



## Cartas al Editor

**Cribado neonatal ampliado por espectrometría de masas en tándem: ¿más es mejor?****Mass spectrometry-extended neonatal screening in tandem: Is more better?**

Sr. Editor:

Juan-Fita et al. acaban de publicar la experiencia de la Región de Murcia sobre el cribado neonatal ampliado durante el período comprendido entre marzo de 2007 y octubre de 2010<sup>1</sup>. Interesantes datos para reflexionar sobre la espectrometría de masas en tándem (MS/MS), técnica que ha permitido, progresivamente, ampliar el estudio de enfermedades metabólicas (de los aminoácidos, ácidos grasos y ácidos orgánicos) a 29 entidades. De las enfermedades incluidas, solo 14 figuran entre las recomendaciones para incluir en cribado en el Documento de Consenso del año 2010 sobre programa de cribado neonatal en España (las otras 15 estarían pendientes de un mayor consenso interterritorial)<sup>2</sup>.

El estudio analizado identifica por MS/MS a 38 pacientes con 11 enfermedades metabólicas en los 44 meses de estudio sobre un total de 71.595 recién nacidos cribados (prevalencia 1:1.884). Los autores estiman que la MS/MS mostró un valor predictivo positivo del 20,25%, un índice de falsos positivos de 0,28% y un porcentaje de falsos positivos que ha oscilado entre el 5,9% en 2007 al 2,2% en 2009. Lamentablemente, no nos ofrecen los recuentos de falsos positivos y falsos negativos con los que realizar una valoración adecuada. Así, no está claro si el índice de falsos positivos se refiere al porcentaje de casos cribados con resultados falsamente positivos (el 0,28% de 71.595 son 200; mientras que tendría que haber 150 falsos positivos para que el valor predictivo positivo cuadre con los 38 casos detectados), ni cómo debemos interpretar los porcentajes de falsos positivos referidos por años.

Las enfermedades detectadas por MS/MS en los 3 grupos de metabolopatías son<sup>1</sup>:

1. Aminoácidos: 15 hiperfenilalaninemias, 5 casos de fenilcetonuria, un caso de enfermedad de jarabe de arce y un caso de tirosinemia no tipo I.
2. Ácidos grasos: 3 casos de deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media y un caso de deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena larga.
3. Ácidos orgánicos: 9 casos de aciduria metilmalónica, 3 casos de aciduria glutárica tipo I y un caso de aciduria isovalérica.

Para valorar la utilidad del cribado neonatal ampliado tenemos que aclarar el impacto clínico de los diagnósticos obtenidos y relacionarlo con el coste económico y de incertidumbre que

pueden generar. Desconocemos la historia natural de ciertos errores innatos del metabolismo (como la deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de

cadena corta o la metilcrototilglicinuria), carecemos de tratamiento preventivo efectivo de otros, ignoramos el beneficio para los pacientes de la identificación de algunas variantes benignas de metabolopatías (en este artículo, casi la mitad de los casos detectados por MS/MS son hiperfenilalaninemias, pero también cabe considerar aquí la deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena larga, la aciduria isovalérica y la citrulinemia) y no hemos explorado el coste de la ansiedad familiar ante la ampliación del cribado (especialmente los efectos psicológicos ante los falsos positivos)<sup>3,4</sup>. Dado que vamos a estudiar a la población general sana, los programas preventivos deben estar fundamentados en el mayor nivel de evidencia científica para conocer la relación beneficios-perjuicios-costes, poniendo especial énfasis en el potencial perjuicio del sobrediagnóstico (falsos positivos, con el consecuente fenómeno de etiquetado y efecto cascada de pruebas de confirmación) y en los sesgos del cribado (sesgo de adelanto del diagnóstico, sesgo de duración de la enfermedad y sesgo de participación)<sup>5</sup>.

Los beneficios de MS/MS provienen de los resultados en salud por adelanto diagnóstico en los verdaderos positivos que no hubieran sido detectados por el cribado habitual. En esta serie podemos descartar los 5 casos de fenilcetonuria y los 15 de hiperfenilalaninemia, pues se hubieran detectado por el cribado rutinario. De los restantes 18 casos de metabolopatías detectadas, no hubo beneficio en los 2 recién nacidos fallecidos por aciduria metilmalónica y es dudoso el papel en los 9 casos asintomáticos, según describen los autores. En la valoración de una prueba de cribado siempre es importante diferenciar los verdaderos positivos espurios, que mejoran la sensibilidad y especificidad de la prueba, pero que no son el objetivo real del cribado.

Los perjuicios del MS/MS vienen dados por los falsos negativos (infrecuentes, pero posibles; en el artículo analizado, un caso de aciduria metilmalónica) y, sobre todo, por los falsos positivos (frecuentes; si atendemos al valor predictivo positivo, por cada verdadero positivo se generan al menos 4 falsos positivos). Asimismo, someter a 15 recién nacidos con hiperfenilalaninemia (asintomáticos y sin tratamiento) a un tratamiento de por vida supone un fenómeno de etiquetado que necesitaría una reflexión sobre su oportunidad.

Los costes son importantes y deben estudiarse en aquellos errores congénitos del metabolismo que cumplen los criterios requeridos para ser incluidos en los programas de cribado neonatal. El Servicio Canario de Salud determinó que la relación coste-efectividad incremental para un programa de fenilcetonuria y déficit de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media era adecuado siempre que el número de nacidos vivos de una comunidad autónoma estuviera por encima de 5.000<sup>6</sup>.

Véase contenido relacionado en DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2011.10.007>

El debate sobre qué enfermedades cribar en el recién nacido sigue abierto, vistas las diferencias entre Estados Unidos y la Unión Europea. Y siguen sin respuesta algunas brechas entre lo que conocemos, lo que no conocemos y cómo lo vamos a conocer. Apoyamos, como Juan-Fita et al.<sup>1</sup>, la importancia de definir un cribado neonatal uniforme en España bajo el principio bioético de justicia. Lo que no tenemos tan claro es que más sea mejor, o, como algunos autores han sugerido desde un planteamiento ontológico, si con el cribado ampliado no estaremos creando enfermedades<sup>7</sup>.

## Bibliografía

1. Juan-Fita MJ, Egea-Mellado JM, González-Gallego I, Moya Quiles MR, Fernández-Sánchez A. Cribado neonatal ampliado en la Región de Murcia. Experiencia de tres años. *Med Clin (Barc)*. 2012;139:566-71.
2. Marín Soria JL, Aldamiz Echevarría L, Castiñeiras Ramos DE, Dalmau Serra J, Fernández Sánchez A, González Lamuña D, et al. Programas de cribado neonatal en España: Actualización y propuestas de futuro. Documento de Consenso. Madrid: Ed. Real Patronato sobre Discapacidad; 2010.
3. De Luca JM, Kearney MH, Norton SA, Arnold GL. Parent's experiences of expanded newborn screening evaluations. *Pediatrics*. 2011;128:53-61.
4. Tu WJ, He J, Chen H, Shi XD, Li Y. Psychological effects of false-positive results in expanded newborn screening in China. *PLoS One*. 2012;7:e36235.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2013.01.047>

5. González de Dios J, Mollar J, Rebagliato M. Evaluación de las pruebas y programas de detección precoz (cribado o screening) de enfermedades. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2005;7:593-617.
6. Ramos Goñi JM, Serrano Aguilar PG, Espada Sáenz-Torre M, Posada de Paz M. Coste-efectividad del cribado neonatal por espectrometría de masas en tándem. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS) número 2006/21.
7. Timmermans S, Buchbinder M. Expanded newborn screening: Articulating the ontology of diseases with bridging work in the clinic. *Social Health Illn*. 2012;34:208-20.

Javier González de Dios<sup>a,\*</sup>, Carlos Ochoa Sangrador<sup>b</sup> y Manuel Molina Arias<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Pediatría, Hospital General Universitario de Alicante, Universidad Miguel Hernández, Alicante, España

<sup>b</sup>Servicio de Pediatría, Hospital Virgen de la Concha, Zamora, España

<sup>c</sup>Servicio de Gastroenterología, Hospital Infantil Universitario La Paz, Madrid, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [javier.gonzalezdedios@gmail.com](mailto:javier.gonzalezdedios@gmail.com)  
[jgdedios@telefonica.net](mailto:jgdedios@telefonica.net) (J. González de Dios).

## Respuesta

### Reply

Sr. Editor:

La posibilidad de poder ampliar el número de enfermedades a detectar de forma precoz en los programas de cribado neonatal (PCN) como consecuencia de la introducción de la espectrometría de masas en tándem (MS/MS) en los mismos ha suscitado desde el principio una gran controversia entre los distintos profesionales e instituciones implicados en dichos programas de Salud Pública. En este sentido, la Carta al Editor de González de Dios et al. es un buen ejemplo y nos ofrece la oportunidad de realizar algunas puntualizaciones al respecto.

Desde la implantación de los primeros PCN ampliado surgió la necesidad de establecer unos criterios objetivos que permitieran una correcta elección de las enfermedades a incluir en los mismos y que estuvieran en consonancia con los criterios de Wilson y Jungner. Para ello, en 2006, un grupo de expertos perteneciente al *American College of Medical Genetics* (ACMG) publicó un documento<sup>1</sup> en el que se proponía la detección precoz de enfermedades basándose en la evidencia científica de las ventajas de la detección y su tratamiento precoz. Dichas enfermedades se clasificaron en 2 grupos, paneles primario y secundario, perteneciendo al primario aquellas con alto grado de evidencia científica y grado de recomendación para ser incluidas en los PCN. La inclusión de una enfermedad en un grupo u otro es revisable con el tiempo y depende de la evidencia científica que exista en ese momento. Tal es el caso, por ejemplo, de la deficiencia de biotinidasa<sup>2</sup>, o la tirosinemia tipo no r<sup>3</sup>, clasificadas en un primer momento dentro del panel secundario, mientras que actualmente se encuentran dentro del panel principal.

Desde 2001, la instauración del cribado ampliado ha sido desigual en las distintas Comunidades Autónomas españolas, por lo que en 2010 representantes de diversas sociedades científicas nacionales y con amplia experiencia en cribado, tomando como referencia el realizado por la ACMG, elaboraron un documento de consenso para redefinir los criterios de inclusión de enfermedades

metabólicas en los PCN autonómicos e intentar uniformizar los paneles ofertados de todos los PCN del territorio español<sup>4</sup>.

A pesar de todo, actualmente existe controversia sobre las enfermedades a incluir en los PCN puesto que el fenotipo de estas enfermedades es muy variable, desde grave, con manifestación clínica en el período neonatal, hasta leve, con ausencia de sintomatología y detectadas en madres de algunos neonatos con resultado positivo en el cribado. También se están encontrando nuevos genotipos de enfermedades incluidas en el panel principal y de los que se desconoce su significado clínico, aun presentando un claro fenotipo bioquímico. Todo ello ha generado un problema entre los clínicos a la hora de decidir si deben tratar o no a dichos pacientes afectados, pues como no siempre existe una correlación fenotipo-genotipo, es imposible predecir la evolución de una enfermedad metabólica valorando los parámetros bioquímicos o el estudio de mutaciones. Sin embargo, hay que tener presente que los PCN tienen por objetivo la prevención de la aparición de los síntomas con un control clínico/bioquímico del paciente, y que existe evidencia científica de que las enfermedades incluidas en el panel principal son potencialmente invalidantes si no son tratadas a tiempo.

Excluyendo los casos de hiperfenilalaninemia (HPA) y fenilcetonuria, el cribado neonatal ampliado en la Región de Murcia ha permitido la detección de 18 pacientes con enfermedades metabólicas hereditarias, todas ellas incluidas actualmente dentro del panel principal de enfermedades<sup>5</sup>. Aunque 2 de estos pacientes fallecieron, el diagnóstico de fenotipos muy graves que desembocan en muerte puede ser beneficioso para los familiares de estos pacientes<sup>6</sup>, pues en ambos casos se prestó asesoramiento genético y diagnóstico prenatal para posteriores embarazos. González de Dios et al., en su carta ponen en duda el papel beneficioso de la detección precoz de los 9 casos de aciduria metilmalónica asintomáticos. El hecho de que estén asintomáticos puede explicarse no solamente porque presenten un fenotipo leve, sino también por el correcto seguimiento clínico y bioquímico realizado en nuestra Unidad Metabólica. En este sentido, dudar de los beneficios que dichos tratamientos aportan en la evolución de nuestros pacientes es cuestionar la veracidad de la evidencia científica que existe para esta enfermedad, incluida en el panel primario.

Por otra parte, la detección precoz de la HPA nos permite la confirmación y diagnóstico diferencial de su etiología mediante la cuantificación de pterinas en orina y/o sobrecarga de BH4.