

VISIÓN INTERNACIONAL DEL CRIBADO AMPLIADO NEONATAL

Asunción Fernández Sánchez

Directora del Centro de Bioquímica y Genética Clínica

Servicio Murciano de Salud

XVI Conferencia Nacional de Enfermedades Metabólicas Hereditarias

La Manga del Mar Menor, septiembre de 2012

En esta mesa redonda se van a detallar las distintas prácticas del cribado neonatal ampliado, dentro de distintos contextos que van desde el regional al internacional. Como denominador común a todos ellos hay que subrayar la expansión de los programas de cribado, debido a la introducción de nuevas tecnologías. Estas últimas permiten el diagnóstico múltiple y rápido de diversos Errores Innatos del Metabolismo (EIM). Sin embargo, su aplicación a escala mundial es heterogénea, pues existen diferentes criterios para determinar si se incluye una enfermedad específica en un programa, dependiendo de si se aplica un enfoque más restrictivo que otro con respecto a los principios tradicionales de cribado enunciados por Wilson y Jungner.

El cribado neonatal es un programa de Salud Pública que tiene como objetivo la detección precoz de los EIM antes de que aparezcan los síntomas. Los programas de detección precoz de los EIM tienen como objetivo reducir su morbilidad y mortalidad y las discapacidades asociadas.

En mi exposición mostraré el panorama actual del cribado neonatal en diferentes regiones del mundo, concluyendo con un examen de las oportunidades actuales y futuras y los retos en el cribado neonatal.

El cribado neonatal se inició a mediados del siglo XX a partir de los trabajos de Robert Guthrie, que utilizó una muestra de sangre capilar impregnada en papel para medir la concentración de fenilalanina y así determinar si los neonatos padecían una enfermedad metabólica denominada *fenilcetonuria* (PKU). Esta enfermedad, tratada tempranamente mediante una dieta restringida en fenilalanina, impide la acumulación de este aminoácido en la sangre, evitándose daños en el desarrollo del cerebro. Este precedente impulsó la expansión del cribado neonatal en el mundo.

El primer programa de cribado neonatal se inició en Massachusetts en los años sesenta, y posteriormente se introdujo en otros estados de los EE.UU.

En 1968 la Organización Mundial de Salud desarrolló y publicó los «Principles and practice of screening for disease» (basándose en los principios de Wilson y Jungner), con el objetivo de definir los requisitos de una enfermedad para ser incluida dentro de los programas de cribado neonatal. En dicho informe se recomiendan diez principios para orientar la detección de las enfermedades crónicas. En las décadas siguientes el número de enfermedades a diagnosticar mediante estos programas era reducido, pues solamente se cribaban la fenilcetonuria (PKU) y el hipotiroidismo congénito (HC). Con el paso del tiempo se desarrollaron pruebas analíticas para la detección de la galactosemia (GAL), la deficiencia de biotinidasa (BD), la hiperplasia suprarrenal congénita (HAC), la anemia de células falciformes (SCD) y la fibrosis quística (FQ). La incorporación de nuevas anomalías a detectar fue lenta debido a que cada

enfermedad cribada necesitaba de un análisis independiente (*“un test, un metabolito, un trastorno”*) y de una porción (disco) diferente de muestra de sangre del neonato.

Los avances genéticos y los de tipo tecnológico han llevado al desarrollo de pruebas de detección más eficaces, así como a la incorporación de nuevos EIM para su diagnóstico, lo que se ha traducido en el desarrollo y fortalecimiento de los programas de cribado en todo el mundo.

A principios de los noventa llegó al cribado el avance más significativo en los programas de cribado neonatal con la espectrometría de masas en tándem (MS/MS). La introducción de la espectrometría de tándem en masas, abreviadamente MS/MS, ha llevado a un cambio de paradigma pues se trata de una técnica multianálisis que permite separar, detectar y cuantificar en un mismo ensayo, y a partir de un único disco de sangre seca sobre papel de filtro, más de 50 metabolitos (*un test, múltiples metabolitos, múltiples trastornos*). Los aminoácidos y acilcarnitinas que se utilizan como biomarcadores permiten cribar más de 40 EIM: aminoacidopatías, trastornos de los ácidos orgánicos y de la oxidación de los ácidos orgánicos, así como determinadas enfermedades del ciclo de la urea. El análisis simultáneo de varios biomarcadores para diagnosticar al mismo tiempo varias enfermedades sobre una misma muestra, ha generado dificultades en la aplicación de los criterios clásicos de Wilson y Jungner para nuevas patologías susceptibles al cribado neonatal.

En particular, esta variabilidad puede deberse a (1) divergencias sobre los riesgos y beneficios de la enfermedad a cribar, (2) la disponibilidad de tratamiento y (3) la evaluación de costes. Las diferencias en la interpretación de dichos criterios son la base de las diferencias existentes en las patologías a cribar en los diferentes programas que utilizan la MS/MS. Sin embargo, a pesar de estas diferencias, el cribado neonatal es actualmente uno de los más campos más dinámicos de aplicación clínica para detectar trastornos genéticos, y por ello se considera una metodología analítica fundamental en medicina.

PANORAMA INTERNACIONAL

A efectos prácticos, cabe considerar al mundo dividido en las cinco regiones propuestas por la Sociedad Internacional de Cribado Neonatal (ISNS): EE.UU. y Canadá, Latinoamérica, países del área de Asia - Pacífico, Medio Oriente y Norte de África y Europa.

Los programas iniciales de cribado se centraron en la detección de la fenilcetonuria (PKU) e hipotiroidismo congénito (HC). Además de estas dos enfermedades, otros trastornos han sido objeto para el cribado en diferentes países (GAL, FQ, BD, HAC, SCD). En la actualidad, las limitaciones tecnológicas han sido superadas en buena medida por la introducción del MS/MS, y tienen mayor protagonismo las limitaciones sociológicas y las económicas, a la hora de determinar cuántos EIM se van a detectar. Surgen así diferencias notables entre los estados de los EE.UU., o entre las provincias y las comunidades autónomas de un mismo país (Italia o España). Otra diferencia entre los programas de los diferentes países estriba en que la detección sea de cumplimiento obligatorio por una normativa nacional o regional, o bien que sea de manera voluntaria a petición de los padres del neonato.

A) AMÉRICA

1. ESTADOS UNIDOS. La mayoría de los estados incluyeron la detección de PKU, HC, SCD, y la HAC durante los 60 y los 70. En la década de los noventa los EE.UU. fueron líderes en la aplicación de la MS/MS, con el impulso de laboratorios y profesionales sanitarios, así como en la integración de asociaciones de afectados y legisladores. En este país la evolución del número de enfermedades cribadas ha seguido una tendencia ascendente. Actualmente la mayoría de los estados contemplan en sus programas la detección hasta más de 40 enfermedades, entre las cuales se incluyen las más comunes: fenilcetonuria (PKU), hipotiroidismo congénito (HC) y galactosemia (GAL), así como enfermedades de células falciformes (SS, SC, y otras). A partir de los estudios sobre la implementación de MS/MS en los programas pilotos de Carolina del Norte en 1997, y de los de la región de Nueva Inglaterra en 1999, se fueron incorporando progresivamente en varios estados esta metodología para la detección de trastornos de los aminoácidos, ácidos orgánicos y ácidos grasos. Al no existir una política nacional centralizada, cada estado decide el panel de enfermedades que han de incluirse en los programas de cribado neonatal por MS/MS. Con el fin de homogeneizar los paneles (grupos) de enfermedades a detectar en los distintos programas de cribado neonatal, el grupo de trabajo Newborn Screening Expert Group, del American College of Medical Genetics (ACMG), elaboró en 2005 el informe "Newborn Screening: Toward a Uniform Screening Panel and System", en el que se evaluaron 84 enfermedades y finalmente se propuso cribar un grupo de 29 enfermedades principales y 25 secundarias.

Se entiende como enfermedades principales aquellas que cumplen los criterios:

1. Se pueden detectar en un periodo de tiempo (24 a 48 h después del nacimiento) en el cual no puede ser detectada clínicamente de forma ordinaria. Tienen una historia natural suficientemente bien conocida.
2. Hay disponible un test con una apropiada sensibilidad y especificidad.
3. Hay beneficios demostrados de la detección precoz, la intervención a tiempo y el tratamiento eficaz.

Las enfermedades secundarias son un grupo que se detecta como parte diferencial en el diagnóstico de una enfermedad del panel principal y que, pese a la disponibilidad de un test de cribado específico y sensible, carecen de una historia natural bien conocida, un tratamiento eficaz o ambos.

El informe de la ACMG fue apoyado por el HHS Secretary's Advisory Committee on Heritable Disorders and Genetic Diseases in Newborn and Children, la American Academy of Pediatrics (AAP), March of Dimes y por otros grupos y organizaciones profesionales.

En la actualidad todos los estados incluyen el cribado neonatal de más de cuarenta enfermedades mediante la MS/MS. En todos estos casos, el cribado es de cumplimiento obligatorio por ley. En cuanto al cribado de las del grupo de enfermedades secundarias, existe una gran diversidad entre los estados tanto acerca de las enfermedades incluidas como sobre la obligatoriedad de la prueba

En Puerto Rico y en las Islas Vírgenes, que dependen administrativamente de los Estados Unidos, se realiza el cribado de PKU, HC, GAL, SCD y HAC. Además, en Islas Vírgenes se detectan también otras enfermedades (MSUD o enfermedad de la orina con olor a Jarabe de Arce, y HCYS u homocistinuria) y en Puerto Rico se incluye además

la detección por MS/MS, analizándose las 29 enfermedades principales recomendadas por la ACMG. Las Islas Vírgenes se encuentran en una etapa inicial para MS/MS.

2. CANADÁ. El cribado se inició en 1963 y no existe política nacional. Sólo se criba para toda la población PKU y HC, siendo este cribado solamente obligatorio por ley en la provincia de Saskatchewan. Los programas provinciales difieren en el número de enfermedades a cribar, desde 3 a 36. En la provincia de Ontario se criban las enfermedades recomendadas por la ACMG, al igual que en Saskatchewan, donde además se incorpora varias de las catalogadas como enfermedades secundarias.

3. LATINOAMÉRICA. El cribado neonatal en los países latinoamericanos solo se realiza al 49,3% de los recién nacidos y son pocos los países que disponen de un programa nacional. El HC es el trastorno más cribado en América Latina. Para PKU e HC existe un programa nacional en Brasil, Chile, Cuba, Costa Rica y Uruguay, mientras que en Argentina, Paraguay, Colombia y México es regional. La espectrometría de masas en tándem se realiza en Uruguay y Costa Rica como programa nacional y como estudio piloto en Chile. De forma privada se hace en Brasil, México y Argentina. La actividad del cribado en Venezuela es mínima y no existe en Bolivia, Ecuador, El Salvador, Honduras y Panamá. Costa Rica dispone del más robusto programa de cribado de toda Latinoamérica. La donación de un espectrómetro de masas por la Agencia Japonesa de Cooperación Internacional, permitió iniciar la ampliación de cribado; en la actualidad el programa abarca 24 enfermedades que incluyen PKU, HC, MSUD, HAC, GAL, SCD y como estudio piloto FQ y BD, y otras enfermedades.

B) ZONA DE ASIA-PACÍFICO. Esta región comprende veinticuatro países con situaciones dispares en cuanto al número de enfermedades cribadas, a pesar de que allí ocurren la mitad de nacimientos del mundo (en algunas zonas el 80% de los mismos son extrahospitalarios). Existen grandes dificultades para implantar el cribado por diferencias de lengua, cultura, geografía abrupta y dispersa, economía deprimida e inestabilidad en los gobiernos. Solamente el 10% de los recién nacidos son analizados para el cribado neonatal. En general, el HC es la enfermedad más frecuentemente analizada, seguida de PKU, GAL, MSUD y HAC. Algunos países como Australia, Japón, Nueva Zelanda, y Taiwán, disponen de programas bien desarrollados que incluyen el cribado neonatal expandido por MS/MS y presentan una cobertura del 99%, mientras que todavía no hay programas de cribado en Nepal y Camboya.

Dentro de esta región cabe destacar los programas de Australia y Nueva Zelanda; estos países los desarrollan en conjunto y recomiendan la detección de 33 enfermedades. Aunque existen diferencias en cada uno de los estados de Australia y también con el programa de Nueva Zelanda, hay mayor homogeneidad que en América y Europa.

C) ZONA DE ORIENTE MEDIO Y NORTE DE ÁFRICA

En general el cribado de estas regiones se ha desarrollado lentamente, ya que no solo se enfrentan a problemas de infraestructura, sino también a otros de naturaleza política y ética, así como con dificultades logísticas.

En la actualidad el crecimiento del cribado en el Oriente Medio y el Norte África es particularmente pertinente, porque muchos países en la región están experimentando una transición epidemiológica que se ha traducido en una disminución considerable en

la mortalidad infantil, incrementándose la importancia de las enfermedades genéticas en la salud pública. Dado los elevados coeficientes de consanguinidad en esta región, con el consiguiente aumento de la expresión de las enfermedades genéticas y su repercusión en los recién nacidos, hay un creciente reconocimiento del valor del cribado y su papel en la prevención del retraso mental, el daño neurológico e incluso la muerte en aquellas enfermedades que tienen tratamiento.

Con el objetivo de fortalecer el cribado en el Medio Oriente y África del Norte, y evaluar además el estado del cribado en la región, se celebraron dos conferencias en Marrakech (2006) y Egipto (2008), que contaron con la presencia de miembros de los ministerios de las instituciones de salud académicos, sector privado, padres, y legisladores de 18 países de esta región. A la misma asistieron 11 representaciones de Europa, Asia y Norteamérica, además de una representación de expertos regionales. De estas reuniones surgió la publicación de la Declaración de Marrakech, en la que se afirma que el cribado neonatal debe de ser una prioridad en esta zona del mundo y que el HC se seleccionaría como primer trastorno a cribar debido a su alta prevalencia, la disponibilidad de métodos de detección y de la tecnología adecuada, así como haber una buena relación coste-beneficio.

En 2008 se celebró la segunda Conferencia sobre cribado neonatal en El Cairo. Allí se expusieron los resultados de la situación de los programas nacionales de cribado en ese momento, datos que han servido de base para que los grupos de trabajo desarrollen planes de acción nacionales.

D) EUROPA

Uno de los primeros programas de cribado neonatal del mundo fue el de Irlanda, donde se introdujo la detección en PKU en febrero de 1966. A partir de ese momento se reconoció en varios países europeos el cribado neonatal como un componente importante de la salud pública. La detección de la PKU e HC es una exigencia de todos los Estados miembros de la Unión Europea. La ampliación para la detección de otros trastornos se ha producido durante la última década. En general, existe poco consenso sobre los trastornos que deben ser incluidos, ya que actualmente varía el número de trastornos cribados en los diferentes países, desde 2 (PKU y deficiencia de la deshidrogenasa de los ácidos de cadena media, MCAD) hasta más de 20 en otros. Teniendo en cuenta que las poblaciones de todos los países europeos tienen antecedentes genéticos relativamente comunes y similares sistemas de salud, la razón de estas diferencias no solo pueden explicarse por las diferencias principales en la prevalencia de la enfermedad, sino por los diferentes enfoques a la estimación de los riesgos y beneficios. Durante los últimos años ha habido un interés creciente en los países miembros de la UE para incluir la detección de muchas otras enfermedades por MS/MS.

Mientras que casi todos los estados en los EE.UU. han adoptado un panel de más de 40 trastornos, en Europa se ha optado por un enfoque más limitado en cuanto al número de enfermedades a cribar.

La Comisión Europa toma gran interés en el campo de las enfermedades raras, de las cuales las enfermedades metabólicas congénitas son una pequeña parte. Dicha comisión creó en 2009 el proyecto *“Evaluation of population newborn screening practices for rare disorders in member states of the European Union”*, financiado por la fundación EAHC (Executive Agency for Health and Consumer), cuyo objetivo es

describir la situación actual en el Estados miembros de la UE e identificar las estrategias adecuadas para que la Comisión Europea adopte medidas para promover la creación y mejora de los programas de cribado neonatal en la Unión Europea. En 2011 se publicaron los resultados de dicho proyecto, en los que se describe el estado del cribado neonatal en Europa en 2010 y se muestra que hay una gran diversidad de programas debido a la conjunción de factores diversos en cada país.

De los 38 estados europeos no se obtuvieron datos de Kosovo y no hay cribado en Albania. Seis estados (Austria, España, Holanda, Hungría, Portugal e Islandia) criban veinte o más desórdenes, mientras que tres estados criban más de 10 trastornos: Alemania, Bélgica (región flamenca) y la República Checa; en los demás se criban menos de 10.

CONCLUSIONES

Desde el inicio del cribado neonatal en los EE.UU. en la década de 1960, su ejecución se ha ido introduciendo en todo el mundo. Estos programas han ganado el reconocimiento adecuado en el sistema de salud de muchos países del mundo, pues su implementación ha permitido obtener grandes mejoras en la detección y prevención de los trastornos hereditarios en los recién nacidos. Por otra parte, su implantación mundial ha ido estrechamente ligada a los avances metodológicos e instrumentales para detectar un mayor número de trastornos y hacerlo de forma más precisa y eficaz, al tiempo que se reducen los costes de los análisis. Es notorio que los programas estatales de cribado neonatal han sido beneficiarios de los continuos avances de la ciencia, la tecnología y la prevención de la enfermedad.

Como resultado, se presentan nuevas oportunidades que a la vez plantean difíciles desafíos de políticas de salud pública.

En la mayoría de los países estos programas se iniciaron con el cribado de PKU e HC. Aunque su desarrollo ha sido generalmente lento a escala mundial, las posibilidades tecnológicas han abierto las puertas a una rápida implantación. En muchas partes del mundo ha habido un empuje hacia la aplicación a toda la población para la detección ampliada de los EIM a través de MS/MS.

El panorama de los programas de cribado neonatal está cambiado. En primer lugar y buscando obtener el máximo beneficio con el mínimo coste, el cribado neonatal para enfermedades genéticas raras se está desarrollando siguiendo esquemas mucho más organizados, de forma que un programa de cribado se incluye ahora en *un sistema* en el que se pueden identificar los siguientes elementos: formación, cribado, seguimiento, diagnóstico, tratamiento y evaluación; el cribado es una parte de dicho sistema.

Cualquier futuro programa debe de tener en cuenta todos estos elementos. Así se ha implementando en los países más desarrollados consiguiendo programas sólidos y eficaces. En segundo lugar, el cribado neonatal se ha beneficiado de importantes avances en la tecnología que hacen posible el cribado de muchas de las enfermedades con una sola prueba y, en tercer lugar, el repertorio de trastornos detectables se ha ampliado hasta por lo menos cuarenta o más. Pero no sólo las técnicas de análisis son importantes, también el nivel de conocimiento de los profesionales de la salud es esencial para cada ampliación de cribado. La consideración de todos estos factores obliga a equilibrar pros y contras de la amplitud y el alcance del programa de cribado

que se quiere desarrollar, tanto por parte de los profesionales del cribado neonatal como de las autoridades de la salud.

Es necesario favorecer aquellas iniciativas que conduzcan a la armonización del cribado ampliado a escala mundial, como es el documento antes citado *“Newborn screening: toward a uniform screening panel and system”*, publicado por el ACMG en 2005.

Recientemente expertos de España, Holanda y Noruega están realizando un esfuerzo con vistas a armonizar sus programas correspondientes. En España, un grupo de expertos en cribado, diagnóstico y tratamiento de EIM ha publicado en 2010 el documento de consenso *“Programas de cribado neonatal en España. Actualización y propuestas de futuro”*, con el objetivo de redefinir los criterios de las enfermedades a incluir en los programas de cribado neonatal de cada una de las comunidades españolas.

Como ya se ha comentado anteriormente, la Comisión Europea (2009) ha tomado gran interés en el campo de las enfermedades raras, de las cuales las enfermedades metabólicas congénitas son una parte, interés que se ha plasmado en el documento *“Evaluation of population newborn screening practices for rare disorders in member states of the European Union”*. Dicho documento se articula en cuatro apartados: 1) un informe sobre las prácticas de cribado neonatal para las enfermedades raras en los diferentes estados miembros de la UE; 2) la opinión del expertos, que incluye una matriz de toma de decisiones sobre el desarrollo de las políticas europeas en el campo del cribado neonatal para las enfermedades raras; 3) la creación de una red de expertos de cribado neonatal de la UE; 4) los resultados de una reunión europea de consenso de expertos en cribado neonatal.

El esfuerzo está justificado ya que: a) el cribado neonatal involucra a grandes poblaciones, en este caso todos los neonatos; b) es un test predictivo que identifica a los recién nacidos afectados; c) es preventivo pues sirve para intervenir precozmente y prevenir la aparición o progresión de los síntomas de la enfermedad.

Sin duda, lo más importante es asegurar que el cribado neonatal sea *universal*. Mientras que en Norteamérica la cobertura de su programa de cribado es del 100% y en Europa del 78%, estos porcentajes son inferiores en otras zonas del mundo: 32% en Latinoamérica, 23% en la zona del Pacífico-Asia (23%), y 26% en Oriente Medio-Norte de África. Globalmente, estas cifras indican que solo se criba el 26% de la población infantil (excluyendo África). Es por tanto de vital importancia que sus beneficios lleguen a toda la población infantil, con independencia de las limitaciones económicas y tecnológicas de los distintos países, mejorando la salud del recién nacido y por tanto el sistema de salud pública. Esta conclusión fundamental es la que hemos podido poner de manifiesto en los tres años de experiencia de cribado ampliado en la Región de Murcia y que va a detallar en su ponencia el Dr. Egea, del Centro de Bioquímica y Genética Clínica de la Comunidad de Murcia.