

Año 2023

CuadERNos de investigación

El cribado pre/neonatal

Colaboradores:

José María Millán, Hospital Universitario La Fe, Valencia y CIBERER

Beatriz Gómez, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER)

María José del Pino, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)

ciber | **ER**



El cribado pre/neonatal

- 1) Definición de cribado del neonato
- 2) Tipos de cribado. El cribado prenatal habitual
- 3) Tipos de cribado. El cribado prenatal invasivo
- 4) Tipos de cribado. El cribado prenatal no invasivo
- 5) Tipos de cribado. El cribado neonatal
- 6) ¿Cómo se organiza el cribado neonatal?
- 7) Laboratorios de cribado neonatal en España
- 8) Criterios de inclusión de las enfermedades en el cribado neonatal
- 9) Enfermedades sujetas actualmente a cribado neonatal en España
- 10) Número de enfermedades en el cribado neonatal por Comunidades/Ciudades Autónomas
- 11) Perspectivas futuras del cribado neonatal
- 12) Cribados neonatales en Europa. Diferencias nacionales
- 13) Cribados neonatales en Europa. Diferencias regionales

El cribado pre/neonatal. Definición de cribado del neonato

- La Ley 33/2011, General de Salud Pública define el cribado como "*aquellas actividades orientadas a la **detección precoz** de la enfermedad, su **diagnóstico** y **tratamiento temprano**, que se ofrecen activamente al conjunto de la población susceptible de padecer la enfermedad, aunque no tenga síntomas ni haya demandado ayuda médica*".
- En este cuadERno **nos centraremos en hablar del cribado pre/neonatal**, descartando otro tipo de programas de cribados sanitarios, como los de cáncer de mama, colorrectales, sordera, etc.
- **El cribado neonatal** es una actividad esencial en el contexto de la salud pública, dirigida a identificar de manera presintomática enfermedades graves en el feto o en el recién nacido, con el fin de tratar precozmente a toda la población infantil en la que, gracias a esta prueba, se identifique una patología concreta y, de esta forma, prevenir, curar o minimizar la discapacidad, así como otras complicaciones, mejorando su pronóstico y su calidad de vida. Se trata de la principal prueba empleada a nivel universal para la detección precoz de las enfermedades raras.
- El cribado no es una prueba puntual sino un **proceso** continuo que no finalizará hasta la revisión de los resultados, los controles de calidad y la introducción de las mejoras.
- Se trata de un procedimiento multidisciplinar en el que intervienen distintos profesionales durante el proceso.

El cribado pre/neonatal. Tipos de cribado. El cribado prenatal habitual

Cribado prenatal.

- ❖ **Cribado combinado del primer trimestre.** Este screening se realiza entre las semanas 11-13 (10-14) del embarazo. Se hace para ver si el feto tiene riesgos de tener una anomalía cromosómica, como síndrome de Down o una malformación congénita. No se considera prueba diagnóstica. Incluyen análisis de sangre y orina materna y ecografía. También se tiene en cuenta la edad de la mujer embarazada para elaborar un informe final estadístico con el cálculo de riesgo. Si los resultados indican que podría haber un problema, es necesario hacer más exámenes para confirmar o descartar este pre-diagnóstico. Los resultados aparecen como un "riesgo" o "probabilidad".
- ❖ **Cribado del segundo semestre.** Este screening se realiza entre las semanas 15-18 del embarazo. Incluye ecografía y análisis de sangre. La ecografía del segundo trimestre nos permite **valorar detalladamente la anatomía de los órganos fetales como la cabeza, cara, cuello, columna vertebral, abdomen, tórax y extremidades.**
- ❖ **En el tercer semestre se hace una monitorización del bebé que incluye análisis de orina y monitorización del latido y patadas fetales.**

Cribado del primer trimestre (semana 11-13 del embarazo)	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Análisis de sangre ❖ Orina ❖ Ecografía
Cribado segundo trimestre (semanas 15-18 del embarazo)	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Análisis de sangre ❖ Ecografía
Cribado tercer trimestre (semanas 28 a 40)	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Monitorización del bebé (latido y patadas fetales) ❖ Análisis de orina

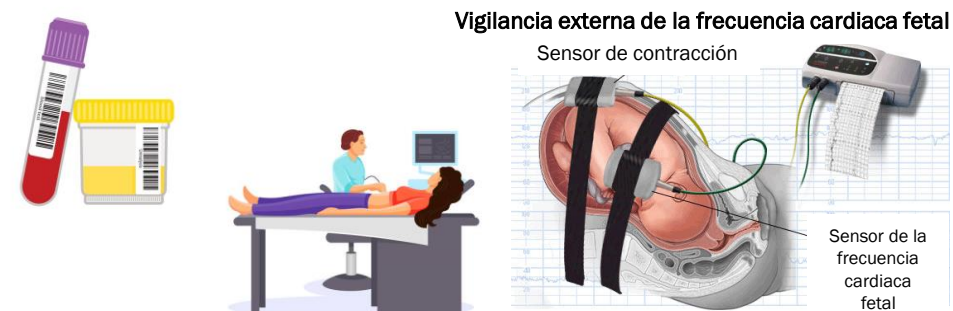


Figura 1. Tipos de análisis en los trimestres del embarazo. Fuente: elaboración propia

* Se recomienda la lectura del [cuadERno de Investigación sobre asesoramiento genético](#)

El cribado pre/neonatal. Tipos de cribado. El cribado prenatal invasivo

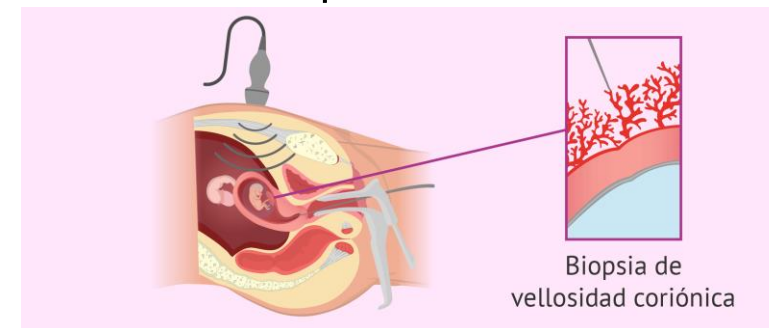
Pruebas de cribado prenatal invasivas

Cuando hay indicios de que pueda existir una anomalía genética, riesgos por cuestiones de edad, etc. o de manera posterior a que las pruebas de cribado anteriores hayan dado sospecha de una posible anomalía genética, se pueden emplear técnicas **más invasivas** que van a permitir la obtención de material biológico sobre el que realizar el estudio genético, que será el que confirme o excluya una posible **alteración genética o cromosómica**. Las pruebas de cribado más utilizadas son:

- ❖ **Biopsia corial.** Consiste en realizar un análisis de la composición genética de las vellosidades coriales (protuberancias de la placenta del feto). Se realiza entre las semanas 10 y 14 de embarazo.
- ❖ **Amniocentesis.** Se extrae líquido amniótico y células del útero para analizar. Se suele realizar entre las semanas 14 y 16 de embarazo.
- ❖ **Cordocentesis.** Se extrae sangre del cordón umbilical. Se realiza a partir de la semana 18 del embarazo para asegurar que el cordón tiene el grosor suficiente.

Para realizar estas pruebas se requiere el consentimiento informado una vez se ha informado de las consecuencias y riesgos relevantes de estas intervenciones.

Biopsia corial



Amniocentesis

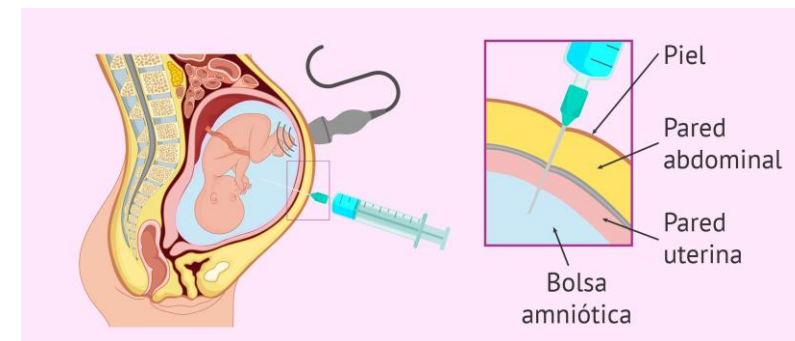


Figura 2. Tipos de análisis con objetivos de cribado o de diagnóstico.
Fuente: Reproducción Asistida ORG
<https://www.reproduccionasistida.org/>

El cribado pre/neonatal. Tipos de cribado. El cribado prenatal no invasivo

Pruebas de cribado prenatal no invasivas

Análisis de ADN fetal en sangre materna para la detección de trisomías 21, 18 y 13 y aneuploidías cromosómicas sexuales (una aneuploidía se produce cuando hay cromosomas de más o de menos).

- ❖ Consiste en el análisis de fragmentos de ADN del feto presentes en el plasma materno que se intercambian a través de la placenta.
- ❖ El análisis de estas células permite detectar trisomías (tres copias de un cromosoma) y otras anomalías cromosómicas sexuales en el feto. Además, se han desarrollado tests más complejos que permiten la detección de microdeleciones o microduplicaciones relacionadas con determinados síndromes, y variantes genéticas asociadas a síndromes monogénicos (un solo gen alterado).
- ❖ La prueba se realiza desde la semana 10 de gestación hasta la 18.



Figura 3. Cribado prenatal no invasivo. Fuente: Spencer R. et al. Non-invasive prenatal testing for aneuploidy screening. BMJ 2020.

✓ **Ventajas:** prueba sencilla, cómoda, precisa y segura.

✗ **Inconvenientes:** no garantiza que el feto esté afectado por otro defecto genético que no haya analizado la prueba.

Solo algunas Comunidades Autónomas cubren, a través de su Cartera Complementaria, este tipo de cribado prenatal. También se accede a través de aseguradoras (en circunstancias de riesgo confirmado por otros métodos), o vía privada, contactando con clínicas y laboratorios.

El cribado pre/neonatal. Tipos de cribado. El cribado neonatal

El cribado neonatal es un **programa de salud pública** destinado a identificar entre todos los neonatos de una población, a aquellos con mayor **riesgo de sufrir determinadas enfermedades que amenazan su salud y su vida.**

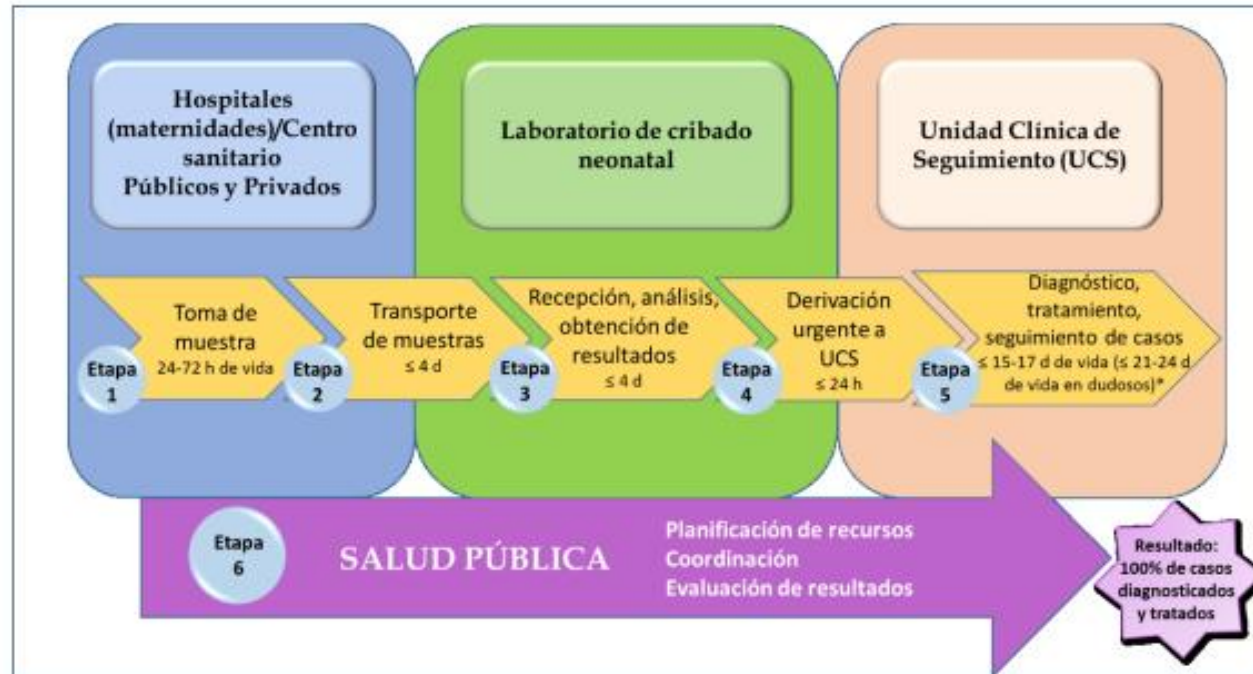
- La prueba de cribado neonatal más importante es la conocida como “la prueba del talón” que consiste en la recogida de unas gotas sobre un papel de filtro de la sangre capilar del talón del recién nacido entre sus 24 y 72 primeras horas de vida. Con esta muestra se realizan determinados análisis bioquímicos y/o genéticos en el laboratorio de cribado neonatal, con el fin de detectar aquellos niños con riesgo de padecer alguna de las enfermedades incluidas en el programa.
- En la actualidad, todas las enfermedades ofertadas por los programas de cribado neonatal son enfermedades raras, ya que la prevalencia de cada una de ellas es inferior a 1 cada 2.000 recién nacidos.
- Las pruebas de cribado neonatal **no son consideradas pruebas diagnósticas**. Ante un resultado positivo en la prueba de cribado, es preciso realizar otras pruebas (bioquímicas, enzimáticas y/o genéticas) para confirmar o descartar la enfermedad de la que se sospecha. Dicho resultado, por tanto, no indica iniciar medidas terapéuticas, a menos que sea con fines preventivos, hasta que se confirme que el recién nacido padece una enfermedad que pueda amenazar su salud.
- No se trata de una prueba obligatoria, aunque actualmente se realiza sobre el 100% de los neonatos.



Fuente: Europa Press

El cribado pre/neonatal. ¿Cómo se organiza el cribado neonatal?

El Programa de cribado neonatal se organiza en **6 etapas clave**:



Etapa 1: toma de muestras.

Etapa 2: transporte de muestras.

Etapa 3: recepción de las muestras, análisis y obtención de resultados por parte del laboratorio de cribado neonatal.

Etapa 4: remisión desde el laboratorio de cribado, a la unidad clínica de referencia, de los casos detectados positivos.

Etapa 5: diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los casos en la unidad clínica.

Etapa 6: coordinación y evaluación del programa desde la estructura de salud pública.

Figura 4. Etapas del programa de cribado neonatal Fuente: Programa de Cribado Neonatal del Sistema Nacional de Salud. Informe de Evaluación. Año 2019. Ministerio de Sanidad, 2021. https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/Cribado/docs/InformeDeEvaluacionSICN_2019.pdf

El cribado pre/neonatal. Laboratorios de cribado neonatal en España

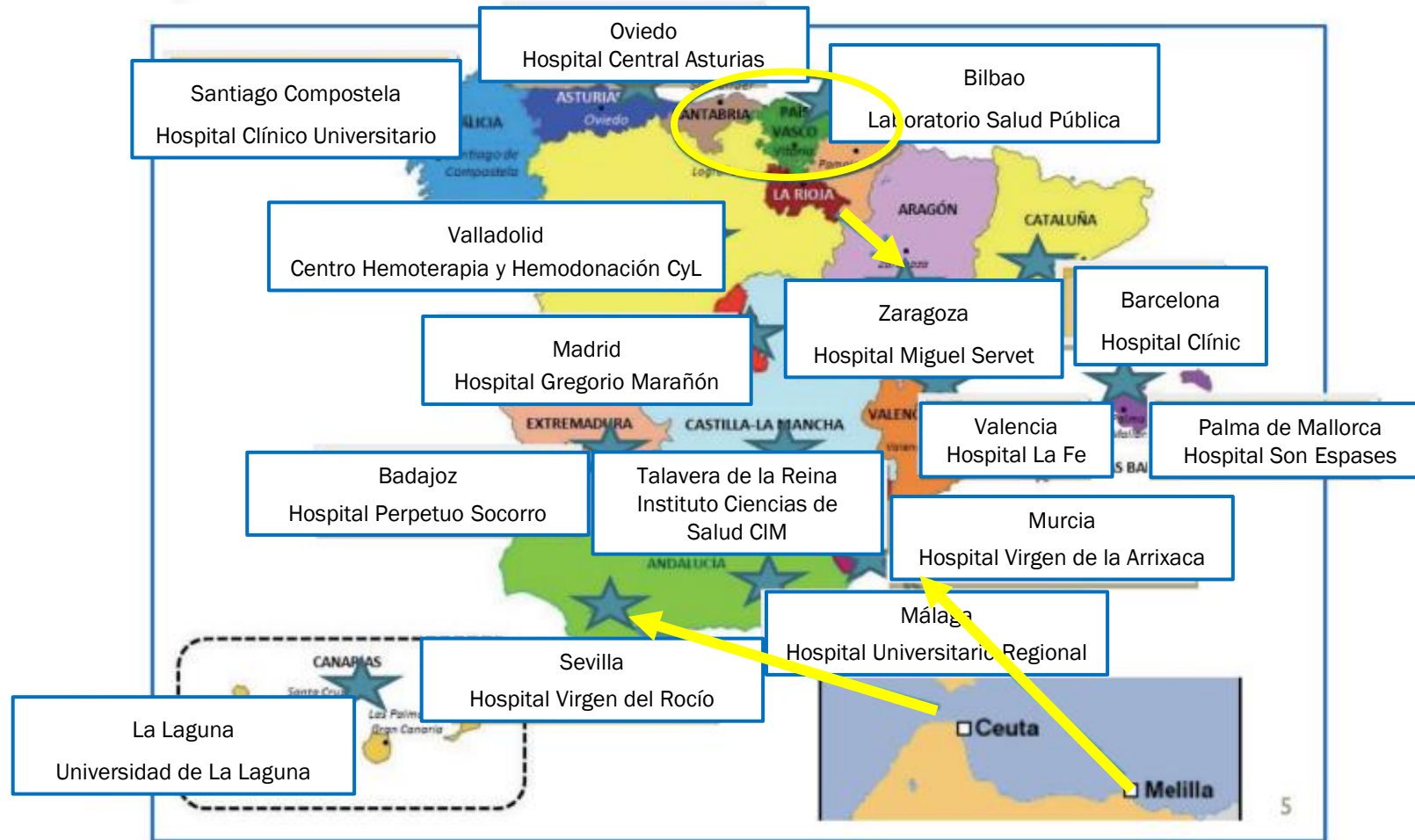


Figura 5. Laboratorios de cribado neonatal en España en 2020. Figura modificada de *Marín Sorial et. al, 2021. Inicio, evolución y situación actual de los programas de cribado neonatal en España.*

https://www.sanidad.gob.es/biblioPublic/publicaciones/recursos_propios/resp/revista_cdrom/VOL95/C_ESPECIALES/RS95_C_202102041.pdf

El cribado pre/neonatal. Criterios de inclusión de las enfermedades en el cribado neonatal

Requisitos para introducir una patología en el programa de cribado universal en España

- ❖ La enfermedad propuesta da lugar a **severa morbilidad física y/o mental o mortalidad** si no se diagnostica precozmente en periodo neonatal.
- ❖ La enfermedad **no puede detectarse clínicamente** en el periodo neonatal o existen grandes dificultades para ello.
- ❖ Existe un **tratamiento disponible efectivo o paliativo** que mejora la calidad y/o la expectativa de vida del paciente.
- ❖ La incidencia de la enfermedad en la población cribada ha de ser **relativamente alta** (1/10.000-15.000) por sí sola o en **combinación** con aquéllas que se detectan en el mismo proceso analítico.
- ❖ El **procedimiento analítico** de cribado ha de ser **rápido, sensible, específico** y de **coste razonable** (eficiente).
- ❖ Los beneficiarios de la inclusión de la enfermedad en los programas de cribado han de ser: el **niño** en primer lugar, pero también la **familia** y la **sociedad**.
- ❖ Deben existir **unidades de diagnóstico, tratamiento y seguimiento clínico** para el **paciente pediátrico** y también cuando el paciente alcance su **edad adulta**.
- ❖ Debe existir una coordinación entre los centros maternos, donde se realiza la toma de muestra, el laboratorio de cribado, el laboratorio de confirmación (cuando sea distinto al de cribado) y las unidades de diagnóstico, tratamiento y seguimiento clínico.

Fuente. Programas de cribado neonatal en España: Actualización y propuestas de futuro. <https://www.siiis.net/docs/ficheros/PROGRAMA%20CRIBADO.pdf>

El cribado pre/neonatal. Enfermedades sujetas actualmente a cribado neonatal en España

1-Hipotiroidismo congénito (HC)	21-Acidemia metilmalónica (MMA)
2-Fibrosis quística (FQ)	22-Déficit de Ketotilasa (KTD)
3-Anemia falciforme (AF)	23-Deficiencia de la proteína trifuncional (TFPD)
4-Fenilcetonuria (PKU)	24-Aciduria 3 hidroxil 3 metil glutárica (HMG-CoALD)
5-Acidemia glutárica tipo I (GA-I)	25-Deficiencia de 3 metilcristal CoA carboxilasa (3-MCCD)
6-Deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena larga (LCHADD)	26-Aciduria 3 metilglutacónica (3MGA)
7-Deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media (MCADD)	27-Deficiencia múltiple de carboxilasa (MCD)
8-Déficit de Biotinidasa	28-Aciduria 2 metil 3 hidroxibutírica (2M3HBA)
9-Enfermedad de orina con olor a jarabe de arce (MSUD)	29-Deficiencia de 2 metilbutirilglicinuria (2MBG)
10-Homocistinuria (HCN)	30-Isobutilglicinuria (IBG)
11-Hiperplasia suprarrenal congénita (HSC)	31-Aciduria malónica (MAL)
12- Acidemia isovalérica (IVA)	32-Deficiencia primaria de carnitina (CUD)
13-Hiperfenilalaninemia/Defectos cofactor de tetrahidrobiopterina (HFA)	33-Déficit de carnitina palmitoil transferasa tipo I y tipo II (CPT I,CPT II)
14-Tirosinemia tipo I,II,III (TYR-I,TYR-II,TYR-III)	34-Deficiencia de carnitina/acilcarnitina traslocasa (CACTD)
15-Citrulinemia tipo I y II (CIT I,CIT II)	35-Déficit de acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga (VLCADD)
16-Aciduria argininosuccínica (ASLD)	36-Déficit de acil-CoA deshidrogenasa de cadena corta (SCADD)
17-Argininemia (ARG)	37-Deficiencia múltiple de acil-CoA deshidrogenasa (MADD)
18-Hipermetioninemia (MET)	38-Galactosemia por deficiencia de galactosa 1 fosfato uridiltransferasa (GALT-D)
19-Cistinuria	39-Galactosemia por deficiencia de galactoquinasa (GALK-D)
20-Acidemia propiónica (PA)	40-Inmunodeficiencia combinada grave (SCID)

El programa poblacional de cribado neonatal de la Cartera de Servicios Comunes del Sistema Nacional de Salud tiene aprobadas 11 enfermedades (en la tabla en amarillo). Actualmente hay 7 implantadas y 4 están en proceso de implantación (el déficit de biotinidasa, la enfermedad de orina con olor a jarabe de arce, la homocistinuria, y la hiperplasia suprarrenal congénita).

Además, cada Comunidad/Ciudad Autónoma tiene la potestad de ampliar el número de enfermedades cribadas en sus respectivas carteras de servicios complementarias.

Algunas Comunidades/Ciudades Autónomas han incluido más enfermedades en sus programas de cribado neonatal. Así, algunas incluyen el diagnóstico de hasta 40 patologías, mientras que otras tan solo cuentan con las 7 establecidas por la regulación estatal.

Todo ello genera inequidad en el acceso a las pruebas de cribado, ya que su acceso depende de la Comunidad Autónoma de residencia de la familia.

Enfermedades detectadas en los programas de cribado por Comunidad Autónoma

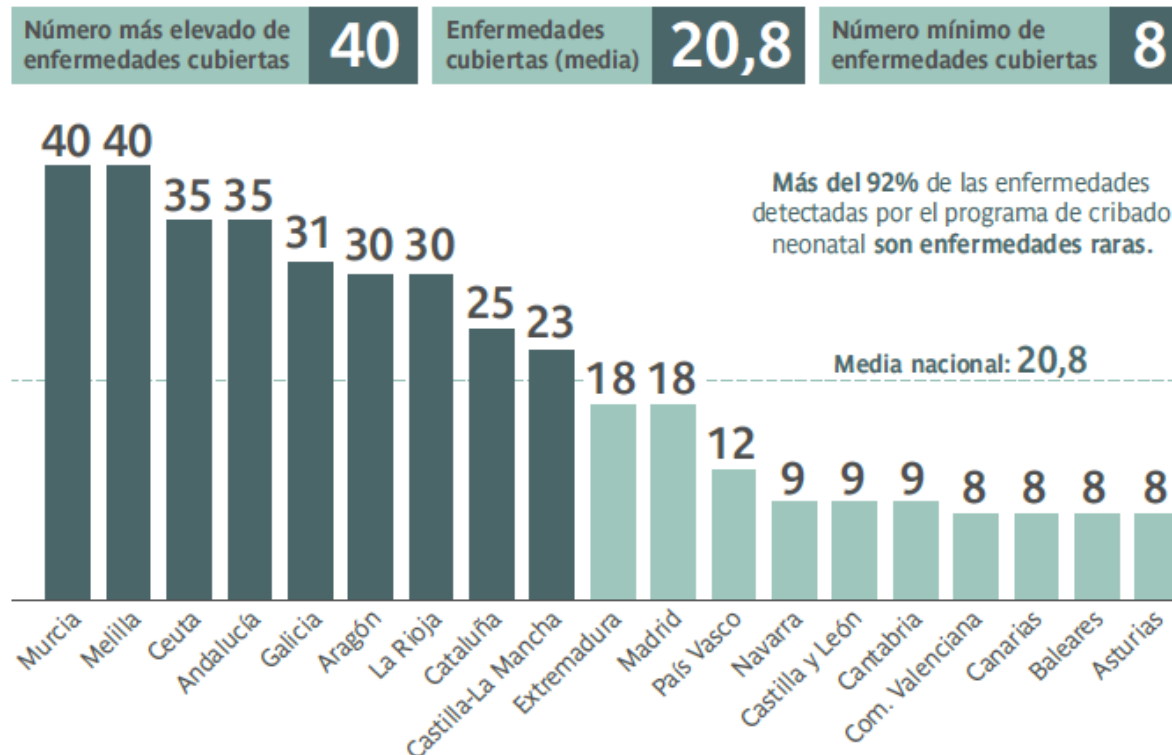


Figura 6. Enfermedades incluidas en los programas de cribado neonatal en las diferentes Comunidades Autónomas actualmente. Fuente: Herramientas para el diagnóstico de las Enfermedades Raras: el cribado neonatal, 2022. https://centroestudiospoliticaspublicas.com/wp-content/uploads/2021/03/220630_Informe-cribados-neonatales.pdf

El cribado pre/neonatal. Perspectivas futuras del cribado neonatal

- En España se tiende a ir aumentando el número de enfermedades a incluir en los programas de cribado, en su mayoría, **enfermedades metabólicas hereditarias**, pero también **neuromusculares** (ej: atrofia muscular espinal) o **inmunológicas** (ej: inmunodeficiencia combinada severa).
- Asimismo, en España es necesario que existan más unidades clínicas acreditadas para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las enfermedades detectadas.
- Cabe destacar el desarrollo de proyectos piloto para introducir la secuenciación del genoma completo en el cribado neonatal (cribado neonatal genómico) en países como Estados Unidos, Reino Unido o Australia. No obstante, se está aún lejos de que estas técnicas se incorporen de manera ordinaria al procedimiento de cribado, teniendo en cuenta el estado de conocimiento científico actual y los conflictos éticos y legales implícitos.



La situación de los programas de cribado neonatal de los países de la UE es muy desigual, desde las 2 patologías de Rumanía y Chipre a las 48 de Italia. De los 30 países incluidos en la figura siguiente, España (en rojo en la figura) ocupa el puesto 21 en número de patologías cribadas (orden de mayor a menor).

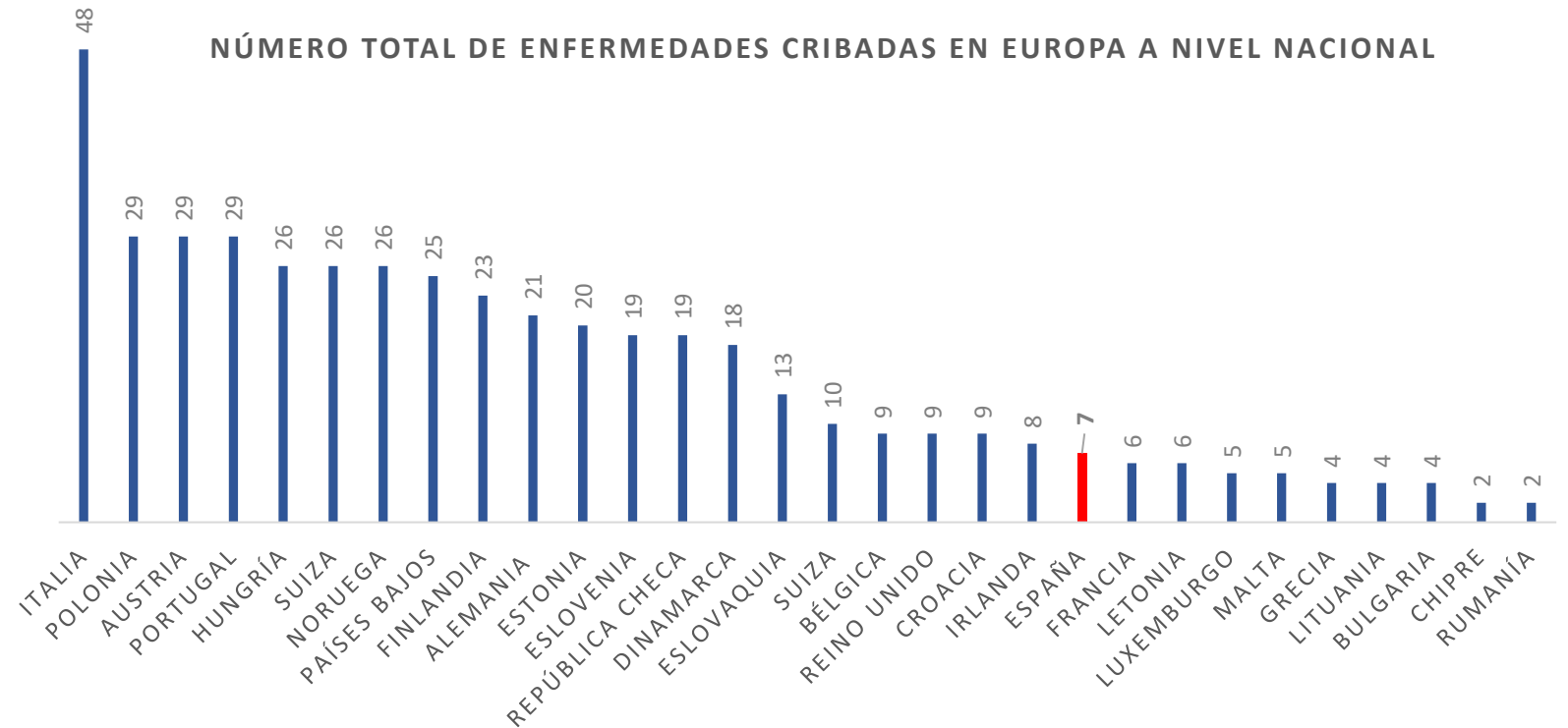


Figura 7. Número de patologías cribadas en Europa. Fuente. Wilsdon, T. et al. (2022) "A Landscape Assessment of Newborn Screening in Europe," Technology Networks. <https://www.technologynetworks.com/diagnostics/blog/a-landscape-assessment-of-newborn-screening-in-europe-359964>.

España es el país de Europa donde existe mayor diferencia entre el número de enfermedades comparando las que se criban a nivel nacional (y, por tanto, obligatorias) y aquellas que se incorporan adicionalmente a los programas de cribado neonatal de las diferentes Comunidades/Ciudades Autónomas.

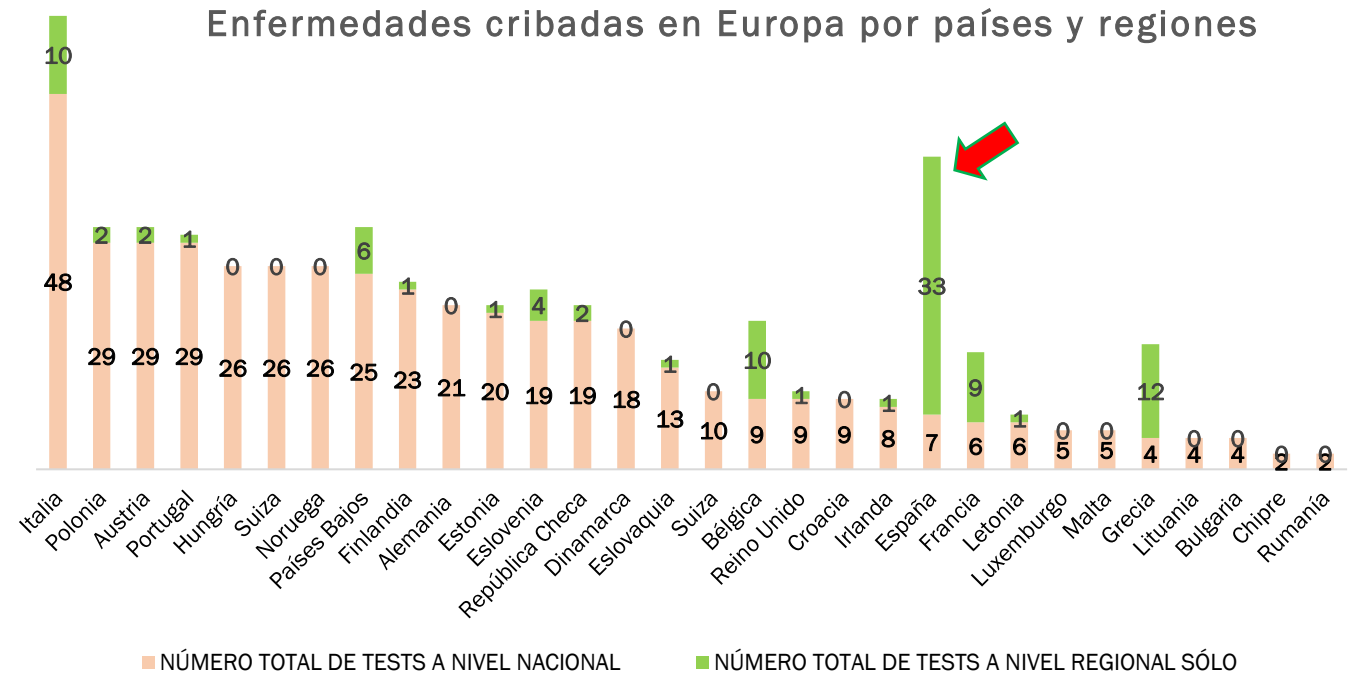


Figura 8. Número de patologías cribadas en Europa a nivel nacional y regional. Fuente: Wilsdon, T. et al. (2022) “A Landscape Assessment of Newborn Screening in Europe,” Technology Networks. <https://www.technologynetworks.com/diagnostics/blog/a-landscape-assessment-of-newborn-screening-in-europe-359964>.