

Regione Lombardia: Programa de Cribado Neonatal

“...una gota de sangre para una mejor calidad de vida...”

El cribado neonatal en nuestra región: información para los padres

Qué es el cribado neonatal

En nuestra región, a todos los recién nacidos, antes de volver a casa de las guarderías de los hospitales donde han nacido, se les toma una pequeña muestra de sangre capilar, necesaria para la realización gratuita de algunas pruebas de laboratorio, útiles para la detección precoz de niños que padecen de algunas enfermedades congénitas raras: **se trata del cribado neonatal**.

El cribado neonatal —establecido como **obligatorio** por la Ley 104/1992 (art. 6) y por el Decreto del Primer Ministro del 9/07/1999 y realizado en todo el país para el diagnóstico del Hipotiroidismo congénito, Fibrosis quística, Fenilcetonuria y, en la región de Lombardía, también para la Hiperplasia Suprarrenal Congénita— se ha aplicado mediante la introducción del cribado neonatal ampliado (SNE, por sus siglas en italiano), que es un programa adicional de cribado neonatal para algunas Enfermedades Metabólicas Hereditarias (EMH). También el **Cribado Neonatal Ampliado (SNE) es obligatorio**, según la Ley n.º 167/2016 del Decreto del Ministerio de Salud del 13/10/2016 y el Decreto del Primer Ministro del 12/01/2017.

Por qué es importante el cribado neonatal

El cribado neonatal es el paso fundamental de un camino que permite identificar rápidamente, tras el nacimiento, a los niños que padecen enfermedades congénitas y permite iniciar precozmente, en centros clínicos de referencia y con alta especialización, las terapias específicas con fármacos o dietas especiales que permitan un desarrollo normal o mejoren significativamente el estado de salud del niño enfermo. **Por lo tanto, el cribado es muy importante para prevenir o limitar los daños, típicos de estas enfermedades, y garantizar una buena calidad de vida al mayor número de niños enfermos. El Laboratorio Regional de Referencia para el Cribado Neonatal (LRRSN, por sus siglas en italiano) de la ASST Fatebenefratelli Sacco de Milán** es el laboratorio regional al que se envían, para su análisis, todas las muestras de los recién nacidos de Lombardía, independientemente de dónde hayan nacido (hospitales públicos y privados, clínicas privadas, etc.).

Enfermedades sujetas a cribado neonatal

En nuestra Región, el cribado neonatal se ha activado, de acuerdo con las obligaciones legales, para las siguientes enfermedades:

- **FENILCETONURIA (PKU)**: es una enfermedad hereditaria y en las regiones italianas se presenta, considerando también sus variantes menores (Hiperfenilalaninemias-HPA), en aproximadamente un niño cada 4.000 nacimientos. Debido a la acumulación de un aminoácido [Fenilalanina (Phe)], en algunos casos puede causar daños cerebrales graves e irreversibles, si se detecta con retraso. Una dieta especial, iniciada tempranamente después del nacimiento en pacientes con altas concentraciones de PHE en la sangre y llevada a cabo bajo una cuidadosa supervisión médica, puede evitar estos daños, lo que permite un desarrollo físico y mental normal. Desde el punto de vista del laboratorio, el cribado implica la medición en la muestra de sangre neonatal de los aminoácidos Fenilalanina, Tirosina y el cálculo de su proporción (Fenilalanina/Tirosina).
- **HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO (HC)**: el HC Primario es la enfermedad endocrina más frecuente de la infancia y de la edad pediátrica, se debe a una función alterada o ausente de la glándula tiroidea y se presenta en aproximadamente un niño cada 2.500 nacimientos. La falta o insuficiente producción de hormonas tiroideas puede determinar, si se prolonga en el tiempo, graves daños, cerebrales y físicos, evitables con la administración farmacológica precoz y diaria de hormonas tiroideas, bajo cuidadoso control médico. Desde el punto de vista del laboratorio, el cribado implica la medición de la hormona Tirotrópica (TSH) en la muestra neonatal. El uso del marcador bioquímico TSH por sí solo

(hoy en día considerado el marcador más sensible para el cribado neonatal de las formas primarias de HC) no permite identificar las formas más raras del llamado HC “central”.

- **HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA** por deficiencia de 21-hidroxilasa (HSC): el término describe un grupo de trastornos endocrinos hereditarios que afectan a ambos sexos con una incidencia de alrededor de 1 de cada 15.000 individuos. Están causados por un defecto enzimático de transmisión genética que afecta a la síntesis de las hormonas producidas por las glándulas suprarrenales. Los signos clínicos pueden ser muy variables. Hoy en día el diagnóstico precoz de esta enfermedad permite iniciar un tratamiento terapéutico adecuado que evita los daños derivados de la disfunción hormonal asociada a esta dolencia. Desde el punto de vista del laboratorio, el cribado implica la medición de la hormona 17 alfa hidroxiprogesterona (b-17OHP) en la muestra neonatal.
- **FIBROSIS QUÍSTICA (FQ)**: también llamada Mucoviscidosis, es una de las enfermedades hereditarias más comunes en Italia y se presenta en aproximadamente uno de cada 3.500 niños nacidos. Los síntomas, dependiendo de la diferente expresión del defecto genético, pueden aparecer incluso varios años después del nacimiento. Hoy en día el diagnóstico precoz de esta enfermedad permite aplicar a tiempo la atención especializada más adecuada para garantizar la mejor calidad de vida de los pacientes. Desde el punto de vista de laboratorio, el cribado consiste en la medición de la enzima Tripsina (b-TIR) en la muestra neonatal; en todos los lactantes con hipertirosinemia (es decir, con una concentración sanguínea elevada de b-TIR) se realiza un análisis dirigido del gen CFTR, con la búsqueda de un panel de mutaciones de mayor frecuencia, lo que permite identificar con mayor certeza y oportunidad a los lactantes con mayor riesgo de FQ (véase a continuación).
- **CRIBADO NEONATAL AMPLIADO (SNE)**: este término se utiliza para definir el complejo programa de cribado neonatal para un amplio grupo de Enfermedades Metabólicas Hereditarias (EMH), que se enumeran en las tablas 1 y 2 del Decreto del Ministerio de Salud del 13/10/2016. Son enfermedades raras, de origen genético, extremadamente variables en su incidencia, expresión bioquímica, molecular y clínica. El diagnóstico precoz de estas enfermedades es muy importante, porque permite iniciar a tiempo terapias y dietas específicas, antes de que se puedan determinar daños graves en el organismo de los recién nacidos enfermos. Los principales grupos de EMH sujetos al SNE son:
 - **AMINOACIDOPATÍAS** (acrónimo: AA)
En este grupo de EMH (que también incluye la Fenilcetonuria), una deficiencia enzimática hereditaria específica puede determinar la incapacidad de “procesar” adecuadamente los aminoácidos introducidos con los alimentos o derivados del proceso fisiológico del llamado “catabolismo proteico”. Por ello, se determina en el organismo la acumulación anormal de estos aminoácidos o de sus metabolitos, lo que puede tener consecuencias tóxicas, incluso graves, para algunos órganos (en particular, pero no solo, para el Sistema Nervioso Central).
 - **ACIDEMIAS ORGÁNICAS** (acrónimo: AO)
En este grupo de EMH, de forma similar a las AA, una deficiencia enzimática hereditaria específica puede determinar la acumulación en la sangre de algunos “ácidos” que alteran el equilibrio “ácido-base” del organismo, con posibles efectos tóxicos incluso importantes para algunos órganos y funciones corporales vitales.
 - **DEFECTOS DE LA OXIDACIÓN DE ÁCIDOS GRASOS** (acrónimo: OAG)
En este grupo de EMH, las enzimas utilizadas para la correcta utilización de los ácidos grasos no están disponibles de forma hereditaria o tienen una actividad reducida. Esta condición determina una importante reducción en la producción de energía por parte de nuestro organismo, en particular cuando la concentración de glucosa (el principal “combustible” de nuestro organismo) tiende —también fisiológicamente— a reducirse. Las consecuencias de una condición de disponibilidad reducida de componentes energéticos pueden alterar la función de muchos órganos y distritos corporales y, si no se identifican y corrigen, conducen a la aparición de daños orgánicos y sistémicos tanto agudos (particularmente relacionados con la condición de hipoglucemia asociada) como crónicos.
 - **DEFECTOS DEL CICLO DE LA UREA** (acrónimo: DCU)
Los defectos del ciclo de la urea (DCU) se encuentran entre los defectos hereditarios más comunes del metabolismo, cuyas manifestaciones clínicas (con inicio tanto en la edad neonatal como posteriormente) se relacionan principalmente con el efecto tóxico multiorgánico del amonio acumulado en exceso en las personas enfermas, debido al defecto enzimático. Hoy en día, entre todos los posibles DCU, el Programa SNE es capaz de identificar solo cuatro defectos: Citrulinemia tipo I y tipo II, Aciduria Argininosuccínica, Argininemia. La intervención terapéutica

(farmacológica y dietética) tiene por objeto evitar la acumulación de amonio en los tejidos y órganos.

- **DEFICIENCIA DE LA BIOTINIDASA** (acrónimo: BTD)

Se trata de una enfermedad hereditaria que determina un defecto congénito del metabolismo de la biotina que, en ausencia de tratamiento, se caracteriza por cuadros clínicos variables e incluso graves que afectan a muchos órganos.

- **GALACTOSEMIA** (abreviatura: GAL)

El término Galactosemia identifican tres EMH, caracterizadas por una deficiencia en el metabolismo de la galactosa (un azúcar presente de forma natural en la leche, incluida la materna); En este grupo se incluyen una enfermedad grave que puede ser mortal si no se trata pronto después del nacimiento (galactosemia clásica por deficiencia de la enzima galactosa-1-fostato uridiltransferasa), una forma leve poco frecuente con cataratas (deficiencia de galactoquinasa) y una forma muy rara de gravedad variable (deficiencia de galactosa epimerasa 3). El cribado de la galactosemia está dirigido principalmente a identificar a los bebés con riesgo de padecer la forma clásica grave, pero los bebés con las otras dos formas descritas anteriormente también pueden ser seleccionados en el proceso de cribado.

- **Incidencia de las EMH:** en general, a partir de los datos italianos disponibles hoy en día, que se refieren al año 2016, se estima que un recién nacido de cada 2.500 sometidos a cribado puede padecer, potencialmente, una de las EMH objeto del cribado.

- **Nota importante:** para realizar correctamente el SNE se miden muchos analitos sanguíneos (aminoácidos, acilcarnitina) utilizando una tecnología especial llamada “masas en tándem”: además de las EMH mencionadas anteriormente, se pueden detectar otras condiciones, incluso no hereditarias, (por ejemplo, la deficiencia de vitaminas) que pueden tener importancia clínica tanto para los recién nacidos como para las madres. Algunas de estas condiciones se listan en la Tabla 3 del Decreto Ministerial de Salud del 13/10/2016. También se proporcionan medidas de notificación y seguimiento para todas estas condiciones, si se identifican.

MÉTODOS PARA LLEVAR A CABO EL CRIBADO

El personal encargado de los lugares de nacimiento realiza la extracción, entre las 48 y 72 horas de vida, de unas gotas de sangre obtenidas mediante la toma de una muestra del talón del bebé; la muestra obtenida se utiliza para la ejecución de todos los programas de cribado neonatal y desde el lugar de nacimiento se envía al Laboratorio de Cribado Neonatal para su análisis en laboratorio. Las muestras se analizan rápidamente tras su llegada al laboratorio y los resultados del análisis se envían al hospital de nacimiento: si son negativos (normales), los padres no recibirán ninguna comunicación. En algunos casos puede ocurrir que la muestra de sangre sea **insuficiente** o que el resultado del análisis sea **dudoso**, por lo que hay que tomar una segunda muestra. En el caso de que el resultado sea “**no negativo**”, se llevarán a cabo pruebas de laboratorio posteriores (bioquímicas y, si procede, moleculares) y el personal sanitario del lugar de nacimiento se pondrá en contacto con los padres. En caso de que se confirme el resultado positivo de las pruebas de laboratorio, el recién nacido es remitido rápidamente al Centro Clínico de referencia para lo siguiente:

- continuar la vía diagnóstica (acciones integradas de control clínico, de laboratorio y de asesoría genética) hasta la correcta identificación o exclusión de una condición de enfermedad metabólica hereditaria;
- activar, cuando sea necesario, una intervención terapéutica específica.

Un resultado positivo de una prueba de cribado no significa “enfermedad”, solo es una señal de alarma que hace necesaria la realización de pruebas diagnósticas en profundidad. **Solo unos pocos bebés, que se vuelvan a llamar por una prueba de cribado positiva, resultarán, al final, realmente enfermos.** No obstante, el personal médico y de enfermería del Hospital de nacimiento facilitará con prontitud a la familia cualquier información relativa a la realización de las pruebas de control y su significado.

ALCANCE DE LA COMUNICACIÓN DE LOS DATOS PERSONALES

La realización del cribado requiere, para su realización y la correcta interpretación de los procedimientos analíticos, la comunicación de los datos personales del recién nacido (datos identificativos, sanitarios y de

anamnesis) entre las Estructuras del sistema regional de cribado neonatal (lugar de nacimiento, laboratorio de cribado y confirmación diagnóstica, centros clínicos de referencia). Además, los casos positivos al cribado, para los que se ha confirmado el diagnóstico, se comunican a los Registros regionales y nacionales de competencia respecto a las medidas de seguridad y dispositivos adecuados para el tratamiento de los datos personales sensibles, tal y como establece el Decreto Legislativo 196/2003.

TIEMPOS DE CONSERVACIÓN DE LAS MUESTRAS

Una vez realizado el cribado neonatal, la muestra de sangre se conserva cautelarmente durante un periodo de dos años en el Laboratorio Regional de Cribado Neonatal (conservación a corto plazo), periodo que se considera necesario para la realización de cualquier acción de control y verificación del estado de salud del recién nacido.

UNA PRUEBA MÁS: ANÁLISIS GENÉTICO PARA EL CRIBADO NEONATAL DE LA FIBROSIS QUÍSTICA

La fibrosis quística es la enfermedad hereditaria más frecuente entre los italianos y se debe a la presencia de algunas “mutaciones” (= errores) específicas en el patrimonio genético individual: la enfermedad se presenta en el 25% de los hijos de padres que son ambos portadores sanos (por tanto, no están enfermos) de una mutación.

Para poder identificar, con mayor certeza, al mayor número posible de pacientes, el programa de cribado neonatal de esta enfermedad requiere, en menos del 2% de los recién nacidos, la realización de una prueba adicional representada por el análisis del patrimonio genético del recién nacido para la búsqueda de mutaciones de la FQ (prueba de ADN para la fibrosis quística). Esta segunda prueba, que solo se realiza a los bebés con mayor riesgo de padecer fibrosis quística, identifica más rápidamente y con mayor sensibilidad a los bebés enfermos, pero en algunos casos también identifica a los bebés no enfermos que simplemente son portadores sanos de una mutación de la fibrosis quística que debe heredarse de uno de los dos padres biológicos. Cada vez que se identifica a un recién nacido portador de una mutación de fibrosis quística, se solicita al Laboratorio de Cribado Neonatal que realice una prueba definitiva (**prueba de sudor**), acompañada de una entrevista informativa con los padres, realizada por personal cualificado del Laboratorio de Cribado. También se ofrece a los padres (y se recomienda encarecidamente) la posibilidad de realizar un asesoramiento genético y un estudio molecular de la fibrosis quística, para definir mejor la composición genética individual y el llamado riesgo de pareja (riesgo de tener hijos que padezcan esta enfermedad en futuros embarazos).

Los padres que, a pesar de la importancia de esta prueba adicional, estén en contra de la realización de la prueba genética de la fibrosis quística en la muestra de su hijo, pueden expresar este deseo al personal médico del departamento, que informará al Laboratorio de Cribado Neonatal: en este caso, sin embargo, deben ser responsablemente conscientes de que esta acción de disenso **reducirá en gran medida la posibilidad de que su hijo, si está enfermo, sea correctamente identificado por el programa de cribado**, ya que la imposibilidad de realizar la prueba genética prevista por el programa, reduce en gran medida la sensibilidad (alrededor del -15%) y la seguridad del cribado. Por este motivo, se pedirá a los padres que firmen un formulario especial. En cualquier caso, el cribado neonatal de la fibrosis quística, que es obligatorio por ley, se realiza únicamente mediante pruebas bioquímicas (b-TIR, prueba de sudor).

INFORMACIÓN IMPORTANTE QUE HAY QUE RECORDAR

¡El cribado es una actividad importante de la **medicina preventiva** que puede evitar, o reducir en gran medida, los daños de algunas enfermedades congénitas!

Aunque los programas de cribado utilizan métodos de laboratorio muy sensibles, ningún programa de cribado puede detectar a **todos** los bebés enfermos de la población a la que se aplica.

Los programas de cribado están diseñados para **minimizar** las molestias al recién nacido y el malestar de la familia: menos del 5,0% de todos los recién nacidos requieren procedimientos de cribado (de diferente grado).

Se vuelve a llamar a algunos bebés **solo** para realizar un control de seguridad de la primera prueba con resultados “dudosos” o porque por razones técnicas la muestra de sangre era insuficiente para un análisis preciso.

Un **resultado positivo en la prueba de cribado neonatal** no significa que el bebé esté enfermo, sino que es necesario realizar más controles. Sin embargo, es muy importante que todos los bebés con un resultado positivo se sometan al programa de cribado.

[Texto elaborado el 1/10/2018 por el LRRSN]

Regione Lombardia: Programa de Cribado Neonatal

Certificación de la información sobre el “Cribado neonatal”

El / la abajo firmante (Apellidos y Nombres)

.....
nacido/a el quien ejerce la patria potestad sobre el / la recién nacido/a
(Apellidos, Nombres del recién nacido/a) nacido/a el
..... en el Hospital / Clínica
Ciudad

declara

que ha recibido el documento informativo “El cribado neonatal en nuestra región” con fecha
y que ha comprendido su contenido. En particular, declara que ha sido informado/a sobre lo siguiente:

- ✓ *el cribado es una importante actividad de medicina preventiva, obligatoria por ley, que puede evitar, o reducir en gran medida, los daños de algunas enfermedades congénitas;*
- ✓ *aunque se utilizan métodos y tecnologías de laboratorio muy sensibles, ningún programa de cribado puede detectar a todos los recién nacidos enfermos de la población examinada;*
- ✓ *los programas de cribado, aunque están diseñados para minimizar las molestias causadas al recién nacido y el malestar para la familia, requieren en algunos casos (prueba de cribado positiva) la activación de exámenes de control específicos (un evento que ocurre en menos del 5,0 % del total de la población neonatal);*
- ✓ *se vuelve a llamar a algunos bebés solo para realizar un control de seguridad de la primera prueba con resultados “dudosos” o por “muestra insuficiente”;*
- ✓ *en algunos casos, el protocolo de cribado neonatal de la Fibrosis Quística requiere la realización de pruebas genéticas, para las cuales, sin embargo, se puede pedir a los padres que no estén de acuerdo con la realización (con una reducción significativa de la sensibilidad del programa);*
- ✓ *es muy importante que todos los recién nacidos con resultados positivos hagan los controles previstos por el programa de cribado;*
- ✓ *la positividad de una prueba de cribado neonatal no significa que el niño esté enfermo, sino que solo es necesario hacer más controles.*

Asimismo, **declara** que el Personal Sanitario (Neonatólogo o Personal de Enfermería autorizado) ha respondido de forma exhaustiva a cualquier pregunta o duda sobre la información anterior.

Fecha

Firma de la Madre

Firma del Padre

Firma del Neonatólogo / Personal de Salud de referencia

.....

Hospital / Clínica y Departamento (nombre)
.....

[Texto elaborado el 01.10.2018 por el LRRSN]

Este formulario debe considerarse a todos los efectos parte integrante del historial médico.