de gravedad estará relacionado con el tipo de mutaciones presentes, de manera que cuando ambos genes se correspondan con mutaciones relacionadas con enfermedad grave (ver tabla 6) la expresión de la enfermedad será mayor que cuando uno de los genes pertenezca a este grupo y el otro a los genes con menor expresividad fenotípica. Cuando ambos genes correspondan a mutaciones de baja expresividad, la enfermedad generalmente será más leve.

#### **3.2 Presencia de 1 solo alelo con mutación relacionada con FQ.**

Cuando solo 1 de los 2 alelos contiene una mutación del gen CFTR relacionado con la FQ generalmente se trata de un niño/a portador de FQ, aunque hay que descartar la enfermedad realizando el test del sudor. En este caso el resultado de la prueba de sudor será normal.

La autorización firmada por los padres de estos niños/as es determinante en estos casos para dar la información de que el recién nacido es portador de FQ, ya que solo tiene

como finalidad poder proporcionar consejo genético cuando el niño/a alcance la edad adulta.

En casos excepcionales en los que el gen no identificado como mutación CFTR corresponda a una de las raras mutaciones no incluidas en el cribado en la Comunitat Valenciana, puede ser que el individuo padezca una FQ. En ellos la prueba del sudor confirmará la presencia de la enfermedad.

Por ello está indicado realizar la prueba del sudor para confirmar el diagnóstico en los niños/as con TIR elevado en la muestra de sangre de talón y en los que se identifica un gen con mutación relacionada con la FQ.

#### **3.3 Ausencia de mutaciones relacionadas con FQ.**

Cuando ninguno de los 2 alelos contiene una mutación del gen CFTR relacionado con la FQ el niño/a no presentará la enfermedad ni será un portador. Corresponde a los casos

falsos positivos de la TIR y el resultado de la prueba de cribado de FQ se da como normal.

En casos excepcionales una FQ puede deberse a mutaciones del gen CFTR no presentes en el sistema comercial empleado en el laboratorio. Para evitar en la medida de lo posible los resultados falsos negativos debido a este motivo, cuando el valor de la TIR sea superior a un determinado punto de corte (que se establecerá a lo largo del primer año de la puesta en marcha del cribado, teniendo como referencia el valor superior al percentil 99,9 ó a 100 ng/ml) el laboratorio de cribado solicitará la realización de una segunda prueba de TIR a las 3 semanas de edad.

Además, los profesionales sanitarios deberán tener siempre presente que ante la presencia de clínica sospechosa de FQ debe solicitarse una prueba de sudor, aunque el resultado de la prueba de cribado se haya dado como normal.

### DERIVACIÓN DE LOS CASOS SOSPECHOSOS Y PORTADORES

Cuando en un recién nacido el valor de TIR se encuentre elevado y además, se haya identificado que 1 ó 2 alelos del gen CFTR son mutaciones relacionadas con la enfermedad, el laboratorio de cribado neonatal de enfermedades congénitas contactará con la familia y con el servicio clínico de referencia. También se seguirá el mismo procedimiento para aquellos recién nacidos cuyos niveles de TIR en la primera muestra superaron el percentil 99,9 ó los 100 ng/ml y continuaron con niveles superiores a 40 ng/ml en la muestra tomada a las 3 semanas de edad.

La prueba del sudor, con la determinación cuantitativa de la concentración de cloro, es el patrón oro para establecer el diagnóstico de FQ, determinando que niños/as son falsos o verdaderos positivos del cribado. Debido a la dificultad para recoger la muestra de sudor en las primeras semanas de vida, generalmente esta prueba no puede realizarse antes de las 3 semanas de edad. En los recién nacidos

prematuros, además, en test del sudor no se realizará hasta que no hayan superado los 3 kg de peso.

El diagnóstico se basa en la presentación clínica, en las pruebas de la función de la conductancia transmembrana de la FQ (test del sudor y diferencia del potencial nasal), y en el análisis genético. Ninguno de estos aspectos es suficiente por sí solo para establecer el diagnóstico de FQ.

Cabe señalar que el resultado de la prueba del sudor generalmente es  $>65$  mmol/l en el caso de los lactantes con FQ. Aquellos que son portadores de la enfermedad suelen tener resultados inferiores, al igual que las personas que no padecen la enfermedad ni son portadoras de ella. Sin embargo, un pequeño número de personas sanas pueden tener resultados dudosos.

En la tabla 8 se presentan los hospitales de seguimiento para la confirmación de niños/as con FQ detectados a través del cribado en la Comunitat Valenciana.

**Tabla 8.** Fibrosis quística: unidades de seguimiento.

Departamento de salud	Servicio
Vinaròs Castellón La Plana Sagunto Valencia – Clínico - Malvarrosa Gandia	Unidad de Fibrosis Quística. Hospital Clínico Universitario de Valencia
Valencia - Arnau de Vilanova - Lliria Valencia - La Fe Manises Requena Valencia – Hospital General Valencia – Doctor Peset La Ribera Xàtiva - Ontinyent	Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia
Alicante – Sant Joan d'Alacant Dénia Marina Baixa Alcoy Elda Alicante – Hospital General Orihuela Torrevieja Elche – Hospital General Elche - Crevillent	Hospital Universitari San Juan de Alicante

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

Sin embargo, otros hospitales también realizarán pruebas de sudor en el caso de niños/as derivados a estudio por sospecha clínica y seguimiento de casos diagnosticados previamente.

Los servicios clínicos encargados del diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes con FQ detectados a través del cribado neonatal deben contar con equipos multidisciplinares para su correcta atención, que incluirán al menos un especialista en neumología pediátrica, un especialista en digestivo pediátrico, un enfermero/a y un psicólogo/a.

Además, deberán seguirse las guías de práctica clínica establecidas de acuerdo a la evidencia científica.

La determinación de las mutaciones en las muestras de sangre puede detectar el estado de portador en el recién nacido. Los servicios encargados de proporcionar esta información y consejo genético a los padres serán los servicios clínicos que realizan la confirmación de los casos de FQ detectados por el programa de cribado: Hospital Clínico de Valencia, Hospital Universitario y Politécnico La Fe y Hospital Sant Joan de Alicante.

–Castellani C, Cuppens H, Macek M Jr et al. Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. *J Cystic Fibrosis*. 2008; 7: 179-96.

–Castellani C, Southern KW, Brownlee K et al. European best practice guidelines for cystic fibrosis neonatal screening. *J Cystic Fibrosis*. 2009; 8: 153-73.

–Cela de Julián E, Dulín Íñiguez E, Guerrero Soler M et al. Evaluación en el tercer año de implantación del cribado neonatal universal de anemia falciforme en la Comunidad de Madrid. *An Pediatr*. 2007; 66: 382-6.

–Centres for Disease Control and Prevention. Newborn screening for cystic fibrosis: evaluation of benefits and risks and recommendations for state newborn screening programs. *MMWR* 2004; 53(No. RR-13): 44 p.

–García Arias MB, Cantalejo López MA, Cela de Julián ME et al. Enfermedad de células falciformes: registro de la Sociedad Española de Hematología Pediátrica. *An Pediatr*. 2006; 64: 78-84.

–López- Escribano H, Vila Vidal M, Barceló Bennassar A, Riesco Prieto M, Ayllón Gatnau O. Cribado neonatal de anemia falciforme en la Comunidad Autónoma Balear. Estudio piloto anónimo no relacionado. *An Pediatr*. 2009; 70: 429-33.

–Marín Soria JL, Aldamiz-Echevarría L, Castiñeiras Ramos DE et al. Programas de cribado neonatal en España: Actualización y propuestas de futuro. Madrid: Real Patronato sobre Discapacidad, 2010.

–Mayell SJ, Munck A, Craig JV et al. A European consensus for the evaluation and management of infants with an equivocal diagnosis following neonatal screening for cystic fibrosis. *J Cystic Fibrosis*. 2009; 8: 71-8.

–Paz-Valiñas L, García-Vega FJ. Cribado neonatal de la fibrosis quística. Santiago de Compostela: Servicio Galego de Saúde, Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia, avalia-t; 2004. Serie Avaliación de tecnoloxías. Informe de evaluación: INF2004/02.

## PÁGINAS WEB DE INTERÉS

–Queiro Verdes T, Cerdá Mota T, España Fernández S, coordinadoras. Información a padres sobre cribado neonatal de metabolopatías: evaluación de la situación actual y establecimiento de estándares de información basada en la evidencia. Plan de Calidad del Sistema nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia; 2007. Informes de Evaluación de Tecnoloxías Sanitarias: avalia-t N°. 2007 / 04

–Ruano Raviña A, Jato Díaz M. Cribado neonatal de hemoglobinopatías. Santiago de Compostela: Servicio Galego de Saúde, Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia, avalia-t; 2004. Serie Avaliación de tecnoloxías. Informe de evaluación: INF2004/004.

–Ruano-Ravina A, Jato-Díaz M, Cerdá-Mota T. Cribado neonatal de hemoglobinopatías. Una reflexión sobre su aplicación en España. Med Clin. 2006; 126: 337-40.

–Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas. Guía de práctica clínica sobre enfermedad de células falciformes pediátrica. SEHOP-2010. En [www.SEHOP.org](http://www.SEHOP.org)

–Southern KW, Mérelle MME, Dankert-Roelse JE, Nagelkerke A. Newborn screening for cystic fibrosis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 1. Art. No.: CD001402. DOI: 10.1002/14651858.CD001402.pub2.

Conselleria de Sanitat.  
Generalitat de la Comunitat Valenciana:  
[www.san.gva.es](http://www.san.gva.es)

Dirección General de Salud Pública.  
Conselleria de Sanitat de la Generalitat de la Comunitat Valenciana:  
[www.sp.san.gva.es](http://www.sp.san.gva.es)

International Society for Neonatal Screening:  
[www.isns-neoscreening.org](http://www.isns-neoscreening.org)

Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas:  
[www.SEHOP.org](http://www.SEHOP.org)

European Cystic Fibrosis Society:  
[www.ecfs.eu/](http://www.ecfs.eu/)



